

O uso da metformina no diabetes *Mellitus* gestacional e na pré-eclâmpsia**The use of metformin in diabetes *Mellitus* gestational and pre-eclampsia**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-218

Recebimento dos originais: 22/05/2020

Aceitação para publicação: 22/06/2020

Gabriel Henrique Hobold

Médico pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

Endereço: Rua das Laranjeiras, 211/405 - Laranjeiras, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, 22240-005

E-mail: gabrielhhobold@gmail.com

Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Doutora em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ / Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

Endereço: Praça Baltazar da Silveira, 104/202 - Várzea, Teresópolis - RJ, Brasil, 25953-190

E-mail: anapaulaesteves@me.ufrj.br

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido com uma alteração no metabolismo dos carboidratos que leva a hiperglicemia na gravidez e seu diagnóstico segue as recomendações da International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG). A metformina é uma droga em expansão no papel terapêutico do DMG. **Objetivos:** Buscar evidências científicas da eficácia da metformina no tratamento do DMG, na prevenção de Pré-Eclâmpsia e comparar com a terapia insulínica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sem metanálise elaborada pela estratégia PICO que buscou evidências nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS através da análise dos estudos completos publicados nos últimos cinco anos em inglês ou português com o booleano "AND" para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. **Resultados:** As evidências presentes nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) analisados sugerem que a terapia com metformina diminui taxas de grande para idade gestacional (GIG), pré-eclâmpsia, hipoglicemia neonatal, peso materno final, custo, hipertensão induzida pela gravidez e melhora o controle glicêmico; e a insulina diminui pequeno para idade gestacional (PIG) e prematuridade. **Conclusões:** Os desfechos maternos e neonatais são semelhantes na terapia com insulina ou metformina, porém não existem dados até o momento que explorem totalmente os efeitos a longo prazo e, portanto, não há evidências suficientes para definir qualquer conclusão sobre a terapia mais eficaz e esta pode ser baseada na experiência do médico em conjunto com a opinião da mulher ao incluir preferência, adesão, custo, acessibilidade a medicamentos e controle da hiperglicemia.

Palavras-chave: metformina, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Background: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as a change in carbohydrate metabolism leading to hyperglycemia in pregnancy and its diagnosis follows the recommendations of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG). Metformin is an expanding drug in the therapeutic role of GDM. Aims: To search for scientific evidence of the efficacy of metformin in the treatment of GDM, in the prevention of pre-eclampsia and to compare with insulin therapy. Methods: This is a systematic review of the literature without meta-analysis developed by the PICO strategy that searched for evidence in the Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO and BVS databases through the analysis of the complete studies published in the last five years in English or Portuguese with the boolean "AND" for switching descriptors or their synonyms. Results: Evidence from the randomized controlled trials (RCTs) analyzed suggests that metformin therapy decreases rates of large for gestational age (LGA), pre-eclampsia, neonatal hypoglycaemia, maternal final weight, cost, pregnancy induced hypertension, and glycemic control; and insulin decreases small for gestational age (SGA) and prematurity. Conclusions: Maternal and neonatal outcomes are similar in insulin or metformin therapy, but there are no data to date that fully explore long-term effects and therefore there is insufficient evidence to define any conclusions about the most effective therapy

Keywords: metformin, diabetes, gestational, pre-eclampsia.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é uma alteração no metabolismo dos carboidratos que ocorre na mulher com hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para Diabetes *Mellitus* (DM).^{1,2} No Brasil, a prevalência do DMG em mulheres com mais de 20 anos, que utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS), é de 7,6%, porém, de acordo com os critérios diagnósticos para DMG na literatura atual, estima-se que esse valor esteja próximo a 18%, um pouco maior que a média mundial (16,2%).^{2,3} É uma doença que aumenta o risco de piores desfechos perinatais e de desenvolvimento de doenças futuras, onde o antecedente obstétrico de DMG é o principal fator de risco para DM tipo 2 e síndrome metabólica.³

O diagnóstico do DMG deve ser considerado uma prioridade mundial de saúde e o seu rastreamento, de acordo com os fatores de risco, deve ser oferecido durante o pré-natal através de uma glicemia de jejum (GJ) na primeira consulta ou entre 24-28 semanas de gestação com um Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) com 75g de glicose anidra por via oral.^{1,2,4,5} Motivada por uma padronização dos critérios diagnósticos para DMG, a *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) redefiniu a classificação de hiperglicemia detectada na gravidez.⁶

No Brasil as pacientes que apresentarem DMG devem ser encaminhadas para centros de atenção secundária para manejo adequado da doença.³ O tratamento inicial consiste em aconselhamento nutricional (três refeições e dois a três lanches para distribuir a ingestão de carboidratos e reduzir a flutuação da glicose pós-prandial) e de exercícios (30 minutos de exercícios aeróbicos de intensidade moderada, no mínimo cinco vezes por semana), e em caso falha no controle adequado dos níveis de glicose após 7-14 dias a terapia medicamentosa deve ser iniciada para benefício materno e fetal com insulina, considerada a primeira linha de tratamento.^{3,4,7}

A metformina é um agente antidiabético oral em expansão no papel terapêutico da resistência periférica a insulina, do DMG, além de ter um possível efeito no tratamento ou prevenção da Pré-Eclâmpsia (PE).⁸

Justificou-se a realização deste estudo visto que houve recentes atualizações em relação ao rastreio, diagnóstico e o tratamento do DMG onde a terapia com metformina parece ser uma alternativa viável e promissora, inclusive no que se refere à prevenção de PE.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Buscar evidências científicas acerca da eficácia da metformina no tratamento de gestantes com DMG e na prevenção de PE.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Interpretar as evidências encontradas sobre as atuais possibilidades terapêuticas para o tratamento do DMG e comparar com a terapia insulínica.

3 MÉTODOS

Este trabalho procurou desenvolver uma revisão sistemática da literatura, que caracteriza o delineamento de estudo conduzido com descrição objetiva da evidência sumarizada e contribui para a resolução de discordâncias entre estudos primários através da elaboração de perguntas específicas relacionadas a lacunas de evidência.⁹ Esta foi desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: identificação de um problema clínico; formulação de uma questão clínica relevante e específica; busca das evidências científicas; e avaliação das evidências disponíveis.¹⁰

Diante da inconsistência sobre qual o melhor tratamento na atualidade para o DMG foi elaborada a pergunta de pesquisa: “A terapia com Metformina é eficaz no tratamento de gestantes com DMG e previne o surgimento de PE?”. O **Quadro 1** demonstra como ela foi elaborada de acordo com o acrônimo PICO, que representa “P” o paciente ou problema, “I” a intervenção, “C” o controle ou a comparação, e “O” o desfecho (“*outcomes*”).¹⁰

Quadro 1: Descrição da Estratégia PICO.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou Problema	Gestantes portadoras de Diabetes Mellitus Gestacional
I	Intervenção	Uso de Metformina
C	Controle ou Comparação	Utilização de Metformina como monoterapia, utilização de Metformina com suplementação de Insulina, utilização de Insulina como monoterapia
O	Desfecho (“ <i>outcomes</i> ”)	Segurança da terapia com Metformina e prevenção de Pré-Eclâmpsia

Fonte: elaborado pelo autor.

Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): metformina, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia; dos *Medical Subject Headings* (MeSH): *metformin*, *diabetes*, *gestational* e *pre-eclampsia*; e os sinônimos em inglês: *gestational diabetes* e *preeclampsia*. A busca de evidências foi feita nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”. O **Quadro 2** organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise.

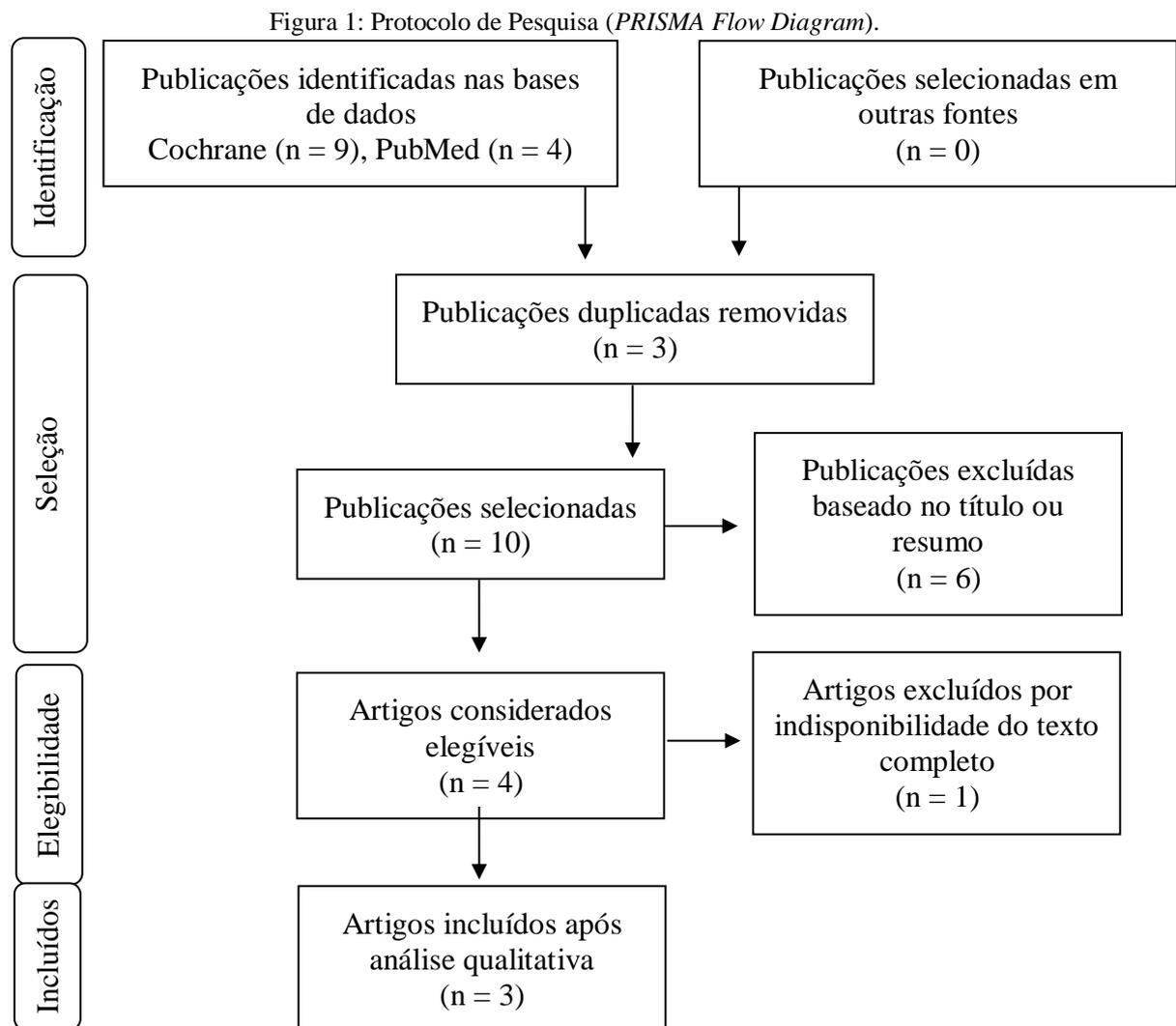
Quadro 2: Amostra de Artigos.

Chaveamento: Metformin “AND” Gestational Diabetes “AND” Preeclampsia						
Base de Dados	Cochrane	PubMed	EBSCOhost	LILACS	SciELO	BVS
Total de Artigos	9	4	0	0	0	0

Fonte: elaborado pelo autor.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão (ensaios clínicos randomizados [ECR] publicados nos últimos 5 anos em idioma inglês ou português) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o questionamento do estudo) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão. A **Figura 1** organiza o protocolo de busca utilizado.

A partir da Estratégia PICO e com o PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 13 estudos foram encontrados e destes, 10 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão por discutir sobre metformina e síndrome do ovário policístico (SOP) em gestantes com DMG, ou metformina em gestantes obesas sem DMG, ou terapia medicamentosa em gestantes com DM tipo 2, ou outras questões sem interesse para a revisão. Devido à heterogeneidade presente nas evidências encontradas esta revisão não foi acompanhada de metanálise.⁹



Os três estudos selecionados e apresentados a seguir nos resultados tinham como critérios de inclusão, dentre outros, a participação de mulheres que tiveram o diagnóstico de DMG no início do estudo e para todas as análises foi considerada significância estatística o P

$< 0,05$.^{11,12,13} Os desfechos de interesse para esta revisão foram listados nos resultados nos **Quadros 3 a 5** e apresentam o impacto materno-fetal das terapias com metformina e insulina isoladas ou em associação.^{11,12,13}

4 RESULTADOS

Ainuddin J *et al.*¹¹ desenvolveram um estudo prospectivo, randomizado, controlado, aberto, não cego por conta das vias de administração das drogas testadas para comparar o tratamento com metformina isolada, metformina com suplementação de insulina e insulina isolada em 150 gestantes com DMG. Após o diagnóstico confirmado de DMG, com pelo menos dois resultados alterados do TOTG 75g, as pacientes foram orientadas para modificações na dieta e estilo de vida, que incluiu a realização de exercícios físicos. Os casos que não atingiram os valores alvo de GJ (< 100 mg/dL) e pós-prandial (< 126 mg/dL) em até duas semanas foram randomizados para a terapia farmacológica com metformina ($n = 75$) ou insulina ($n = 75$). No grupo metformina 42,66% necessitou de insulina suplementar. O **Quadro 3** apresenta desfechos e resultados encontrados com esse estudo.

Quadro 3: Análise da intervenção com metformina isolada, metformina com insulina e insulina isolada em relação a alguns desfechos maternos e neonatais.

Desfecho	Metformina isolada	Metformina com insulina	Insulina isolada	P-valor
Grande para Idade Gestacional ($> P90$)	23,3%	28,1%	37,3%	0,115
Pequeno para Idade Gestacional ($< P10$)	11,63%	15,62%	6,6%	0,138
Hipoglicemia neonatal	4,65%	12,5%	21%	0,015
Peso final (kg)	76,1 \pm 5,1	80,4 \pm 6,5	80,2 \pm 8,6	0,002
Hipertensão induzida pela gravidez	18,6%	9,4%	24%	0,081
Pré-eclâmpsia	0%	3,1%	8%	0,646
Controle glicêmico (mg/dL)	96,4 \pm 5,7	95,3 \pm 6,3	97,4 \pm 2,5	0,068
Custo (US\$)	4,02 \pm 1,1	18,36 \pm 4,1	24,83 \pm 8,1	0,000

Fonte: elaborado pelo autor.

Não houve mortes perinatais no estudo. A adesão ao tratamento foi melhor no grupo tratado com metformina. O estudo está em andamento para acompanhar a longo prazo as crianças nascidas de mães que receberam metformina, mas parou de recrutar pacientes.¹¹

Eid SR *et al.*¹² realizaram um ECR para comparar riscos e benefícios da insulina e metformina em relação aos desfechos a curto prazo em gestantes com indicação para a terapia medicamentosa do DMG. Após o diagnóstico de dois valores de glicemia alterados

no TOTG 75g, as pacientes tentaram intervenção no estilo de vida com dieta saudável e realização de exercícios por pelo menos uma semana. Quando os valores alvo de GJ (< 90 mg/dL) e pós-prandial (< 120 mg/dL) não foram atingidos em duas semanas houve a randomização para a terapia medicamentosa no grupo metformina (n = 113; as que necessitaram de suplementação com insulina foram excluídas) e no grupo insulina (n = 116). O **Quadro 4** apresenta desfechos e resultados encontrados com esse estudo.

Ruholamin S *et al.*¹³ delinearum um ECR controlado que comparou os resultados neonatais em mulheres com DMG tratadas com metformina ou insulina. Após confirmar o diagnóstico de DMG em pacientes não responsivas às mudanças de estilo de vida, estas foram randomizadas no grupo metformina e insulina, e aquelas que não controlaram a glicemia com a dose máxima de metformina foram suplementadas com insulina para atingir níveis alvo de GJ (< 95 mg/dL) e pós-prandial (< 120 mg/dL). O **Quadro 5** apresenta desfechos e resultados encontrados com esse estudo.

Quadro 4: Análise da intervenção com metformina ou insulina isoladas em relação a alguns desfechos maternos e neonatais.

Desfecho	Metformina isolada	Insulina isolada	P-valor
Grande para Idade Gestacional (> P90)	11,5%	15,5%	0,001
Pequeno para Idade Gestacional (< P10)	4,3%	3,55%	0,290
Hipoglicemia neonatal	8%	12%	0,001
Prematuridade	7,3%	6,0%	0,930
Peso final (kg)	78,8 ± 9,5	83,9 ± 11,1	0,0001
Hipertensão induzida pela gravidez	7,3%	8,62%	0,420
Pré-eclâmpsia	4,4%	5,2%	0,710
Controle glicêmico (mg/dL)	81,7 ± 3,6	84,1 ± 3,1	0,065

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 5: Análise da intervenção com insulina ou metformina isoladas em relação a alguns desfechos neonatais.

Desfecho	Insulina isolada	Metformina isolada	P-valor
Pequeno para Idade Gestacional (< P10)	2%	2%	NS
Hipoglicemia neonatal	4%	0%	NS

NS: não significativo.

Fonte: elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

A metformina é um agente hipoglicemiante oral da classe das biguanidas que aumenta a atividade da proteína quinase dependente de monofostato de adenosina (AMPK) que, quando ativada, estimula a oxidação dos ácidos graxos, a captação de glicose, o

metabolismo não oxidativo e reduz tanto a lipogênese quanto a gliconeogênese.^{8,14} Com isso há aumento do armazenamento de glicogênio no músculo esquelético, taxas mais baixas de produção hepática de glicose (mecanismo mais importante), aumento da sensibilidade da insulina e níveis mais baixos de glicemia.¹⁴ Ao contrário de muitos outros agentes orais, ela tipicamente não causa ganho de peso e, em alguns casos, produz uma redução do peso corporal.^{8,14} Os efeitos colaterais mais comuns (10-25%) são os gastrointestinais (náuseas, indigestão, cólicas, distensão abdominal, diarreia ou alguma associação desses efeitos) que tendem a desaparecer com o uso continuado, além da redução nos níveis sanguíneos de vitamina B₁₂ e acidose láctica.¹⁴ Diversos estudos não relatam efeitos deletérios materno-fetais com seu uso na gestação e esta é uma droga categoria B (estudos em animais não demonstraram risco fetal) segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁴ Outros hipoglicemiantes orais como a glibenclamida também foram estudados para o controle glicêmico em pacientes com DMG, mas essa droga foi associada a piores desfechos perinatais quando comparada com a metformina e insulina.⁴

O estudo de coorte *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) incluiu 23.316 gestantes em 15 centros de nove países que realizaram o TOTG 75g de glicose com medidas das GJ, na 1ª e na 2ª horas entre 24 e 32 semanas de gestação e avaliou a relação entre os valores de glicemia materna e diversos desfechos adversos na gestação. Houve correlação positiva, linear e independente entre cada valor da glicemia materna e a frequência de desfechos adversos maternos: PE e cesariana; e neonatais: macrossomia, hipoglicemia neonatal e elevação na concentração de peptídeo C no sangue do cordão umbilical.¹⁵

Mesmo com resultados encontrados no estudo HAPO era necessário estabelecer um consenso sobre os critérios diagnósticos de DMG e, dessa forma, em 2010 a *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) redefiniu duas situações clínicas distintas: o DM prévio na gravidez e o DMG.⁶ O **Quadro 6** apresenta seus critérios diagnósticos. A partir disso houve uma readequação da prevalência de DMG que passou a ser de aproximadamente 17,8%.² Em 2013 esses critérios diagnósticos foram referendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e em 2015 pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Em 2017 o Ministério da Saúde (MS) passou a recomendar esses critérios para o diagnóstico universal, independente dos fatores clínicos de risco associados, e que utilize da melhor forma possível a viabilidade técnica e financeira

regional para a aplicação do TOTG 75g como rastreamento e diagnóstico do DM prévio na gestação ou DMG.²

Quadro 6: Recomendações para rastreamento e diagnóstico de DMG e DM prévio na gestação.

DM PRÉVIO	<p>Na primeira consulta de pré-natal, recomenda-se avaliar as mulheres quanto à presença de DM prévio não diagnosticado e francamente manifesto. O diagnóstico será feito se um dos testes a seguir apresentar-se alterado:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GJ (rotina na primeira consulta de pré-natal) ≥ 126 mg/dL; ✓ Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose ≥ 200 mg/dL;* ✓ Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$** ✓ Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas; ✓ Confirmação será feita pela repetição dos exames alterados, na ausência de sintomas.
DMG	<p>Toda mulher com glicemia em jejum < 92 mg/dL inicial deve ser submetida a TOTG 75g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de DMG estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GJ ≥ 92 mg/dL; ✓ Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dL; ✓ Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 mg/dL. <p>Esses pontos de corte foram escolhidos porque correspondiam a um aumento de risco (<i>Odds Ratio</i>) de 1,75 para desfechos adversos neonatais.²</p>

* Critério adotado pela OMS. ** Critério adotado pela IADPSG.

Fonte: adaptado das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018⁵.

A incidência de DM em mulheres com história de DMG prévia varia entre 3 a 65% devido a diversos fatores socioeconômicos.² A avaliação do estado glicêmico pós-parto (reclassificação) deve ser realizada 4 a 12 semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, para identificar mulheres com DM, níveis reduzidos de glicose no jejum ou intolerância à glicose.^{2,4,5,7} Entretanto, apenas 19 a 73% das pacientes são reclassificadas por barreiras e dificuldades no seguimento pós-parto.² A realização do TOTG 75g de glicose, seis semanas após o parto, é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de DM após a gestação e deve seguir os critérios padronizados para a população em geral, à exceção da HbA1c que não deve ser solicitada por não ser validada para o diagnóstico de DM no puerpério.^{2,4,5,7} Caso o TOTG 75g de glicose ou a GJ (em casos de indisponibilidade técnica) sejam normais, a paciente deve manter o estudo da GJ anual pelo resto da vida ou até a confirmação do diagnóstico.^{2,4,5,7}

Ainuddin J *et al.*¹¹ em seu estudo mostrou benefício com o grupo metformina em relação a grande para idade gestacional (GIG), PE, hipoglicemia neonatal, peso materno final e custo (muito mais barato); grupo metformina com suplementação de insulina sobre a hipertensão induzida pela gravidez e melhor controle glicêmico; e grupo insulina com

menor taxa de peque para idade gestacional (PIG). Eid SR *et al.*¹² encontrou em seu estudo que o grupo metformina diminuiu GIG, hipoglicemia neonatal, peso materno final, hipertensão induzida pela gravidez, PE e teve melhor controle glicêmico. Em comparação com o grupo insulina que teve menor taxa de PIG e prematuridade.

Ruholamin S *et al.*¹³ ao comparar as mesmas terapias em seu estudo teve a mesma taxa de PIG nos grupos metformina e insulina, e o grupo metformina não relatou hipoglicemia neonatal.

Brown J *et al.*¹⁶ através de uma revisão sistemática da Cochrane com ECRs que incluiu 53 estudos relevantes, com relato de dados para 7.381 mulheres, além de 46 estudos que relataram dados para 6.435 bebês, buscou descobrir a eficácia e segurança da insulina em comparação com medicação oral ou intervenções não farmacológicas para o tratamento do DMG. Para a mãe a insulina foi associada a um aumento na probabilidade de distúrbios hipertensivos da gravidez não definido (RR 1,89; IC 95% 1,14-3,12) *o que está de acordo com os achados de Ainuddin J et al. e Eid SR et al.* Não houve evidência de qualquer diferença para o risco de PE (RR 1,14; IC 95% 0,86-1,52), diferente do possível efeito protetor da terapia com metformina encontrada por Ainuddin J *et al.* e Eid SR *et al.* Para o bebê não houve evidência clara de diferença entre as terapias com medicação oral e insulina em relação a nascer GIG (RR 1,01; IC 95% 0,76-1,35) e hipoglicemia neonatal (RR 1,14; IC 95% 0,85-1,52), diferente do que foi colocado por Ainuddin J *et al.*, Eid SR *et al.* e Ruholamin S *et al.* que encontraram efeito protetor com a metformina. É importante destacar que não houve associação entre os grupos com deficiência auditiva (RR 0,31; IC 95% 0,01-7,49), visual (RR 0,31; IC 95% 0,03-2,90), ou atraso no desenvolvimento até os 18 meses (RR 1,07; IC 95% 0,33-3,44). Os resultados a longo prazo maternos e infantis não foram relatados.

A. Alqudah *et al.*¹⁷ em uma revisão sistemática e metanálise realizada com 14 ECRs e 5 estudos de coorte comparou os efeitos da metformina *versus* placebo/controle e metformina *versus* insulina sobre a incidência de PE em mulheres resistentes à insulina de alto risco em uso de metformina antes ou durante a gravidez. Quando comparado ao grupo insulina, o grupo metformina levou à redução da incidência de PE (RR 0,68; IC 95% 0,48-0,95; P = 0,02) e no ganho de peso materno (MD -0,47; IC 95% -0,79 a -0,15; P = 0,004), que aumenta o risco de PE, e ratifica os resultados apresentados por Ainuddin J *et al.* e Eid SR *et al.* Apenas no grupo placebo/controle ocorreram complicações graves da gestação como parto prematuro antes de 32 semanas, PE grave ou eventos graves no pós-parto. O

controle glicêmico foi semelhante entre os grupos. No grupo metformina 45% das mulheres necessitaram de insulina suplementar. Fato interessante é que em mulheres com DMG com idade menor que 35 anos a insulina aumentou o risco de PE em comparação com a dieta.

Farrar D *et al.*¹⁸ em uma revisão sistemática, metanálise e metanálise de rede com 42 ECRs para avaliar se os tratamentos para DMG reduzem os riscos de resultados perinatais adversos e para comparar a eficácia desses tratamentos. Ao comparar metformina com insulina o risco de GIG (RR 0,80; IC 95% 0,64-0,99), hipoglicemia neonatal (RR 0,68; IC 95% 0,50-0,92), PE (RR 0,69; IC 95% 0,45-1,06), hipertensão induzida pela gravidez (RR 0,56; IC 95% 0,37-0,85) foi menor no grupo metformina e isso corrobora os achados de Ainuddin J *et al.*, Eid SR *et al.* e Ruholamin S *et al.* Entre 4-46% das mulheres do grupo metformina relatou transtornos gastrointestinais e cerca de 46% necessitou de insulina suplementar.

B. Zhu *et al.*¹⁹ em metanálise de 8 ECRs onde 853 pacientes receberam metformina (245 pacientes precisaram de insulina suplementar para os efeitos colaterais gastrointestinais), e 859 pacientes receberam insulina avaliou o equilíbrio risco-benefício da metformina *versus* a insulina no DMG. Os resultados mostraram que a metformina não aumenta o risco de prematuridade (RR 1,26; IC 95% 0,89-1,79; P = 0,19) e refuta o achado de Eid SR *et al.*; e ela pode diminuir o ganho de peso total (MD -1,49; IC 95% -2,66 a -0,31; P = 0,01) e a hipoglicemia neonatal (RR 0,58; IC 95% 0,43-0,78; P = 0,0003), o que está de acordo com Ainuddin J *et al.*, Eid SR *et al.* e Ruholamin S *et al.* Não foram observadas diferenças significativas em pacientes com PE. Nenhum outro efeito adverso foi observado, como GIG (RR 0,85; IC 95% 0,68-1,05; P = 0,14) ou PIG (RR 0,92; IC 95% 0,61-1,39; P = 0,69).

Li G *et al.*²⁰ desenvolveram uma pesquisa bibliográfica com metanálise baseada em 11 ECRs que comparou os efeitos da metformina com insulina nos desfechos maternos e neonatais no DMG, onde 1.354 participantes foram alocadas no grupo metformina e 1.358 no grupo insulina. Resultados significativamente reduzidos foram encontrados no grupo metformina na taxa de hipertensão induzida pela gravidez (RR 0,53; IC 95% 0,31-0,90; P = 0,02) e ganho de peso materno (MD -1,28; IC 95% -1,54 a -1,01; P < 0,0001) e ratificam os achados de Ainuddin J *et al.* e Eid SR *et al.* Em relação aos desfechos neonatais, quando comparados com o grupo insulina, a metformina apresentou menor incidência de hipoglicemia (RR 0,69; IC 95% 0,55-0,87; P = 0,001), o que vai de encontro com Ainuddin J *et al.*, Eid SR *et al.* e Ruholamin S *et al.* Não houve diferença significativa do efeito sobre

os resultados maternos entre os dois tratamentos em relação à incidência de PE (RR 0,81; IC 95% 0,55-1,17; P = 0,26).

Certas limitações devem ser levadas em consideração, como: dados limitados com relação a certos desfechos, especialmente em relação à pré-eclâmpsia; não houve cegamento na maioria dos estudos incluídos por conta das diferentes vias de administração das drogas, o que causou um risco de viés de desempenho e de detecção, e isso pode ter influenciado o resultado geral.²⁰

Os dados atuais ainda não exploraram totalmente os efeitos a longo prazo da insulina ou terapia farmacológica antidiabética oral com metformina para desfechos maternos e neonatais e, portanto, não há evidências suficientes para que seja possível concluir sobre os benefícios ou danos a longo prazo e qual terapia é a mais eficaz.¹⁶ Entretanto, nas pacientes que não aceitam a insulina ou demonstram não conseguir administrá-la com segurança, a metformina é uma opção razoável de segunda linha.^{4,7}

6 CONCLUSÕES

Diante das evidências encontradas nessa revisão, conclui-se que a metformina é uma droga com eficácia equivalente à insulina no controle glicêmico em gestantes com DMG. É amplamente disponível e acessível em relação aos custos do tratamento e tem risco de complicações semelhante ou pode ser mais segura em certos aspectos que a terapia padrão com insulina. O impacto da terapia sobre o ganho de peso materno e desfechos adversos maternos e neonatais a curto prazo são promissores, inclusive no que se refere ao surgimento de PE. Contudo, os dados atuais ainda não exploraram totalmente os efeitos a longo prazo da metformina para os desfechos maternos e infantis e, portanto, não há evidências suficientes para que seja possível tirar qualquer conclusão definitiva sobre seus benefícios ou danos a longo prazo. Dessa forma, os profissionais de saúde devem orientar as mulheres sobre as limitações dos dados de segurança da metformina nos casos de DMG e em conjunto com a paciente optar pela terapia baseada na experiência do médico em conjunto com a opinião da mulher e incluir preferência, adesão, custo, acessibilidade a medicamentos e controle da hiperglicemia.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente a minha querida e admirável orientadora Ana Paula por ter acreditado em mim e ser tão fundamental para a minha formação médica. Por

ser exemplo de ser humano e profissional bem sucedida que me fez crescer, amadurecer e exercer, ao longo desses seis anos, uma medicina em caráter multidisciplinar com humanidade para sempre respeitar a dignidade e individualidade de cada paciente que esteja diante das minhas mãos.

REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, nº 32: Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília. Editora do Ministério da Saúde. 2012.

Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília. 2016.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Gestação de alto risco. 5ª edição. Brasília. Editora do Ministério da Saúde. 2012.

Oliveira J, Montenegro Junior R, Foss-Freitas M, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo. Editora Clannad. 2017.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017. Vol.40. Nº1. P.1124. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care. 2010. Vol. 33. Nº3. P.676682. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827530/>.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins, Caughey A. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin. 2017. Vol. 130. Nº 1. P. 17-31.

Romero R et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. Am J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 201. Nº 3. P. 282-302. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30739-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30739-1/fulltext).

Baena CP. Revisão sistemática e metanálise: padrão ouro de evidência?. Rev Med UFPR. 2014. Vol. 1. Nº 2. P. 71-74. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/40706/pdf_4076.

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev Latino-am Enfermagem. 2007. Vol. 15. Nº 3. P. 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf.

Ainuddin J et al. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: A randomized control trial. *Diabetes Res Cli Pract.* Vol. 107. N° 2. P. 290-299. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(14\)00461-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00461-6/fulltext).

Eid SR et al. Is metformin a viable alternative to insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM)? Comparison of maternal and neonatal outcomes. *Egyptian Pediatric Association Gazette.* 2018. Vol 66. N° 1. P. 15-21. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110663817300770?via%3Dihub>.

Ruholamin S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014. Vol. 19. N° 10. P. 970-975. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274575/>.

Powers AC, D'Alessio D. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.* 12ª edição. Porto Alegre. AMGH Editora Ltda. 2012. P. 1236-1273.

The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358. N° 19. P. 1991-2002. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943>.

Brown J et al. Insulin for the treatment os women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017. Vol. 11. N° CD012037. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012037.pub2/epdf>.

Alqudah A et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018. Vol. 35. N° 2. P. 160-172. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dme.13523>.

Farrar D et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJOpen.* 2017. Vol. 7. N° e015557. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e015557.full.pdf>.

Zhu B et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci.* 2016. Vol. 185. N° 2. P. 371-381. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-016-1414-x>.

Li G et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2015. Vol. 292. N° 1. P. 111-120. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-014-3566-0>.