

Hospital Municipal e Maternidade Escola
Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva

Maternidade Vila Nova Cachoeirinha residência
médica de ginecologia e obstetrícia

**USO DE METFORMINA NO TRATAMENTO DA DIABETES
MELLITUS DURANTE A GESTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Izabela Maria Siqueira Ribeiro
Letícia Emi Tokuda

São Paulo, SP
2021

Hospital Municipal e Maternidade Escola
Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva

Maternidade Vila Nova Cachoeirinha residência
médica de ginecologia e obstetrícia

USO DE METFORMINA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS DURANTE A GESTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Trabalho de Conclusão de Curso do Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia apresentado ao Hospital Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva - Maternidade Vila Nova Cachoeirinha.

Izabela Maria Siqueira Ribeiro

Letícia Emi Tokuda

Orientador: Dr. Guilherme Nicolau Camara

Co-orientador: Dr. Gilberto Nagahama

São Paulo, SP
2021

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus por toda força e proteção durante todos esses anos, sempre nos guiando pelos melhores caminhos.

Agradecemos aos nossos pais por todo incentivo. Mesmo que muitas vezes de longe, sempre se mostraram próximos com palavras de carinho e conforto.

Aos nossos irmãos por serem nossos companheiros de vida e por compartilharem conosco grande parte das nossas conquistas.

Aos nossos amigos da residência por serem parte da nossa família durante esses anos, companheiros de jornadas e de novas descobertas.

Ao nosso orientador Dr. Guilherme e co-orientador Dr. Gilberto por todo suporte e incentivo durante a realização do trabalho.

A todos nossos preceptores por fazerem parte da nossa jornada e compartilharem seus conhecimentos, ajudando na nossa formação.

À instituição Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva - Maternidade Vila Nova Cachoeirinha, por toda sua riqueza de aprendizado a qual pudemos desfrutar nos últimos anos.

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus engloba um conjunto de distúrbios metabólicos que levam a hiperglicemia e consequente deficiência insulínica. A incidência de Diabetes Mellitus Gestacional vem aumentando em conjunto com o aumento de casos de Diabetes Mellitus, constituindo um relevante problema de saúde atual. Dentre os principais fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional aparecem a idade materna ≥ 35 anos, sobrepeso/ obesidade, história familiar de Diabetes Mellitus, entre outros, que levam muitas vezes à desfechos perinatais desfavoráveis como a macrossomia fetal e hipoglicemia neonatal. Como medida de tratamento inicial indica-se a mudança de estilo de vida, evoluindo para os tratamentos farmacológicos caso haja falha de tratamento inicial. Estes incluem a insulino terapia (o padrão-ouro de tratamento) ou hipoglicemiantes orais, notadamente a metformina. Esta última desponta recentemente como uma alternativa de tratamento. **Método:** Trabalho elaborado através de revisão de literatura, com pesquisa realizada nas bases de dados Pubmed, LILACS e Cochrane. Foram selecionados artigos sobre diabetes gestacional contendo resultados sobre o uso de metformina e insulina, tanto no quesito de desfecho materno como perinatal, analisando os dados concordantes, discordantes ou indiferentes. **Discussão:** Alguns fatores têm sido comparados com relação ao uso das medicações disponíveis (metformina x insulina), a fim de constatar quais seriam as vantagens e desvantagens de cada método e seus desfechos perinatais. Os principais fatores estudados foram o ganho de peso materno, desenvolvimento de pré-eclampsia, prematuridade, necessidade de internação em UTI neonatal, Apgar de primeiro e quinto minuto, hipoglicemia neonatal, controle da glicemia materna, efeitos colaterais das medicações, peso de nascimento do recém nascido (RN) e seguimento do RN a longo prazo. **Conclusão:** Apesar de a insulino terapia ainda ser padrão ouro no tratamento de diabetes mellitus gestacional, a metformina vem se mostrando método seguro e eficaz no controle da mesma, sem grandes diferenças nos resultados maternos e perinatais a curto e longo prazo.

Descritores: tratamento diabetes gestacional, metformina na gestação, desfechos perinatais.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus includes a set of metabolic disorders that lead to hyperglycemia and consequent insulin deficiency. The incidence of Gestational Diabetes has been increasing as well in Diabetes Mellitus cases, establishing a relevant and current health problem. The main risk factors for Gestational Diabetes includes: maternal age ≥ 35 years, overweight / obesity, family history of Diabetes Mellitus, among others, which often lead to unfavorable perinatal outcomes such as fetal macrosomia and neonatal hypoglycemia. As an initial treatment, a change in lifestyle is indicated, evolving to pharmacological treatments in case of initial treatment failure. These include insulin therapy (the gold standard treatment) or oral hypoglycemic agents, specially metformin. This last one emerges like a alternative treatment line. **Method:** This study is a literature review, with research in the Pubmed, LILACS and Cochrane database. Were selected articles on gestational diabetes that contained results of the use of metformin and insulin for maternal and perinatal outcome, analyzing the concordant, discordant or indifferent data. **Discussion:** Some factors have been compared about the use of available medications (metformin x insulin), to verify what would be the advantages and disadvantages of each method and their perinatal outcomes. The main factors studied were maternal weight gain, development of pre-eclampsia, prematurity, for neonatal intensive care needs, first and fifth minute Apgar, neonatal hypoglycemia, maternal blood glucose control, side effects of medications, birth weight of the newborn and long-term of newborn follow-up. **Conclusion:** Although insulin therapy is still the gold standard in the treatment of gestational diabetes mellitus, metformin has been shown to be a safe and effective method for controlling it, without major differences in maternal and perinatal results in the short and long term.

Descriptors: treatment of gestational diabetes, metformin in pregnancy, perinatal outcomes.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	12
3	METODOLOGIA	13
3.1	CONFLITO DE INTERESSES	13
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4.1	GANHO DE PESO MATERNO	14
4.2	DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-ECLÂMPSIA	15
4.3	PREMATURIDADE	15
4.4	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM UTI NEONATAL	16
4.5	APGAR DE PRIMEIRO E QUINTO MINUTO	16
4.6	HIPOGLICEMIA NEONATAL	17
4.7	CONTROLE GLICÊMICO	17
4.8	EFEITOS COLATERAIS	19
4.9	PESO DO NASCIMENTO DO RECÉM NASCIDO	19
4.10	SEGUIMENTO A LONGO PRAZO	19
5	CONCLUSÃO	22
6	ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	23
6.1	RISCOS	23
6.2	BENEFÍCIOS	23
7	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) define-se por um conjunto de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia consequente à deficiência insulínica, a qual pode ser decorrente da produção pancreática reduzida, da liberação inadequada e/ou da resistência periférica ao hormônio.¹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e dos principais protocolos de manejo de DM a hiperglicemia inicialmente detectada em qualquer momento da gravidez deve ser diferenciada em DM prévia, diagnosticado na gestação, ou em Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).¹

A DM diagnosticada na gestação caracteriza-se por níveis de glicemia de jejum (GJ) ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ou glicemia em qualquer momento ≥ 200 mg/dl.¹ Já a DMG, é diagnosticada de acordo com valores da glicemia de jejum ≥ 92 mg/dl ou através do Teste Tolerância Oral de Glicose (TTOG) 75g, com ao menos um dos seguintes valores alterado: GJ ≥ 92 mg/dl; 1 hora após ≥ 180 mg/dl e 2 horas após ≥ 153 mg/dl. ¹

Segundo estudos realizados nas últimas décadas, a prevalência de DMG varia de 1 a 37,7%, com uma média mundial de 16,2%.¹ Atualmente, estima-se que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com alguma forma de hiperglicemia durante a gestação, sendo que 84% desses casos seriam decorrentes do DMG. ¹

O Brasil é o quarto país com maiores taxas de DM na população adulta, com um total de 14,3 milhões de pessoas entre 20 a 79 anos com DM, com um gasto anual estimado de pelo menos US\$ 21,8 bilhões.¹ Estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde seja de aproximadamente 18% ¹.

A incidência de DMG está aumentando concomitantemente com o aumento da DM.² Os principais fatores de risco para DMG são: idade ≥ 35 anos, sobrepeso/obesidade/ganho excessivo de peso na gestação atual, história familiar de DM em parentes de primeiro grau, pré-eclâmpsia ou hipertensão na gravidez atual, antecedentes obstétricos de abortamento de repetição/

malformações/ morte fetal ou neonatal/ macrossomia ou DMG, síndrome dos ovários policísticos e baixa estatura (<1,5m).²

Nesse contexto, a hiperglicemia durante o ciclo gravídico-puerperal constitui um relevante problema da atualidade, não só pelo risco de piores desfechos perinatais como a prematuridade, macrossomia fetal e hipoglicemia neonatal, mas também como o aumento do risco de desenvolvimento de doenças futuras, em decorrência da epidemia de obesidade que tem sido observada em vários países.^{2,3}

A obesidade gera um quadro pró-inflamatório, ocasionando aumento da resistência à insulina e redução da adiponectina. Além disso, leva à produção de citocinas que têm efeito nocivo nos vasos sanguíneos e que resulta na disfunção endotelial e disfunção cardíaca.⁴ A relação entre obesidade e diabetes mellitus tipo 2 é bem estabelecida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm risco três vezes superior ao da população com peso considerado normal.⁵

Logo, o tratamento inicial DMG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e controle metabólico. O ganho ponderal indicado ao longo da gestação consiste, preferencialmente, na avaliação do índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional ou no IMC apresentado no início do pré-natal. O valor calórico total deve ser individualizado e conter 40 a 55% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras, e recomenda-se consumo mínimo diário de 175 g de carboidratos, 71 g de proteínas (1,1 g/kg/dia) e 28 g de fibras.² Ademais, deve-se dar preferência ao consumo de alimentos que contenham carboidratos com baixo índice glicêmico, pois estão associados a redução da indicação do uso de insulina e menor ganho de peso ao nascer.²

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento respeitando-se as contraindicações obstétricas. Exercícios aeróbicos regulares demonstraram diminuição dos valores glicêmicos de jejum e pós-prandial em vários estudos realizados com mulheres previamente sedentárias com DMG.⁶

Se após duas semanas das mudanças de estilo de vida e realizando controle glicêmico quatro vezes ao dia: em jejum, uma hora após o café, uma hora após o almoço e uma hora após o jantar, os níveis glicêmicos permanecerem

alterados ($GJ \geq 95$ mg/dL, 1h pós-prandial ≥ 140 mg/dL ou 2h pós-prandial ≥ 120 mg/dL), ou forem muito elevados desde o início, deve-se iniciar tratamento farmacológico.^{2,7}

Os principais hipoglicemiantes orais estudados para tratamento da DMG são a Metformina, a qual consiste em uma Biguanida que atua na inibição da gliconeogênese hepática, reduz absorção de glicose no sistema gastrointestinal e estimula a captação de glicose para tecidos periféricos, e a Glibenclamida que pertence ao grupo das sulfoniluréias, atuando sobre as células beta do pâncreas e estimula a produção de insulina e conseqüentemente a normalização do metabolismo dos carboidratos.⁸

Quando comparadas, a metformina foi associada com menor ganho de peso materno, menor peso de nascimento do recém-nascido e menor índice de macrossomia.⁸

O primeiro trabalho sobre o uso da metformina para o tratamento de diabetes, durante a gestação, foi publicado por Coetzee e Jackson em 1979. Posteriormente, os mesmos autores publicaram em 1980, 1984 e 1985, estudos sobre o tema, nos quais relatam que a metformina e a glibenclamida parecem ser seguras durante a gravidez. A partir desses trabalhos, outros surgiram, principalmente nos últimos anos.⁹

Em ginecologia e obstetrícia, o uso da metformina teve início como opção terapêutica para os casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP) associados à síndrome metabólica.⁹

É comprovado que a Metformina atravessa a barreira placentária com transferência materno-fetal de 10 a 16%.¹⁰ Em 2013, um estudo prospectivo randomizado com 221 grávidas avaliou a transferência placentária, concluindo que a exposição fetal à metformina estaria sendo subestimada e que se aproximaria dos 73%. Esta transferência parece ser independente do grau de exposição materna.⁹

As maiores vantagens do uso da metformina são a redução da hemoglobina glicada em relação aos outros hipoglicemiantes orais, diminuição de eventos

cardiovasculares, prevenção da Diabetes *Mellitus* do tipo 2, melhora do perfil lipídico, diminuição de peso, menor risco de hipoglicemia e facilidade posológica.² As principais desvantagens desse método são o desconforto abdominal, diarreia e náuseas, deficiência de vitamina B12 e risco de acidose láctica.²

As concentrações da Metformina no cordão umbilical no momento do parto são comparáveis às concentrações terapêuticas nos adultos, podendo até ser superiores às concentrações maternas. Entretanto, não existe associação entre essa transposição e o estado de saúde do recém-nascido.¹⁰

Em contrapartida, a insulina é a medicação de escolha para o tratamento da DMG. Trata-se de um hormônio peptídeo secretado pelas células das ilhotas pancreáticas de Langerhans a fim de manter a concentração normal de glicose, facilitando a captação celular de glicose, a regulação de carboidratos, de lipídios e de proteínas. Durante a segunda metade da gravidez, a sensibilidade à insulina reduz cerca de 50%.³ A insulina humana não atravessa a barreira placentária em quantidades significativas e, portanto, é considerada segura para o feto.³

O tratamento com insulina para mulheres com DMG inclui as de ação curta ou rápida (Lispro, Aspart, Glulisina, Regular), intermediária (NPH) e de ação prolongada (Glargina, Detemir, Deglutega) administradas geralmente por múltiplas aplicações subcutâneas diárias, de acordo com o perfil glicêmico apresentado pela paciente e com a indicação da insulina baseada no seu mecanismo de ação.⁷

Inicialmente o tratamento com a insulino terapia consiste em insulina NPH na dose de 0,5 UI/kg de peso da paciente. A dose final calculada é fragmentada em três aplicações diárias, sendo metade aplicada antes do café da manhã, um quarto aplicado antes do almoço e um quarto aplicado às 22 horas.⁷ A insulina NPH tem início de ação 1 a 3 horas após a aplicação e efeito máximo entre 5 e 7 horas da aplicação. Em intervalos de uma a duas semanas, deve-se avaliar o controle glicêmico e verificar necessidade de ajuste da dose de insulina NPH.⁷

Se a paciente apresentar valores pré-prandiais adequados e notar-se hiperglicemia nas medidas pós-prandiais, deve-se prescrever insulina de ação

rápida (insulina regular) apenas para o horário em que o controle está insatisfatório. A insulina regular tem início de ação após 30 minutos e efeito máximo entre 2 e 4 horas da aplicação.⁷

As vantagens da insulinoterapia são a maior quantidade de estudos dessa medicação utilizada durante a gestação e seus desfechos perinatais a longo prazo.¹¹ Além disso, proporciona ação e controle glicêmico rápidos, com possibilidade de administração de pequenas doses. Já as desvantagens incluem as complicações locais cutâneas relacionadas a sua administração, necessidade de uso de instrumentais e materiais descartáveis, técnica de aplicação da droga e maior risco de hipoglicemia.¹¹

Logo, com o aumento de estudos sobre o uso da Metformina na DMG, uma nova perspectiva de seu uso poderá ser considerada para melhor manejo da doença. Permitindo status terapêutico análogo à insulinoterapia, que ainda é a primeira opção terapêutica, já que trata-se de medicação com robustez literária comprovando sua eficácia e segurança durante a gestação.^{9,10,12}

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo avaliar desfechos perinatais em gestantes com diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional, que utilizaram insulina ou metformina no tratamento, através de revisão bibliográfica.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar os desfechos perinatais de acordo com a medicação utilizada para tratamento nas gestantes com diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional, como prematuridade, necessidade de internação em UTI neonatal, Apgar de primeiro e quinto minuto, hipoglicemia neonatal, peso do nascimento e seguimento a longo prazo.

Identificar as vantagens e desvantagens no uso de insulina ou metformina como forma de tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional.

3 METODOLOGIA

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados LILACS, Pubmed e Cochrane no período entre 2000 e 2019. Optou-se por um longo período de pesquisas, haja visto a escassez de publicações neste sentido. Os descritores utilizados foram “tratamento diabetes gestacional”, “metformina na gestação” e “desfechos perinatais”. Foram selecionados artigos sobre diabetes gestacional, artigos que continham a metformina e a insulina como tratamento da diabetes gestacional e artigos que descreviam desfechos perinatais de gestantes que utilizaram metformina e insulina na gestação. Também foram utilizadas diretrizes sobre a diabetes gestacional e artigos de autores citados nos trabalhos encontrados nas bases de dados.

Após a leitura dos artigos que continham os desfechos maternos e perinatais, foram escolhidos os desfechos mais citados pelos autores: ganho de peso materno, desenvolvimento de pré-eclampsia, prematuridade, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, Apgar de primeiro e/ou quinto minuto, hipoglicemia neonatal, controle da glicemia materna, efeitos colaterais das medicações, peso de nascimento do recém nascido (RN) e seguimento do RN a longo prazo.

Diante destes resultados, analisamos conclusões concordantes, discordantes ou indiferentes nos desfechos perinatais de gestantes que utilizaram metformina e insulina no tratamento da DMG, na visão de cada autor.

3.1 CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após revisão de literatura comparativa entre o uso de metformina e insulina no tratamento de DMG, contatou-se os principais desfechos materno e perinatais mais estudados até o momento. Os mais relevantes, ganho de peso materno, desenvolvimento de pré-eclâmpsia, prematuridade, necessidade de internação do RN em UTI, Apgar de primeiro e quinto minuto, hipoglicemia neonatal, controle da glicemia materna, efeitos colaterais das medicações, peso de nascimento do RN e seguimento do RN a longo prazo.

4.1 GANHO DE PESO MATERNO

Balani et al. 2009¹³, constataram ganho de peso materno significativamente menor no grupo que utilizou metformina, quando comparado ao que utilizou insulina. Kamath et al. 2009¹⁴, identificaram que as pacientes que fizeram uso de metformina apresentaram menor ganho de peso (em média 5,5 kg + 2,9 kg) em relação as que fizeram uso insulina (média de 7,4 kg + 2,8 Kg; p=0,017). Spaulonci et al. 2013¹⁵, em concordância com os outros estudos, referem que o ganho de peso materno durante a gravidez é inferior com o uso de metformina. Para Balsells et al 2015⁸, as pacientes que utilizaram insulina no tratamento de DMG, tiveram ganho de peso em média de 1,14Kg quando comparado ao uso da metformina. Além desses, Metformin in Gestational Diabetes (MiG) trial¹⁶, demonstra maior ganho de peso nas pacientes que usaram insulina (2.0 ± 3.3 kg) do que as que usaram metformina (0.4 ± 2.9 kg). Por último, Spaloulonci 2012⁹ infere que além do menor ganho de peso das pacientes que usaram metformina, também houve um menor aumento do valor de IMC.

Quando analisado o ganho de peso materno, todos os estudos foram unânimes, ou seja, em todos os grupos em que as gestantes com DMG utilizaram metformina, o ganho de peso foi menor do que as que utilizaram insulina.

4.2 DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-ECLÂMPسيا

No que se refere ao desenvolvimento de pré-eclâmpسيا nas pacientes que utilizaram tanto metformina, quanto insulina, Spaulonci⁹, Kamath et al. 2009¹⁴ e o MiG trial¹⁶ demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos.

Em revisão sistemática e meta-análise, Fleig et al. 2018¹⁷, concluíram que a metformina reduz o desenvolvimento de pré-eclâmpسيا em gestantes obesas, porém, não reduz pré-eclâmpسيا em gestantes com DMG.

Toda via, resultados discordantes foram encontrados por Helmuth et al. 2000¹⁸ que observaram a ocorrência de pré-eclâmpسيا em 32% das pacientes que receberam metformina contra 10% das que receberam insulina.

Com relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpسيا, observou-se que, apesar de a maioria dos estudos não demonstrarem diferença entre os dois grupos, este último estudo mostra aumento de três vezes do desenvolvimento da pré-eclâmpسيا nas pacientes que utilizaram metformina.

4.3 PREMATURIDADE

Balani et al. 2009¹³ demonstraram que houve menor taxa de parto pré termo no grupo das gestantes que utilizaram metformina em seu tratamento. Além disso, Goh et al. 2011¹⁹ concluem em seu trabalho que houve um aumento da taxa de partos prematuros no grupo de gestantes que utilizaram insulina no seu tratamento.

Já segundo o estudo de Kamath et al. 2009¹⁴, não houve diferença estatística significativa entre o grupo da metformina e da insulina. O mesmo resultado foi obtido no estudo de Spaulonci.⁹

Segundo Rowan²⁰, a metformina pode ter associação ao parto pré termo, principalmente entre as 33 e 35 semanas, tendo permanecido a dúvida se esta se deveria ao acaso ou a um mecanismo ainda não identificado. Porém, Balsells,

2015 et al.⁸ demonstraram que a metformina está associada a maior taxa de trabalho de parto prematuro, assim como o estudo MiG trial¹⁶.

Ao analisar a prematuridade entre o grupo que usou metformina e o grupo que usou insulina, percebe-se que foi o desfecho mais conflitante. Pois, estudos demonstraram que a metformina diminui taxa de prematuridade, outros, que não há relevância entre os tratamentos e outros ainda, que a metformina pode estar associada a maior taxa de partos prematuros quando comparada ao uso de insulina.

4.4 NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM UTI NEONATAL

De acordo com Balani et al. 2009¹³, observou-se menor taxa de internação em unidade de terapia intensiva neonatal e menor morbidade neonatal no grupo das gestantes que usaram metformina.

Kamath et al 2009.¹⁴ constatou que houve uma maior taxa de admissão em UTI neonatal no grupo das usuárias de insulina, visto maior incidência de hiperbilirrubinemia e hipoglicemia nestes RN.

Ainda em um estudo não randomizado e observacional na Austrália¹⁹, averiguou-se um aumento da necessidade de internação em UTI neonatal dos RN de gestantes que usaram insulina.

Todos os autores concluem que o grupo da metformina obteve menor taxa de internação em UTI neonatal do que o grupo da insulina.

4.5 APGAR DE PRIMEIRO E QUINTO MINUTO

Spalouci⁹ avaliou os valores do Apgar de primeiro e quinto minutos entre as gestantes que usaram metformina e insulina no tratamento da DMG. Concluiu-se que não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos. Em relação ao MiG trial¹⁶, também não há diferença entre os dois grupos estudados.

Dos poucos trabalhos que analisaram o Apgar de primeiro e/ou quinto minuto, observou-se que não há diferença estatística significativa entre os dois grupos de tratamento.

4.6 HIPOGLICEMIA NEONATAL

Segundo estudo publicado por Rowan et al. 2003-2015²⁰, os RN de mulheres que utilizaram metformina, possuem taxas mais baixas de hipoglicemia grave quando comparadas às que utilizaram insulina.

Em estudo realizado por Terti et al. 2008²¹, também foi constatado maior taxa de hipoglicemia neonatal naquelas pacientes que fizeram uso de insulina. Indo de encontro com os outros estudos, Kamath et al. 2009.¹⁴ correlacionaram a maior incidência de internações de recém nascidos em unidades de terapia intensiva devido à maior taxa de hipoglicemia em decorrência do uso de insulina para controle da diabetes gestacional.

Balsells et al. 2015⁸ demonstram tendência de uma menor taxa de hipoglicemia neonatal quando usado metformina no tratamento. Spaulonci⁹, mostrou um maior número de casos de hipoglicemia neonatal no grupo que usou insulina quando comparado aos RN das pacientes que utilizaram metformina, assim como o MiG trial¹⁶, que também constatou que a hipoglicemia severa foi menos comum no grupo que utilizou a metformina.

Na avaliação da hipoglicemia neonatal, as evidencias foram concordantes, visto que todos os autores mencionados concluem que o número de RN que tiveram hipoglicemia neonatal foi menor no grupo das gestantes que utilizaram a metformina.

4.7 CONTROLE GLICÊMICO

Kamath 2009 et al.¹⁴ observou que as médias das glicemias das pacientes pré tratamento medicamentoso eram semelhantes, entretanto após introdução

medicamentosa, tanto de insulina como de metformina, o grupo que utilizou a metformina apresentou menores médias glicêmicas.

Um grupo de 26,08% (n=12) das pacientes do grupo que estavam em uso de metformina, precisaram de complementação de tratamento com insulina, estando esse resultado relacionado ao IMC no início da gestação, o IMC na adesão ao estudo, a hemoglobina glicada no começo do tratamento e os valores elevados da glicemia de jejum.¹⁴

Em contrapartida, Dhulkotia et al. 2010²², concluíram que o controle glicêmico e os resultados provenientes do tratamento escolhido foram semelhantes para hipoglicemiantes orais e a insulina, assim como o estudo Rowan, 2011 et al.²³, que não observou diferença nos grupos com relação ao controle glicêmico materno.

Estudos mostraram que, no que diz respeito ao controle glicêmico, a metformina e a insulina obtêm resultados comparáveis, quando a glicemia em jejum é semelhante nos dois grupos. Porém, também é relatado um controle ligeiramente melhor com o uso de metformina, apresentando bons resultados glicêmicos principalmente após jantar. Tratamento adicional com insulina naquelas pacientes que já utilizavam a metformina foi observado em 14 a 46,3% das gestantes.^{15,24}

Terti et al. 2008²¹ verificaram que esse fato ocorre em maior frequência em pacientes com idade mais avançada e quando o diagnóstico de DMG é feito mais precocemente na gravidez, assim como em associação com a obesidade e níveis glicêmicos pré-tratamento mais elevados, sugerindo alterações metabólicas mais severas.

Spaulonci⁹ demonstrou que as pacientes tratadas com insulina tiveram valor pós-jantar médio maior, quando comparadas às tratadas com metformina.

Na avaliação do controle glicêmico, alguns autores inferem que esse controle foi melhor nas pacientes que utilizaram metformina, outros, concluem que não houve diferença entre os grupos.

4.8 EFEITOS COLATERAIS

Kamath et al. 2009¹⁴ observaram como efeito adverso ao uso de Metformina, o desconforto gastrointestinal, que foi revertido com a redução da dose do medicamento. Enquanto no grupo das pacientes que utilizaram insulina, o que foi descrito como efeito adverso foi a hipoglicemia sintomática.

Segundo o MiG trial, não houve eventos adversos graves que foram relacionados ao tratamento escolhido. Spaulonci⁹, constatou que de 46 pacientes que utilizaram a metformina, 21 delas queixaram-se de algum efeito colateral, sendo os mais frequentes náusea e aumento da frequência de evacuações.

Foi observado efeitos colaterais diferentes para as duas drogas. Em relação a metformina, o efeito colateral mais comentado, foram as repercussões gastrointestinais. E em relação a insulina, a hipoglicemia materna.

4.9 PESO DO NASCIMENTO DO RECÉM NASCIDO

Terti et al. 2008²¹, que comparou o uso de insulina e de metformina (45 pacientes em cada grupo) no tratamento do diabetes gestacional, não constataram diferença significativa em relação ao peso ao nascimento e aos outros desfechos neonatais, com exceção da taxa de hipoglicemia, que foi maior no grupo insulina. Assim como Spaulonci⁹, que conclui que não houve diferença estatística no peso de nascimento entre os dois grupos de tratamento.

Já Glueck et al.^{25,26} em seu estudo, refere que o peso dos recém nascidos do sexo masculino não apresentou diferença estatística significativa quanto ao tipo de tratamento. Porém, os RN do sexo feminino de gestantes que usaram insulina nasceram com menor peso.

4.10 SEGUIMENTO A LONGO PRAZO

Em uma meta-análise de 10 estudos que avaliaram o efeito de exposição à metformina, a taxa de anomalias congênitas e a mortalidade neonatal não aumentou. Um estudo envolvendo 126 bebês de mães tratadas com metformina

para síndrome do ovário policístico (SOP) durante a gravidez não relatou efeitos adversos com relação ao peso, comprimento, atividade motora ou comportamento dos bebês com idade de 18 meses.²⁷

Os RN das mães que participaram no MiG trial foram avaliados aos 2 anos de idade, foram comparadas as composições corporais das crianças submetidas a tratamento pré-natal com metformina, e os resultados demonstraram quantidade de gordura corporal total semelhante à das crianças de mães tratadas com insulina, mas com maior armazenamento de gordura em regiões subcutâneas.

Dois estudos avaliaram filhos de doentes com SOP que mantiveram a terapêutica com metformina durante a gravidez. Num estudo de follow-up, Carlsen et al. 2012²⁸ concluíram que 1 ano após o parto as crianças eram mais pesadas do que a população normal, e que as mães teriam perdido menos peso do que as atribuídas ao placebo.²⁹

Em relação ao desenvolvimento motor, linguístico ou social nos primeiros 18 meses de vida não existe evidência de alterações, tanto em comparação com a população normal, como com aqueles submetidos a terapêutica pré-natal com insulina.^{28,30}

Alguns grupos de pesquisa observaram efeitos gonadais com uso de metformina, sendo que alguns camundongos expostos à droga intraútero, evoluíram com testículos menores, diâmetros de túbulos seminíferos menores e menos células de Sertoli do que no grupo controle de ratos.³¹

Os filhos de mulheres inscritas no MiG trial têm seu seguimento em dois centros, o de Auckland e Adelaide. Foi então avaliado a composição corporal dessas crianças em um subgrupo de 2 anos de idade.²³

A porcentagem de gordura corporal foi medida através de exames de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) e a análise de bioimpedância (BIA). Os resultados não foram diferentes nos grupos de tratamento, porém a circunferência do braço era maior, e as dobras cutâneas do bíceps e subescapular eram maiores na prole de mulheres que fizeram uso da metformina.²³

Isso levou ao questionamento em saber se o uso da metformina intraútero estaria correlacionada à um padrão diferente de deposição de gordura corporal e se isso iria persistir e / ou estar associado a diferenças na sensibilidade à insulina.²³

Além disso, os dados deste estudo também mostraram os escores de neurodesenvolvimento foram semelhantes nos filhos das mães que receberam ambos os tratamentos.^{32,33}

Em estudo realizado por Rowan et al. 2018³⁴, foram avaliadas 208 crianças, sendo 28% do valor do coorte original. Em Adelaide, 109 crianças (metformina n = 58, insulina n = 51) foram avaliados e, em Auckland, 99 (metformina n = 45, insulina n = 54) foram avaliados.

Eles concluem que com o acompanhamento durante 7 a 9 anos dos filhos de mães com diabetes gestacional que foram randomizadas para uso de metformina ou insulina para tratamento durante a gestação, não houve diferenças entre os grupos de tratamento em porcentagem de gordura corporal ou medidas metabólicas, o que leva à dados tranquilizadores para o uso de metformina em mulher com DMG.³⁴

Foi observado que aos 2 anos de idade, o grupo de metformina apresentava maiores valores de medidas antropométricas, mas a porcentagem de gordura corporal não foi diferente. Aos 9 anos, a os filhos das pacientes que utilizaram metformina ainda tinha valores maiores de medidas antropométricas, incluindo peso, IMC, dobra cutânea tricípital, circunferências da cintura e do braço e relação cintura/ altura. Apesar dos ajustes realizados de acordo com IMC materno, ganho de peso materno, etnia e o gênero da prole não houve mudança geral nos resultados, e que mesmo com esses ajustes, os fatores não foram significativamente diferentes entre os grupos.³⁴

5 CONCLUSÃO

Segundo a revisão de literatura realizada, conclui-se que a metformina é uma alternativa à insulina nas gestantes diabéticas, por não necessitar de uma educação intensiva, no momento da terapia, como ocorre com a insulina e por não estar associado a eventos adversos sérios. Logo, é uma medicação de baixo custo, eficaz e segura. Entretanto, há necessidade de mais estudos sobre os desfechos a longo prazo dos RN de mães expostas a metformina durante a gestação.

6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

6.1 RISCOS

Este trabalho não traz risco algum aos pacientes e à instituição, pois é composto de revisão de literatura, sendo os dados coletados através de artigos e publicações científicas.

6.2 BENEFÍCIOS

O benefício se mostra com a possibilidade de se discutir um pouco mais sobre diferentes métodos farmacológicos de tratamento para a diabetes mellitus gestacional e suas consequências perinatais, atualizando a instituição sobre o assunto.

7 REFERÊNCIAS

- 1) Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. (Brasília). Rastreamento e Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional No Brasil. [S. l.: s. n.], 2017. 32 p. ISBN 978-85-7967-118-0.
- 2) Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio (São Paulo). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. [S. l.: s. n.], 2017-2018. 383 p. ISBN 978-85-93746-02-4.
- 3) Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, [s. l.] v. 8, p. 8-111, 2018.
- 4) De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., Brunetti, A., Indolfi, C., & Foti, D. P. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology*, [s. l.], v. 9, p. 1-13, 2018.
- 5) Cnop, M., Landchild, M. J., Vidal, J., Havel, P. J., Knowles, N. G., Carr, D. R., Wang, F., Hull, R. L., Boyko, E. J., Retzlaff, B. M., Walden, C. E., Knopp, R. H., & Kahn, S. E. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments: Distinct Metabolic Effects of Two Fat Compartments. *Diabetes*, [s. l.], v. 51, p. 1005-1015, 2002.
- 6) Simeoni, U., Barker, D. J. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, v. 14, p. 119–124, 2009.
- 7) Prefeitura de São Paulo (São Paulo). Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva. Protocolo de procedimentos diagnósticos e terapêuticos da clínica obstétrica. 5. ed. [S. l.: s. n.], 2016. 560 p.

- 8) Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., Roqué, M., Gich, I., & Corcoy, R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, [s. l.], ed. 5, p. 1-12, 2015.
- 9) Spaulonci, Cristiane Pavão. Comparação entre a metformina e a insulina no tratamento do diabetes gestacional: ensaio clínico randomizado. 2012. Dissertação (Mestrado em Obstetrícia e Ginecologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- 10) Peixoto, Cláudia Isabel Leite da Silva; Ramalho, Carla. A utilização da metformina durante a gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port*, Coimbra, v. 10, n. 1, p. 43-49, 2016.
- 11) Souza, C.R.; Zanetti, M.L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Rev. Esc. Enf. USP*, v.34, n.3, p. 264-70, 2000.
- 12) Hyer, S., Balani, J., & Shehata, H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*, [s. l.], p. 1-13, 2018.
- 13) Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabetic Medicine*, [s. l.], p. 798-802, 2009.
- 14) Kamath A, Meenakshi D, Rai L. Metformin – a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sciences*, v. 63, n. 11, p. 491, 2009.
- 15) Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, [s. l.] 1-7, 2013.
- 16) Investigators, M.T. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008,358, 2003–2015.

- 17) Nascimento, Iramar Baptistella do et al. Evaluation of Preeclampsia Results after Use of Metformin in Gestation: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 11, p. 713-721, 2018.
- 18) Helmuth E. Damm P. Molsted-Petersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine*, v. 17, p. 507-511, 2000.
- 19) Goh, J.E.L., Sadler, L. and Rowan, J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabetic Medicine*, 28: 1082-1087, 2011.
- 20) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-2015.
- 21) Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: A retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud*, 5:95-101, 2008.
- 22) Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents VS insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *AM J Obstet Gynecol*, 203:457, p. 1-9, 2010.
- 23) Rowan, Janet A.; Rush, Elaine C.; Obolonkin, Victor; et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU) - Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, v. 34, n. 10, p. 2279–2284, 2011.
- 24) Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med*. v. 4, n. 3, p. 327-233, 2013.
- 25) Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. v. 77, n. 3, p. 520-525, 2002.

- 26) C.J. Glueck, N. Goldenberg, P. Wang, M. Loftspring, A. Sherman, Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy, *Human Reproduction*. v. 19, n. 3, p. 510-521, 2004.
- 27) Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. v. 292, n. 1, p. 111-120, 2015.
- 28) Carlsen, S. M., Martinussen, M. P., Vanky, E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics*. v. 130, n. 5, p. 1222-1226, 2012.
- 29) Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomised study. *Hum Reprod*. v. 19, p. 1734-1740, 2004.
- 30) Ijas H, Vaarasmaki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG*. v. 122, n.7, p. 994-1000, 2014.
- 31) Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller-Fabre V, Frydman N, Pozzi S, Frydman R, Lecureuil C, Froment P. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Hum Reprod*. v. 27, n. 11, p. 3304-3314, 2012.
- 32) Battin, M.R., Obolonkin, V., Rush, E. et al. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatrics*. [s. l.], p. 15-54, 2015.
- 33) Wouldes TA, Battin M, Coat S, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed.* [s. l.], p. 488-493, 2016.

34) Rowan, Janet A.; Rush, Elaine C.; Plank, Lindsay D.; et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): Body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 6, n. 1, p. 1–12, 2018.