



ARTIGO ORIGINAL

Impactos dos hipoglicemiantes orais no desenvolvimento neuropsicomotor e pondero-estatural em recém-nascidos

Impacts of oral hypoglycemics neurological development and weight-height neonatal.

Jean Carl Silva¹, Carolina Weinfurther², Christina de Medeiros³, Márcio Fossari³, Fabio Agertt⁴

Resumo

Avaliar comparativamente o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e pondero-estatural (PE) dos filhos de gestantes portadoras de diabetes mérito gestacional (DMG) que utilizaram metformina e glibenclamida. Foi realizado um estudo prospectivo descritivo, de maio até junho de 2011, avaliando os filhos das gestantes portadoras de DMG, que necessitaram de terapêutica complementar à dietoterapia, e utilizaram metformina (n=38) e glibenclamida (n=22). As drogas foram substituídas por insulina quando atingida a dose máxima sem controle glicêmico. Os desfechos primários avaliados foram DNPM através do Teste de Triagem de Desenvolvimento Denver II e PE. Não foi encontrada diferença nos dois grupos quanto as características maternas e controle glicêmico durante a utilização das drogas, com exceção na idade materna que foi maior no grupo da metformina (34,1%vs29,5%; p=0,03). As características ao nascimento não apresentaram diferença. Não houve diferença na idade da criança em meses no momento da avaliação (14,2%vs14,3%; p=0,82). Quanto aos desfechos avaliados, não foi encontrado diferença nos parâmetros PE, com uma relação normal (73,7%vs63,6%; p=0,39) e com sobrepeso (18,4%vs31,8%; p=0,16) nos grupos da metformina e glibenclamida respectivamente. No DNPM a maioria (80%) das crianças apresentaram uma avaliação normal, não foi encontrado diferença entre os grupos em todos os parâmetros avaliados, e o risco de déficit de linguagem foi o mais freqüente (18,1%vs18,2%; p=0,88) nos grupos da metformina e glibenclamida respectivamente. Não foi encontrado diferença no desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor entre os filhos das gestantes portadoras de DMG que utilizaram metformina e glibenclamida.

Descritores: Diabetes gestacional. Glibenclamida. Metformina. Desenvolvimento infantil.

Abstract

The aim of this work is to assess comparatively neuropsychomotor (NPMD) and pondero-statural (PS) development in babies born to mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) treated by metformin and glyburid. A prospective descriptive study was held in May-June 2011, where babies born to mothers with GDM, who needed complementary therapy to dietary therapy, and were treated by metformin (n=38) and glyburid (n=22). The drugs were replaced by insulin when maximum dose was achieved without glycemic control. The primary outcomes assessed were NPMD through screening test of Denver II and pondero-statural developments. No difference was found between the two groups when maternal characteristics and glycemic control were analysed while treated with drugs, though the only difference was the maternal age, higher in metformin group (34,1%vs29,9%;p=0,03). There were no differences in childbirth features, nor in child's age in months while the assessment was performed (14,2%vs14,3%;p=0,83). According to the outcome assessed, no difference was found in the PS parameters, with a normal ratio (73,7vs63,6% p=0,39) and with overweight (18,4vs31,8% p=0,16) in metformin and glyburid groups respectively. In NPMD most (80%) of the children presented a normal assessment, and no difference was found between groups in all parameters assessed, the language deficit risk was the most frequent (18,1vs18,2% p=0,88) in metformin and glyburid groups respectively. No difference was found in neuropsychomotor and pondero-statural development between children born to mothers with diabetes mellitus in pregnancy who were treated with metformin and glyburid.

1. PhD. Professor de obstetrícia da Universidade da Região de Joinville. E-mail: Jean.carl@univille.br

2. Acadêmico do curso de medicina da Universidade da Região de Joinville.

3. MsC. Neonatologista da Maternidade Darcy Vargas.

4. MsC. Neurologista pediátrico da Maternidade Darcy Vargas.

Keywords: Gestational diabetes mellitus. Glyburid. Metformin. Child development.

Introdução

O DMG é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, com aparecimento ou primeiramente descoberta durante a gestação. A definição se aplica tanto para a gestante que usa insulina, como para aquelas que utilizam apenas dieta para o tratamento, e com persistência ou não da doença após a gestação. Não exclui a possibilidade de uma intolerância à glicose não reconhecida previamente ou o início concomitante com a gestação¹.

O controle glicêmico é de especial importância para a redução das complicações perinatais². O aumento da morbimortalidade perinatal é atribuída à excessiva transferência de glicose materna para o feto. Esta hiperglicemia fetal estimula as células pancreáticas fetais, resultando em hipertrofia e hiperplasia das células, aumentando a secreção e causando hiperinsulinemia fetal. A hiperinsulinemia fetal crônica estimula o excessivo crescimento fetal³.

Adaptações nutricionais precoces, como na vida intra-uterina, podem deixar mudanças permanentes no metabolismo dos carboidratos, resultando em um distúrbio no adulto⁴. O alto peso ao nascer é um fator predisponente para a obesidade e diabetes tipo 2 na infância⁵.

O tratamento do diabetes durante a gestação visa um bom controle glicêmico. Quando ocorre uma falha na obtenção de bom controle glicêmico com dieta, associada ou não a exercícios físicos está indicada a insulino-terapia⁶.

A insulina é uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, porém cara e inconveniente. O uso de insulina necessita habilidade para manuseio, armazenamento e refrigeração que podem ser o maior problema nos muitos países em desenvolvimento⁷. Muitos autores não recomendam o uso de hipoglicemiantes orais durante a gestação, devido ao aumento na incidência de anomalias fetais e hipoglicemia neonatal. Esta recomendação é baseada principalmente em estudos feitos antes que drogas novas como a glibenclamida e metformina estivessem disponíveis⁸.

Alguns autores em meta-análise validam a eficácia dos hipoglicemiantes orais, além da sua segurança, em análise pós-natal imediata, porém questionam os efeitos futuros no desenvolvimento destes recém-nascidos⁹. Em estudo recente que utilizou a metformina em gestantes com ovário policístico, foi constatado não interferir no desenvolvimento neuropsicomotor, peso e altura destas crianças¹⁰.

O desenvolvimento infantil é o resultado da interação entre fatores genéticos, biológicos e ambientais que interferem na formação e maturação dos diversos

sistemas desde a fase gestacional. O Denver II é o teste de rastreamento de risco de desenvolvimento infantil, de alta sensibilidade, mais utilizado no Brasil e inclui a avaliação de comportamento social e pessoal, linguagem e habilidades motoras preconizadas como típicas do desenvolvimento e seu resultado adverte para a suspeita de atraso, requerendo avaliações adicionais¹¹.

A avaliação do desenvolvimento pondero-estatural, ou seja, a curva de crescimento peso x estatura, segundo a OMS, é o método antropométrico que estimula o agrupamento dos diagnósticos individuais e permite avaliá-los em sua situação nutricional de acordo com faixas etárias e compará-los em nível nacional. Estudar comparativamente o efeito no DNPM e PE, dos hipoglicemiantes orais utilizados pelas gestantes, no recém-nascido é o objetivo principal deste estudo.

Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo descritivo. Os sujeitos deste estudo foram recém nascidos de pacientes com diagnóstico de DMG que utilizaram metformina (n=38) ou glibenclamida (n=22) como terapêutica complementar à dietoterapia e à atividade física no tratamento do diabetes. Foram avaliados o desenvolvimento neuropsicomotor e pondero-estatural destas crianças.

O estudo foi realizado na Maternidade Darci Vargas (MDV). No período do estudo foi de 01 maio de 2011 a 30 de junho de 2011, após aprovação da comissão de ética desta maternidade e pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), seguindo as orientações CNS 196/96.

Os critérios de inclusão foram filhos de gestantes que participaram de estudo anterior e que não apresentem outras patologias que poderiam interferir no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e pondero-estatural (PE), e aceitaram participar atendendo ao chamado para avaliação. Os critérios de exclusão foram dificuldade na avaliação.

A glibenclamida foi utilizada na dose inicial de 2,5mg antes do café e almoço, a dose foi aumentada em 5 mg de 7 em 7 dias até o controle glicêmico ou até atingir a dose máxima de 20mg ao dia. A metformina foi utilizada na dose inicial de 500mg no café e jantar, sendo aumentada em 500mg de 7 em 7 dias até o controle glicêmico ou até atingir a dose máxima de 2.500mg. A insulina foi prescrita quando a dose máxima das drogas foram atingidas, na dose de 0,7ui/kg de peso materno, distribuída de 4 tomadas junto as refeições e ao deitar.

Foram avaliados os seguintes dados do recém-nascido: peso ao nascer, macrosomia (peso > 4000g),

recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) (peso acima do percentil 90 em curvas de crescimento), presença de hipoglicemia fetal. O controle da glicemia capilar periférica será realizada em todos os recém-nascidos na 1ª, 3ª e 6ª hora pós-nascimento, hipoglicemia será considerada quando a glicemia capilar (ACCU-CHEK active) estiver menor que 40 mg/dl, nas gestações a termo. Outras intercorrências fetais avaliadas: número de dias de internação, necessidade de UTI neonatal, óbito e condições de alta.

O desenvolvimento pondero-estatural foi avaliado por meio de peso e estatura colocados na curva de desenvolvimento pondero-estatural, seguindo como referência propostas pela OMS. A curva de peso x estatura relacionada com a idade utilizada para classificar a criança como magra, eutrófica, sobrepeso ou obesa¹².

O desenvolvimento neuropsicomotor destas crianças foi avaliado através de uma nova versão do Teste de Triagem de Desenvolvimento Denver II que foi delineado para ser utilizado em crianças desde o nascimento até os 6 anos de idade. O teste consiste em 125 itens que são divididos em quatro grupos: a) Pessoal-Social: aspectos da socialização da criança dentro e fora do ambiente familiar; b) Motricidade fina: coordenação olho-mão, manipulação de pequenos objetos; c) Linguagem: produção de som, capacidade de reconhecer, entender e usar linguagem e d) Motricidade ampla: controle motor corporal, sentar, caminhar, pular e todos os demais movimentos realizados pela musculatura ampla. Estes itens são administrados diretamente à criança e em alguns deles é solicitado que a mãe informe se a criança realiza ou não determinada tarefa. Para isto, utilizaremos materiais como balões, chocalhos, lápis, papel, cubos, fios e recipientes de plástico. As diferentes cores propostas no teste de Denver indicam "cuidado" quando a criança não executa ou se recusa a realizar atividade que já é feita por 75 a 90% das crianças daquela idade; ou "atraso" quando a criança não executa ou se recusa a realizar atividade que já é executada por mais de 90% das crianças que tem a sua idade. Os resultados do DNPM através do Denver II é considerado "normal" se apresentarem no máximo até 1 cuidado e nenhum atraso e considerado de "risco de déficit" se tiver 2 ou mais cuidados ou 1 ou mais atrasos somando todas as áreas de avaliação.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas. Para a análise da hipótese de igualdade entre a média dos dois grupos foi utilizado o teste t de Student, quando a suposição de

normalidade foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas abaixo de 5). O nível de significância utilizado para os testes será de 5%.

Resultados

Não foi encontrada diferença nos dois grupos quanto as características maternas, número de gestações anteriores, IMC, idade gestacional no momento diagnóstico, valores glicêmicos no diagnóstico e tratamento, falha no tratamento com os hipoglicemiantes orais. Apenas a idade materna apresentou diferença (34,1 vs 24,5 anos $p=0,03$) nos grupos da metformina e glibenclamida respectivamente. Tabela 1.

As características ao nascimento não apresentaram diferença na via de parto, na idade gestacional no momento do parto, apgar no 1º e 5º minutos, presença de recém-nascidos GIG ou hipoglicemia neonatal e ao sexo. Tabela 2.

Não houve diferença na idade da criança em meses no momento da avaliação (14,2 vs 14,3 meses $p=0,82$). A maioria das crianças apresentaram relação PE normal (70%), comparando os grupos não encontramos diferença na relação peso x estatura normal (73,7 vs 63,6% $p=0,39$), e no sobrepeso (18,4 vs 31,8% $p=0,16$), nos grupos da metformina e glibenclamida respectivamente. Tabela 3

A maioria das crianças apresentaram a avaliação no DNPM normal (80%). Não encontramos diferença entre os grupos, com risco de déficit total (21vs18,2% $p=0,68$), linguagem (18,1vs18,2% $p=0,88$), pessoal-social (15,8vs9,1% $p=0,54$), motor (5,2vs13,6% $p=0,21$), motor adaptativo (7,9vs18,2% $p=0,18$), nos grupos da metformina e glibenclamida respectivamente. Tabela 3.

Discussão

O DMG é uma patologia que atinge aproximadamente 7% das gestantes, o seu tratamento visa um bom controle glicêmico, a dieta e atividade física atinge este objetivo na maioria das gestantes, porém 30-35% destas necessitam de uma terapêutica complementar, sendo a insulino-terapia cara, de difícil aceitação e manipulação, os hipoglicemiantes orais aparecem como alternativa, com resultados neonatais imediatos semelhantes aos da insulina, necessitando para sua validação um controle evolutivo neonatal⁹.

Contribuindo para esta avaliação, este estudo ava-

liou o DNPM dos recém-nascidos das gestantes que utilizaram estas drogas, além de comparar com séries históricas. Os resultados do DNPM através do Denver II mostraram porcentagens que não diferiram entre os grupos. Entre as crianças avaliadas, nos dois grupos, encontramos um risco de atraso de apenas 20% revelando ser inferior aos valores encontrados em outros estudos, que oscilaram entre 20,5 e 34%¹³⁻¹⁵ em população do sistema público de saúde.

Dentre os parâmetros avaliados o risco de déficit de linguagem foi o mais comum (18,1vs18,2%p=0,88) nos dois grupos, outros autores estudando população geral encontraram também neste item maior prevalência¹⁵.

Apesar de não significativa a metformina apresentou um maior número de crianças com suspeita de risco de atraso no DNPM (21%). Alguns autores avaliando o DNPM dos RNs cujas mães utilizaram metformina durante a gestação também não encontraram alterações significativas nesta avaliação¹⁰.

Quanto a avaliação PE, encontramos o maior número de crianças com sobrepeso cujas mães utilizaram glibenclamida (36%), porém sem diferença significativa. Ao nascimento também foi encontrada um maior número de recém-nascidos grandes para idade gestacional neste grupo (13,6%), diferença também não significativa. A prevalência de obesidade em nosso estudo foi de 1,6% sendo esta inferior que a encontrada na literatura de 6,8%¹⁶. As crianças ficaram a margem deste diagnóstico, com um maior número de sobrepeso. Vários fatores estão relacionados à obesidade, entre estes temos a amamentação, com uma redução de 4% no risco de obesidade para cada mês de amamentação¹⁷.

Encontrado um número de crianças com sobrepeso de 26,6% que é maior do que encontrado na literatura de 4,0 a 4,8% quando avaliada a população geral¹⁸, os filhos de mães diabéticas tem maior risco para este desfecho, pois o DMG se relaciona com obesidade na infância, adolescência e vida adulta¹⁷. Os grupos não diferiram entre si. Avaliando somente RNs de mães que utilizaram metformina, também não foi encontrada diferença significativa nesta alteração¹⁰.

O pequeno número de recém-nascidos estudados pode justificar a falta de diferença entre os grupos, estudos com uma população maior se fazem necessário para validarmos a segurança das drogas.

Conclusão

Não foi encontrado diferença no desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor entre os filhos das gestantes portadoras de DMG que utiliza-

ram metformina e glibenclamida.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade da Região de Joinville pelo apoio institucional e financeiro.

Referências Bibliográficas

- 1 ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(1):37-42.
- 2 Buchanan T, Kjos S. Gestational Diabetes: Risk or Myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1854-7.
- 3 Pedersen J. Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia--hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad Med J* 1971 Jan;Suppl-7.
- 4 Patel M, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem* 2002;1629-32.
- 5 Wei J, Sung F, Li C, Chang C, Lin R, Chiang C, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26(2):343-7.
- 6 Bertini A, Taborda W, Silva J, Konz C. Real target of 2H postprandial , glucose levels in order to prevent GIG? Macrosomic babies. *J Perinat Med* 2005;33(1):298.
- 7 Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007 Jul;41(7):1174-80.
- 8 Langer O. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: their time has come. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:376-83.
- 9 Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD003395.
- 10 Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1323-30.
- 11 Brito CM, Vieira GO, Costa MC, Oliveira NF. [Neuropsychomotor development: the Denver scale for screening cognitive and neuromotor delays in preschoolers]. *Cad Saude Publica* 2011 Jul;27(7):1403-14.
- 12 Organização mundial da saúde. The WHO Multi-

centre Growth Reference Study (MGRS): Rationale, planning, and implementation. Food and Nutrition Bulletin 25[1]. 2004. Ref Type: Journal (Full)

- 13 Halpern R, Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: a comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica* 2008;24 Suppl 3:S444-50.:S444-S450.
- 14 Veleza AA, Soares MC, Cezar-Vaz MR. [Factors associated with delay in children development, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil]. *Rev Gaucha Enferm* 2011 Mar;32(1):79-85.
- 15 Moraes M, Weber A, Santos M, Fabiane A. Teste de Denver II: avaliação do desenvolvimento de crianças atendidas no ambulatório do Projeto Einstein na Comunidade de Paraisópolis. *Einstein* 8[2], 149-153. 2010. Ref Type: Generic
- 16 Corso A, Botelho L, Zeni L, Moreira E. Sobrepeso em crianças menores de 6 anos de idade em Florianópolis, SC. *Revista de Nutrição* 16[1], 21-28. 2011. Ref Type: Generic
- 17 Crume TL, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff KJ, McDuffie R, et al. Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care* 2011 Mar;34(3):641-5.
- 18 Venâncio S. Sistema de vigilância alimentar e nutricional no Estado de São Paulo, Brasil: experiência da implementação e avaliação do estado nutricional de crianças. *Rev.Bras.Saúde Matern.Infant.* 7[2], 213-220. 2007. Ref Type: Generic

Tabelas

Tabela 1: Características das gestantes que utilizaram hipoglicemiante oral.

	Metformina N=38 (dp)	Glibenclamida N=21 (dp)	P
Idade	34,1 (5,8)	29,5 (4,6)	0,03
Gesta	3 (1,4)	2 (1,1)	0,07
IG inclusão	26,7 (7,2)	28,1 (8,0)	0,34
IMC	30,7 (6,8)	27 (6,0)	0,09
G de peso	7,2 (7,7)	9,4 (4,7)	0,47
GJ diag	99,7 (16,3)	91,7 (8,5)	0,18
G2hs diag	165,0 (20,5)	171,0 (26,7)	0,88
GJ TTO	89,7 (16,0)	87,4 (9,3)	0,39
G1h TTO	120,4 (18,5)	123,9 (18,8)	0,90
Hb A1C 3T	5,4 (0,7)	5,2 (0,9)	0,86
Troca	6 (15,8%)	5 (23,8%)	0,39

Gesta: número de gestações anteriores; IG inclusão: idade gestacional no momento do diagnóstico; IMC: índice de massa corporal; G de peso: ganho de peso total na gestação; GJ diag: glicemia em jejum no TTOG; G2hs diag: glicemia 2 horas no TTOG; GJ TTO: glicemia média em jejum durante o tratamento; G1h TTO: glicemia 1 hora pós-prandial média durante o tratamento; Hb A1C 3T: Hb A1C no 3º trimestre; Troca: número de gestantes que necessitaram de insulinoterapia.

Tabela 2: Características dos recém-nascido ao nascimento dos recém-nascidos das gestantes portadoras de DMG que utilizaram hipoglicemiante oral.

	Metformina N=38	Glibenclamida N=22	P
CS	25 (65,8%)	10 (45,4%)	0,24
GIG	3 (7,9%)	3 (13,6%)	0,40
Hipoglicemia	2 (5,3%)	5 (22,7%)	0,73
IG	38,3 (1,8)	38,5 (1,2)	0,99
Peso	3211,7(540,2)	3376,0 (415,5)	0,24
Apgar 1	8,0 (1,5)	8,3 (1,1)	0,45
Apgar 5	9,1 (0,8)	9,3 (0,6)	0,42

CS: nascimento via cesariana; GIG: grande para a idade gestacional; Hipoglicemia: presença de hipoglicemia neonatal; IG: idade gestacional no nascimento; Peso: peso ao nascer; Apgar 1: no 1º minuto; Apgar 5: no 5º minuto.

Tabela 3: Características do desenvolvimento pondero-estatural dos filhos das gestantes portadoras de DMG que utilizaram hipoglicemiante oral.

Classificação*	Metformina N=38	Glibenclamida N=22	P
Baixo peso	1 (2,6%)	0	-
Normal	28 (73,7%)	14 (63,6%)	0,39
Sobrepeso	8 (21,0%)	8 (36,4%)	0,16
Obeso	1 (2,6%)	0	-

*OMS, 2004.

Tabela 4: Características do desenvolvimento neuropsicomotor através do método Denver II dos filhos das gestantes portadoras de DMG que utilizaram hipoglicemiante oral.

Categoria*	Metformina N=38	Glibenclamida N=22	P
Total	8 (21,0%)	4 (18,2%)	0,68
Motor	2 (5,2%)	3 (13,6%)	0,21
Linguagem	7 (18,1%)	4 (18,2%)	0,88
Pessoal	6 (15,8%)	2 (9,1%)	0,54
Motor adaptativo	3 (7,9%)	4 (18,2%)	0,18

*Risco de déficit