

## Artigo de Revisão/Review Article

# Hipoglicémia na gravidez Hypoglycemia in Pregnancy

Pedro Conde\*, Lisa Vicente\*\*, Francisca Aleixo\*\*\*, Tiago Rocha\*\*\*\*, Augusta Borges\*\*\*\*\*

*Maternidade Alfredo da Costa*

### ABSTRACT

Hypoglycemia is considered when glycemia values fall below 60 mg/dl and is associated with increased maternal-fetal morbidity and mortality. In a diabetic pregnancy this complication can result from a decrease in caloric ingestion relative to administered insulin. Hypoglycemia can present as a simple adrenergic response or as a neuroglycopenic response that can lead to maternal death and stillbirth. This is the reason why it can rapidly evolve into an obstetric emergency.

It is important to possess a pre-defined protocol to guide healthcare professionals regarding the rapid management of this situation. The authors review the scientific literature on the subject of hypoglycemia in pregnancy and propose a protocol to be applied in this situation.

**Keywords:** Hypoglycemia, pregnancy, treatment protocol, Diabetes Mellitus

### INTRODUÇÃO

A glicose é um dos principais nutrientes que a mãe fornece ao feto através da placenta. Numa fase inicial, a gravidez está associada a uma diminuição dos níveis de glicémia em jejum de cerca de 5-10 mg/dl<sup>1</sup>, que se deve ao aumento do consumo de glicose pela unidade fetoplacentar e a uma diminuição da glicogénese hepática. O aumento do consumo de glicose bem como a estimulação das células beta pancreáticas pelos estrogénios e progesterona placentares, conduzem a hiperinsulinémia materna e consequente hipoglicémia em jejum, daí a necessidade da grávida

ter uma alimentação polifracionada sem períodos de jejum prolongados.

A definição de hipoglicémia consiste numa glicémia inferior a 60 mg/dl<sup>2,3</sup>, valor esse que está associado a um aumento da morbi-mortalidade materno-fetal<sup>4</sup>. É globalmente aceite que o sucesso de uma gravidez na mulher com diabetes depende do bom controlo metabólico prévio e durante a gravidez. Um controlo rigoroso da glicémia durante a gravidez diminui as complicações maternas e fetais relacionadas com a diabetes,<sup>5</sup> embora possa fazer-se acompanhar por uma incidência elevada de episódios de hipoglicémia e restrição de crescimento fetal<sup>6</sup>. Um dos principais objectivos é evitar a hiperglicémia, pelo que muitas vezes a consequência é a hipoglicémia. Ao procurar-se o controlo ideal da glicémia, a grávida fica em risco de desenvolver episódios de hipoglicémia, que são potencialmente perigosos.

\* Interno Complementar de Ginecologia e Obstetria

\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetria

\*\*\* Assistente Graduada de de Ginecologia e Obstetria

\*\*\*\* Assistente Graduado de Endocrinologia

\*\*\*\*\* Assistente Graduada de Medicina Interna

A incidência da hipoglicémia na gravidez varia entre 6% e 41%<sup>7</sup>. A maioria dos episódios ocorre nos primeiros meses da gravidez, com 84% a ocorrerem antes das 20 semanas. Embora os episódios de hipoglicémia durante a gravidez tenham maior probabilidade de ocorrer em mulheres com diabetes mellitus (DM) pré-gestacional insulino-dependente<sup>8,9</sup>, está demonstrada uma elevada taxa de episódios em grávidas com diabetes gestacional<sup>6</sup>.

A hipoglicémia é mais comum em grávidas com diabetes previa tipo 1 (19,2%) do que tipo 2 (0,2%). Na grávida com DM 1, o risco de hipoglicémia grave (HG) já está aumentado antes da gravidez e aumenta ainda mais durante o primeiro trimestre. Uma história de HG antes da gravidez, diabetes com vários anos de evolução, uma hemoglobina glicada (HbA1c) inferior a 6,5 % e a utilização de doses diárias elevadas de insulina, foram indicadores de risco preditivos de HG durante o primeiro trimestre<sup>10</sup>. Os episódios de hipoglicémia classificam-se, consoante a gravidade, em ligeiros, moderados ou graves (Quadro.1).

### Etiologia

As causas mais frequentes de hipoglicémia são o excesso de insulina administrada, diminuição do aporte calórico (sobretudo se houver atraso ou se forem omitidas refeições e na presença de vômitos e/ou diarreia) e o excesso de actividade/exercício. De um modo geral, a principal causa é a manutenção da administração de insulina quando ocorre diminuição do aporte calórico, como pode acontecer no primeiro trimestre de gravidez, período em que são muito frequentes as náuseas e os vômitos e que exige um acerto da dose de insulina.

### Fisiopatologia

Quando se desenvolve um episódio de hipoglicémia, se o sistema nervoso central (SNC) e autonómico estiverem íntegros, surgem sintomas e sinais resultantes inicialmente da reacção adrenérgica e posteriormente da reacção do SNC à privação de glicose. A reacção adrenérgica consiste na libertação de catecolaminas, principalmente adrenalina e glucagon que actuam como sistema contraregulador, com o objectivo de prevenir ou corrigir a hipoglicémia. O nível de glicé-

#### Quadro.1 - Classificação dos episódios de hipoglicémia

- Grau 1 (ligeiros)** – sintomas ligeiros prévios à hora da refeição, não é necessário apoio médico - glicémia facilmente reajustável.
- Grau 2 (moderados)** – sintomas de activação autonómica, que podem ser corrigidos com ingestão de hidratos de carbono. Habitualmente auto-terapêutica; pode exigir assistência de outra pessoa.
- Grau 3 (graves)** – neuroglicopénia marcada. Exige assistência médica, habitualmente com administração de glucagon ou glicose E.V.<sup>9</sup>.

#### Quadro.2 - Sinais/sintomas de hipoglicémia

<i>Autonómicos/Adrenérgicos</i>	<i>Neuroglicopénicos</i>
Irritabilidade	Sonolência
Ansiedade	Tontura; Distúrbio visual
Tremor	Alteração da linguagem
Palpitações	Diminuição da concentração/alteração da memória
Palidez	Estado confusional
Sudação	Descoordenação motora
Fadiga	Letargia
	Desorientação
	Convulsão
	Perda de consciência
	Coma

mia a partir do qual os sintomas ou sinais surgem varia de indivíduo para indivíduo e no mesmo, varia em função da situação.

Os sintomas de hipoglicémia, como as palpitações e cefaleias podem não ser evidentes durante a gravidez uma vez que estão significativamente camuflados e diminuídos durante este período<sup>11</sup>, pelo que facilmente se compreende que alguns dos episódios de hipoglicémia possam ser subvalorizados e muitas vezes subclínicos.

Os sintomas adrenérgicos predominam em idades jovens com diabetes de curta evolução.

O metabolismo cerebral depende principalmente da glicose, que pode ser mobilizada em pequena quantidade a partir do glicogénio armazenado nos astrócitos. Contudo, é consumida rapidamente, o que permite explicar que numa situação de hipoglicémia mantida, possam surgir sintomas de privação neuronal. Esta privação numa fase inicial provoca cefaleias, diminuição da concentração, confusão, distúrbios visuais e se não houver reposição imediata de glicose, podem desenvolver-se convulsões, perda de consciência, coma, morte materna e fetal<sup>12</sup> (Quadro.2). A evolução nem sempre se faz num sentido da perda progressiva de funções neuronais, sendo possível evoluir directamente para uma situação de coma ou de morte sem ter outros sinais de neuroglicopénia<sup>13</sup>.

### Hipoglicémia e risco fetal

Na presença de hipoglicémia materna surge necessariamente hipoglicémia fetal. A privação fetal de glicose pode ter consequências a curto e longo prazo. Tem sido difícil demonstrar uma associação entre hipoglicémia e defeitos congénitos em humanos, mas estudos em animais têm ilustrado a importância da glicose como substrato para o normal desenvolvimento. Segundo alguns autores, a hipoglicémia tem um potencial teratogénico<sup>14</sup>, pelo contrário para outros não existe evidência consistente que tenha esse efeito nos fetos humanos<sup>9</sup> e de que aumente a incidência de anomalias congénitas<sup>15</sup>. Alguns estudos referem que a hipoglicémia parece interferir com a normal cardiogénese, alterando a morfologia, funcionamento, metabolismo e expressão de certas proteínas no coração em desenvolvimento<sup>14</sup>. Contudo, as consequências da

hipoglicémia materna no desenvolvimento fetal e neonatal ainda não foram completamente estudadas<sup>16</sup>.

Relativamente à avaliação do bem estar fetal, nenhum padrão definitivo de frequência cardíaca fetal tem sido associado à presença de hipoglicémia materna<sup>9</sup>, contudo existe a possibilidade de ocorrer morte fetal perante episódios prolongados de hipoglicémia grave<sup>9</sup>.

### Prevenção da Hipoglicémia e Perfusão/infusão Subcutânea Contínua de Insulina

A terapêutica intensiva de insulina através da Perfusão/Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) começou a ser desenhada na década de 70. As bombas infusoras de insulina são aparelhos de pequenas dimensões, que dispõem de reservatórios e de um mecanismo de perfusão subcutânea de insulina capaz de determinar débitos variáveis pré-programáveis durante 24 horas<sup>17</sup>. Uma das principais vantagens da terapia com bomba de insulina, consiste na redução significativa dos episódios de hipoglicémia grave e assintomática, desde que a dose basal esteja correctamente programada para as necessidades individuais. Nas grávidas com DM1, a terapêutica com a bomba de infusão de insulina permite diminuir as grandes variações da glicémia, principalmente as glicémias pré-prandiais. A maioria dos autores defende que é preferível iniciar o CSII antes da concepção, embora também possa ser iniciado durante a gravidez. A dose basal e em bólus tem que ser frequentemente actualizada devido ao catabolismo acelerado, ao aumento das necessidades de insulina e às hormonas contra-reguladoras, que têm uma acção anti-insulina durante a gravidez<sup>18</sup>. Em caso de hipoglicémia, a bomba infusora de insulina poderá ser desligada de modo a se proceder rapidamente à sua correcção. Os trabalhos publicados têm mostrado a eficácia da CSII na redução dos episódios de hipoglicémia e na melhoria da qualidade de vida das pessoas com diabetes. As indicações para utilização das bombas infusoras são universais e delas fazem parte o planeamento da gravidez e a optimização terapêutica durante a gestação<sup>17</sup>.

Alguns estudos, compararam o desfecho perinatal e os custos de assistência em mulheres com

DM1 que iniciaram a utilização da bomba de insulina durante a gravidez, com as que foram tratadas com múltiplas injeções diárias de insulina. Os resultados mostraram que a terapia com bomba de insulina iniciada durante a gravidez, não promove a deterioração do controle glicémico. Contudo, está associada a desfechos, complicações materno-fetais e a custos de assistência médica comparáveis àqueles das mulheres que já faziam uso da bomba de insulina antes da gravidez e às que receberam múltiplas injeções diárias de insulina<sup>19,20,21,22,23</sup>.

Uma revisão recente<sup>24</sup> concluiu que os dados actualmente disponíveis não permitem afirmar a superioridade da bomba de insulina em relação ao esquema de múltiplas injeções diárias em mulheres grávidas com diabetes. Estudos incluindo um número maior de doentes são necessários para se concluir se existe ou não vantagem na utilização da bomba.

#### Tratamento (vide quadros 3 e 4)

O tratamento de um episódio de hipoglicémia passa pela reposição dos níveis de glicémia. Existem três opções terapêuticas, dependendo da gravidade, nomeadamente administração de glicose oral, administração de glicose endovenosa (E.V.) e administração de glucagon intra-muscular (IM). A administração de glicose oral, indicada para níveis de glicémia 40-60 mg/d (contra-indicada na grávida inconsciente, com incapacidade de deglutir ou com vômitos), pode consistir na simples autoadministração de doces, sumos ou concentrados comerciais contendo glicose<sup>12</sup>. Não existem efeitos adversos, excepto se ocorrer aspiração. Se a via oral/deglutição não for possível, pode-se administrar a glicose na mucosa jugal, mantendo os maxilares cerrados, diminuindo assim o risco de aspiração. A administração de glicose E.V. ou glucagon subcutâneo (Sc)/IM constitui o tratamento de eleição (vide Quadro 5 e Figura 1). O Glucagon actua mediante a libertação da glicose hepática (glicogenólise), pelo que só é eficaz na grávida com reserva de glicogénio hepático. Nas situações em que se verificam episódios repetidos de hipoglicémia, essa reserva é inexistente não havendo resposta ao glucagon.

#### Fenómeno Rebound

O tratamento excessivo da hipoglicémia pode provocar o designado fenómeno *rebound*, uma hiperglicémia difícil de controlar após administração excessiva de agentes hiperglicemiantes. Nesta situação verifica-se uma resistência à insulina, consequência de níveis elevados de concentração das hormonas de contra-regulação.

Por vezes, há uma tendência para comer demasiado para compensar a hipoglicémia, ou para diminuir a dose seguinte de insulina, de modo a evitar nova hipoglicémia. Estes dois factores contribuem para o fenómeno *rebound*, dando origem a glicémias elevadas nas horas que se seguem à hipoglicémia, sendo necessárias doses maiores que o habitual de insulina, que ao serem utilizadas aumentam a probabilidade de surgir novo episódio de hipoglicémia.

#### PROPOSTA DE PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO NA GRÁVIDA COM EPISÓDIO DE HIPOGLICÉMIA

A hipoglicémia pode rapidamente transformar-se numa emergência obstétrica, com risco de mortalidade materno-fetal. Perante esta situação é fundamental intervir de imediato segundo um protocolo pré-definido. Os autores com base na revisão da literatura, fazem uma proposta de protocolo a aplicar na grávida com hipoglicémia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. Clin Obstet Gyneco 1994; 37:25-38.
2. Comi RJ: Approach to acute hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22:247-262.
3. Patrick AW, Williams G. Adverse effects of exogenous insulin: Clinical



**Figura 1. Glucagon** - medicamento que pode salvar vidas, a ser dominado pela grávida e contactos próximos.

### Quadro 3 - Grávida consciente

#### Hipoglicémia ligeira

- 1 – Tratar com 15g de glicose - via oral/mucosa bucal (aguardar 10 a 15m antes de voltar a comer)  
- Açúcar (2-3 colheres de chá = 2 pacotes de açúcar).

Nota: 15g de glicose é suficiente para elevar a glicémia para níveis normais sem provocar hiperglicémia

#### - Auscultar o foco cardíaco fetal

- 2 – Dosear Glicémia (após 5 – 10 m)
- 3 – Glicémia < 60mg após tratamento - Repetir 15 g de glicose
- 4 – Continuar a administrar 15 g glicose 20/20 m até glicémia > 60mg

#### Hipoglicémia Grave:

A - Domicílio - Tratar com 1mg Glucagon Sc/IM - duração de ação de 1mg é breve

B – Ambiente Hospitalar – Tratar com 1mg Glucagon Sc/IM e/ou Bólus glicose E.V. lento - 10% (100mg/ml; amp 10 cc) 20% ou 30% (300mg/ml; amp 20cc)

Seguido de Dextrose 5% ou 10% em perfusão, 500 cc ou 1000cc E.V.)

#### - Manter vigilância materno-fetal

- 5 – Administrar à grávida hidratos de carbono de absorção lenta (pão com queijo ou fiambre para prevenir a recorrência da hipoglicémia e permitir repor o glicogénio hepático).

### Quadro 4 - Grávida inconsciente

#### Posicionar a grávida em decúbito lateral esquerdo

1a - Tratar com 1mg Glucagon Sc/IM  
e/ou

1b – Bólus glicose E.V. lento - 10% (100mg/ml; amp 10 cc) 20% ou 30% (300mg/ml; amp 20cc) seguido de Dextrose 5% ou 10% em perfusão, 500 cc ou 1000cc).

#### - Auscultar o foco cardíaco fetal

- 2a - Se a grávida responde (consciente) dentro 10m iniciar passo 4/5
- 2b – Se a grávida não responde (inconsciente) dentro de 10m repetir passo 1b

#### - Manter vigilância materno-fetal

Dosear Glicemia (após 5 – 10 m)

- 3 – Consciente com Glicemia <60mg após tratamento - Repetir 15 g de glicose oral
- 4 – Continuar a administrar 15 g glicose 20/20 m até glicemia >60mg
- 5 - Administrar à grávida hidratos de carbono de absorção lenta (pão com queijo ou fiambre para prevenir a recorrência da hipoglicémia e permitir repor o glicogénio hepático).

### Quadro 5 – Glucagon

- Agente hiperglicémico mobilizador do glicogénio hepático, que vai ser libertado no sangue sob a forma de glicose.
- Injecção Sc/IM - 1mg Glucagon - habitualmente permite recuperar a consciência dentro de 10-15m, podendo surgir náuseas 60-90m depois.
- Não precisa de desinfeção local. Pode ser administrado por cima da roupa.
- Contra-indicado – feocromocitoma, insulinooma, glucagonoma
- Gravidez/lactação – não atravessa a barreira placentar; não são conhecidos efeitos nocivos durante a gravidez, ou lactação
- Efeitos Secundários - náuseas e vômitos
- *Não tem efeito em doentes sem reserva de glicogénio hepático*

- features, management and prevention. *Drug Saf* 1993; 8:427-444.
4. Comi RJ: Approach to acute hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:247-262.
  5. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-46.
  6. Rosenn BM, Miodovnik M. Glycemic control in the diabetic pregnancy: is tighter always better? *J Matern Fetal Med* 2000;9:29-34.
  7. Bergman M, Seaton TB, et al: The incidence of gestational hypoglycemia in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetic women. *NY State J Med* 1986;86:174-177.
  8. Rosenn BM, Miodovnik M, Holcberg G, Khoury JC, Siddiqi TA. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-independent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995;85:417-22.
  9. Valerie E et al. Management of hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North América* 1996; 23:87-95.
  10. Inge M. Evers et al. Risk Indicators Predictive for Severe Hypoglycemia During the First Trimester of Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2002; 25:554-559.
  11. Abell DA, Beischer NA. Are there recognizable symptoms of abnormal glucose tolerance (hypoglycaemia and hyperglycaemia) in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1980;20:73-6.
  12. W. Rayburn et al. Severe hypoglycaemia during pregnancy: it's frequency and predisposing factors in diabetic women. *Int. J. Gynaecol Obstet* 1986; 24: 263-268.
  13. Service F. Hypoglycemic disorders. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Benneth JC (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, ed 19. Philadelphia, WB Saunders 1992;1310-1317.
  14. Ida W. Smoak. Hypoglycemia and embryonic heart development. *Frontiers in Bioscience* 2002; 307-318.
  15. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short-and Long-Range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diab Its Complications* 1996;10:294-301.
  16. Ter Braak EW . Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:96-105.
  17. Manuela Carvalheiro. Bombas Infusoras Portáteis de Insulina em Portugal - O papel da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2006; 1: 19-21.
  18. Marcus A. Patient selection for insulin pump therapy. *Pract Diabetol* 1992;11:12-18.
  19. Gabbe SG, et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283-91.
  20. Leveno KJ, Fortunato SJ, Raskin P, Williams ML, Whalley PJ. Continuous subcutaneous insulin infusion during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;4:257-68.
  21. Gimenez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007;44: 34-7.
  22. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003;40:143-9.
  23. Hieronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Reville M, Berthier F, Fenichel P. Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:389-94.
  24. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18:CD005542.
-