

UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL

USING METFORMIN IN PREGNANCY DIABETES

Laila F. B. Santos¹

1. Discente do curso de Medicina da Unifeso
laila_faro@hotmail.com

Marcus Jose do A. Vasconcelos²

2. Professor Titular da Faculdade de
Medicina da Unifeso
marcusav@globo.com

RESUMO

Introdução: Durante anos as gestantes diabéticas, ou respondiam aos controles dietéticos e mudança nos hábitos de vida, ou entravam no regime de insulina. Paralelamente mulheres não grávidas se beneficiavam da comodidade dos hipoglicemiantes orais. De uma década para cá, os organismos internacionais de pesquisa e de controle do uso de drogas liberaram seu uso para o período gestacional.

Objetivo: Fazer revisão com intuito de garantir a liberalização destas medicações, além de escolher, e consequentemente protocolar, seu uso na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

Método: Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes mellitus. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos cinco anos.

Resultados: Vários foram os artigos encontrados, inclusive já com revisões sistemáticas e metanálises. Estes artigos recomendam a metformina como o melhor hipoglicemiante oral na gestação, com comprovada ausência de teratogenicidade, com uso a partir do primeiro trimestre, mas com um percentual de falhas de cerca de 30%. A maioria dos autores indica a necessidade de estudos clínicos para acompanhamento destas crianças submetidas a metformina intra-útero.

Conclusões: Predileção pela metformina pela facilidade de uso com maior adesão ao tratamento; segura em todos os trimestres, pois não tem relação com teratogênese; em casos de falha, insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas; precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entraram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

Descritores: Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: For years, diabetic pregnant women either responded to dietary controls and changed their lifestyle or entered the insulin regimen. At the same time, non-pregnant women benefited from the convenience of oral hypoglycemic agents. For a decade now, international drug research and control agencies have released their use for the gestational period.

Aims: to review in order to guarantee the liberalization of these medications, besides choosing, and consequently protocol, its use in the maternity Hospital of the Clinics of Teresópolis. **Method:** Search in the main search sites in Medicine, using as descriptors Metformin; Gestational diabetes; Diabetes mellitus. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with criterion of time in the last five years.

Results: Several articles were found, including systematic reviews and meta-analyzes. These articles recommend metformin as the best oral hypoglycemic in pregnancy, with a proven absence of teratogenicity, with use from the first trimester, but with a failure rate of about 30%. Most authors indicate the need for clinical studies to follow up these children undergoing intra-uterine metformin.

Conclusions: Predilection for metformin due to the ease of use with greater adherence to treatment; safe in all quarters, since it is not related to teratogenesis; in cases of failure, insulin may be associated with the treatment conferring the beneficial effects of both drugs; we need to await trials that will assess newborns who have come into contact with metformin in their long-term development.

Keywords: Metformin; Gestation diabetes; Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O tratamento para a diabetes gestacional se inicia com orientação alimentar que permita ganho de peso adequado associado à atividade física. Deve-se monitorar a glicemia capilar por duas semanas após tais mudanças de hábito. Se após esse período a glicemia continuar elevada deve-se iniciar o tratamento farmacológico. O uso da metformina é controverso devido ao fato do medicamento ultrapassar a placenta o que poderia ser prejudicial ao feto, porém, segundo a *US Food and Drug Administration*, a metformina é classificada como uma droga de categoria B, ou seja, que não possui evidência de efeito teratogênico em animais. O uso de anti-hiperglicemiantes orais traz benefícios, por ser mais barato e por ter uma forma de uso mais prática que a insulina. Com esses, não há necessidade de a paciente aprender técnicas de injeção, revezamento dos locais da injeção e principalmente, aprender a monitorar de forma adequada a dose de insulina de acordo com o consumo de carboidrato. ⁽¹⁾

Durante a gestação ocorre o aumento da secreção de insulina, que pode chegar a 250%, devido a liberação fisiológica de hormônios gestacionais. Porém, há também aumento da resistência à insulina, ou seja, mesmo produzindo mais insulina, tal produção é ineficaz e pode haver quadro de hiperglicemia. ⁽²⁾

Devido ao aumento na epidemia mundial de obesidade e diabetes, o número de mulheres que engravidam com essas patologias ou apresentam sua forma gestacional, vem aumentando significativamente. Com isso, as complicações relacionadas ao descontrole metabólico e excesso de peso, como, por exemplo, macrossomia, hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia, se mostram cada vez mais frequentes. O rastreamento precoce do diabetes, o controle do ganho ponderal e o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante a gravidez são pontos fundamentais para a redução das taxas de morbimortalidade maternas e fetais. ^(3,4)

O crescimento do diabetes gestacional é mundial. Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) a prevalência do diabetes gestacional nos Estados Unidos é de 9,2%, demonstrando uma dramática subida destes valores: 1979-1980 – 0,3%; 2008-2010 – 5,8%. ⁽⁵⁾

No Brasil, a prevalência do diabetes gestacional (DG) em mulheres com mais de 20 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde, é de 7,6% (IC95% 6,9-8,4 – critério da Organização Mundial da Saúde), 94% dos casos apresentando apenas tolerância diminuída à glicose e 6% apresentando hiperglicemia no nível de diabetes fora da gravidez. ^(6,7)

O artigo de Marshall et al. ⁽⁸⁾ publicado este ano, ratifica que prevenir o diabetes antes da gestação é muito importante para os resultados materno e perinatal. Embora o momento da concepção seja o mais crucial para esta prevenção, não podemos perder de vista as ações que podem ser tomadas em pacientes com risco de desenvolver o diabetes, como mulheres com índice de massa corpórea acima de 30 e/ou valores glicêmicos entre 100-119 mg%. Estes autores acrescentam que impactos neste valores ficam bem mais fáceis com a administração da metformina.

Estas conclusões e orientações foram obtidas de coorte de 21.965 mulheres, sendo que a maioria (73,4%) estava entre 35 e 44 anos, ou seja, na idade procriativa mais avançada. A média de suas glicemias de jejum ficou entre 100 e 119 mg/dl e com predominância da raça branca.

A metformina é uma biguanida que atua na inibição da gliconeogênese hepática, diminuindo a absorção da glicose e estimulando a absorção periférica da glicose. Atravessa a barreira placentária atingindo concentrações fetais de mais de 50% em comparação com as detectadas na circulação materna. ⁽⁹⁾ Mesmo assim, estudos em pacientes que engravidam em uso do fármaco (portadoras de síndrome de ovários policísticos em tratamento), afastaram sua possibilidade teratogênica.

A relação entre *diabetes mellitus* e gravidez foi, no passado, sinônimo de altas taxas de morbimortalidade materna e fetal, sendo desaconselhada a gestação para essas pacientes. O quadro mudou quando em 1922 foi descoberta a insulina, melhorando o prognóstico reprodutivo dessas mulheres. As taxas de mortalidade materna caíram de 45% para valores menores que 2%. ^(10, 11)

A gestação é um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, parcialmente explicada pela presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário. ⁽⁷⁾ A definição clássica de diabetes gestacional a coloca como “resistência periférica à insulina que resulta em hiperglicemia variável, que seja diagnosticada pela primeira vez na gestação, permanecendo ou não após o parto”. ⁽⁶⁾

Seriam as portadoras de diabetes progresso desconhecido (ou diabetes do tipo 2) as mulheres que apresentam pela primeira vez, na primeira consulta de pré-natal, um dos seguintes critérios: ⁽³⁾

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dl;
- b) Hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%;
- c) Glicemia ocasional maior ou igual a 200 mg/dl.

O diagnóstico de diabetes gestacional seria então feito a partir de uma glicemia de jejum na primeira consulta entre 92 e 125 mg/dl, ou um Teste de Tolerância Oral à Glicose (TOTG) com 75g de dextrosol, que deve ser realizado em todas as mulheres entre 24 e 26 semanas, mesmo naquelas com glicemia de jejum normal na primeira consulta. Sendo confirmado o diagnóstico quando pelo menos um desses valores forem alterados. ⁽¹²⁾ Os valores para diagnóstico na realização do TOTG são:

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 92 mg/dl;
- b) Após uma hora glicemia maior ou igual a 180 mg/dl;
- c) Após duas horas glicemia maior ou igual a 153 mg/dl.

Não podemos nos esquecer que o diabetes gestacional para uma mulher, é um marcador importante para o aparecimento do diabetes mellito no seu futuro. Kasher-Meron & Grajower ⁽¹³⁾ reportaram recentemente uma incidência de 70% da doença crônica em pacientes que apresentaram a alteração metabólica somente durante a gestação. Os autores sugerem mudanças no estilo de vida e aventam a possibilidade da utilização de hipoglicemiantes orais preventivos. Para esta última conduta sugerem estudos prospectivos para responder esta dúvida.

O estudo MAGDA (Mothers after Gestational Diabetes in Australia) foi um deles, mas seus resultados foram ruins, pois apesar de se oferecer durante o primeiro ano pós-parto um acompanhamento nutricional e de estilo de vida, somente 10% das pacientes compareceram às sessões programadas. ⁽¹⁴⁾

Rather et al. ⁽¹⁵⁾ publicaram interessante artigo, que mesmo que tenha dez anos de publicação, permanece atual em seus resultados. Entre pacientes com história de DG, a associação de mudanças no estilo de vida com a metformina, reduziu 50% a prevalência de diabetes do decorrer de sua vida. Já com o grupo sem passado de DG, esta conduta somente foi eficaz em 14% dos casos. Este trabalho serviu de base para a ADA (*American Diabetes Association*) recomendar esta conduta em pacientes que passaram pela DG em alguma gestação.

Outra abordagem interessante é a de Arshad et al. ⁽¹⁶⁾ que analisou a ação da metformina na morfologia placentária no DG induzido em cobaias. Criados três grupos: o, 62 DGs foram matriculados. De acordo com os critérios da OMS, 30 casos de DG com nível de açúcar no sangue <130 mg / dl foram atribuídos ao Grupo B (2000-2500Kcal / dia e 30 minutos de caminhada três vezes por semana); Grupo C atribuído foram mantidos em dieta com o comprimido Metformina, (500mg duas vezes ao dia). Finalmente, as grávidas normais foram mantidas no Grupo A como controle. Nos resultados foram observadas placenta pesada com imaturidade e nó sincicial no Grupo B e necrose fibrinóide e calcificação no Grupo C.

A conclusão dos autores foi que a metformina produz efeitos benéficos na morfologia da placenta, sendo comparável ao controle normal.

OBJETIVOS

Primário: Realizar revisão nos últimos cinco anos dos ensaios que utilizaram a metformina na gestação.

Secundários: Propor modificações ao protocolo clínico do Serviço de Tocoginecologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como Medline, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e periódicos CAPES, em artigos dos últimos cinco anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *metformina; diabetes gestacional; diabetes na gestação; gestação da diabética; hipoglicemiantes orais*

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos controlados, randomizados, que abordavam o uso em seres humanos e que traziam resultados maternos e perinatais.

RESULTADOS

Em 2015, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) publicou as "*Recommendations for pharmacological treatment in women with gestational diabetes mellitus*".⁽¹⁷⁾ Dada sua importância, não só pela fonte como também pela sua precisão, nos permitimos transcrever literalmente como um de nossos resultados em seguida sob a forma de TABELA 1.

TABELA 1: Recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para tratamento do diabetes gestacional.⁽¹⁷⁾

Principais recomendações
Insulina, gliburida e metformina são seguras e efetivas no 2º e 3º trimestre; Iniciar as medicações após a falha das mudanças do estilo de vida da paciente (dieta, exercício); A metformina parece ser melhor escolha que a gliburida. A insulina deve ser introduzida na falha do tratamento oral, incluindo os seguintes fatores: < 20 semanas gestação; Glicemia de jejum > 110 mg/dl; Glicemia após 1 hora de carga > 140mg/dl; Ganho de peso materno acima de 12 quilos; A insulina pode ser usada pela associação da NPH com a regular.

Em relação ao resultado neonatal, este ano foi publicado trabalho nacional de Silva et al.⁽¹⁸⁾ com 705 pacientes que fizeram parte de um coorte retrospectivo em período de quatro anos. Todas as pacientes preencheram os critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional, e tinham mais de 18 anos. Os resultados mostraram que as mulheres tratadas somente com metformina tiveram menor chance de filhos pequenos para a idade (IC 95%: 0.09 – 0.66), e maior chance de filhos adequados para a idade gestacional (IC 95%: 1,12 – 3.94). Por outro lado, a gestante tratada somente com insulina apresentou menor chance de prematuridade (IC 95%: 0.02 – 0.78). O resultado surpreendente foi que a associação dos dois medicamentos aumentou a chance de crianças grandes para a idade gestacional (IC 95%: 1.14 – 11,15). O tipo de tratamento não influenciou a via de parto, o APGAR e a internação em unidade terciária.

Outra abordagem favorável ao uso de metformina é o de McGrath et al.,⁽¹⁹⁾ publicado em 2016. O que os autores acrescentam é a necessidade de complementação com insulina em algumas situações. Os autores compararam dois grupos de gestantes entre 2012 e 2015 na Austrália: grupo que usou somente metformina (29 pacientes) e outro grupo com a necessidade da associação com insulina (34 pacientes). Todos os desfechos maternos e perinatais foram sem diferença significativa, e a necessidade da insulina foi relacionada com um índice de massa corpórea elevado.

Feng & Yang⁽²⁰⁾ analisaram 17 trabalhos com 4869 mulheres. Observou-se a diminuição da hipoglicemia nos recém-nascidos cujas mães foram tratadas com metformina. Atribui-se essa diminuição ao fato de a metformina não aumentar os níveis circulantes de insulina e nem estimular as células pancreáticas a produzirem-na. No grupo da metformina também foi observado que o controle glicêmico foi estabelecido mais previamente do que no grupo da insulina conferindo às pacientes menor ganho de peso e taxas mais baixas de hemoglobina glicada entre as semanas 36 e 37 de gestação.

Os mesmos autores enfatizam a segurança da metformina com relação a teratogênese. No grupo tratado com metformina houve três malformações entre 172 nascimentos e no grupo tratado com insulina, houve 17 malformações entre 236 nascidos, garantindo assim a segurança no uso de metformina no primeiro trimestre.

No geral, os resultados mostraram não haver diferença na incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e uma diminuição significativa no ganho de peso materno e na hemoglobina glicada das gestantes tratadas com metformina. Além disso observou-se diminuição na incidência de distúrbios hipertensivos e hipoglicemia neonatal enquanto que distúrbios respiratórios e número de partos cesárea permaneceram iguais nos dois grupos. Metformina também se mostrou capaz de reduzir a morbidade na prematuridade.

Em outra proposta significativa para a eficácia da metformina usada na gestação, encontramos o ensaio (*MiTy trial*) que envolverá 500 gestantes.⁽²¹⁾ O ensaio multicêntrico e randomizado utilizará mulheres (entre 18 e 45 anos) com diabetes tipo 2 em uso de insulina. O grupo aceitará uma faixa de idade gestacional entre 6 e 22 semanas como critério de entrada, e dois sub-grupos: insulina + metformina (1 g duas vezes ao dia) e insulina isolada.

Os desfechos serão o abortamento, a prematuridade, injúria respiratória neonatal, hipoglicemia neonatal e internação em Unidade Terciária Neonatal por mais de 24 horas. Além destes desfechos os autores definirão nos dois grupos a macrossomia, a acidemia pelo sangue de cordão ao nascer, anomalias congênitas, hiperbilirrubinemia, septicemia, hiperinsulinemia, distocia de ombros, ganho de peso materno, necessidade de aumentos significativos na insulina, pré-eclâmpsia, taxa de cesarianas e tempo de hospitalização da paciente. Este ensaio iniciou-se em 2016, e aguardamos sua publicação.

Farrar et al. incluíram em sua revisão sistemática dez artigos comparando metformina e insulina. Na comparação foi relatado uma diminuição significativa nos riscos de macrossomia, hipoglicemia neonatal e hipertensão materna induzida pela gravidez no grupo tratado com metformina quando comparado com o grupo tratado com insulina. Segundo a revisão, parece que as pacientes tratadas com metformina, têm menor chance tanto de desenvolver pré-eclâmpsia quanto de terem seus bebês internados em unidades intensivas de tratamento, porém, os resultados não se mostraram significativos e mais estudos são necessários para tal conclusão. Outro achado nesta revisão foi o aumento significativo de partos com uso de fórceps ou ventosa no grupo da metformina.⁽²²⁾

Em recente revisão sistemática patrocinada pela *Cochrane Foundation*, Brown et al.⁽²³⁾ incluíram 11 estudos com metodologia adequada, concluíram que os resultados não significativos quando

comparados a metformina com placebo + dieta, e que estudos de longo prazo para acompanhar o desenvolvimento destas crianças seriam necessários. O que pode ser considerado é que não, a droga não é teratogênica, e que existe uma tendência, na medida que mais amostras sejam apresentadas em outros ensaios clínicos.

DISCUSSÃO

A metformina está em toda a parte. Introduzida originalmente na prática clínica como agente antidiabético, seu papel como agente terapêutico está se expandindo para incluir o tratamento de prediabetes mellitus, diabetes gestacional e doença ovariana policística e, mais recentemente, estudos experimentais e observações em ensaios clínicos randomizados sugerem que a metformina poderia ter um lugar no tratamento ou prevenção da pré-eclâmpsia.

Xingrong et al.⁽⁹⁾ em revisão sistemática recente que abordou as consequências sobre a gestação em pacientes que estavam em tratamento para a síndrome dos ovários policísticos com a metformina e engravidaram. Em 17 estudos elegíveis, os autores citam taxas menores de abortamento e prematuridade. A incidência de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia não foi diferente em relação aos grupos que não usaram o hipoglicemiante, mas o principal é que a incidência de malformações fetais não apresentou aumento significativo.

Romero et al.⁽²⁴⁾ fornecem em breve visão analítica os resultados das metanálises de metformina no diabetes mellitus gestacional e o tratamento de mulheres grávidas obesas não-diabéticas para prevenir a macrossomia. Destacamos os resultados de um ensaio clínico randomizado em que a administração de metformina no início da gravidez não reduziu a frequência de bebês grandes para a idade gestacional, mas diminuiu a frequência de pré-eclâmpsia. Os mecanismos pelos quais a metformina pode prevenir a pré-eclâmpsia incluem uma redução na produção de fatores antiangiogênicos (receptor de fator de crescimento endotelial vascular solúvel-1 e endogлина solúvel) e melhora da disfunção endotelial, provavelmente através de um efeito nas mitocôndrias.

A metformina tem um peso molecular de 129 Dalton e, portanto, facilmente cruza a placenta. Há evidências consideráveis que sugerem que este agente é seguro durante a gravidez. Nova literatura sobre o papel da metformina na prevenção do câncer, um adjuvante quimioterápico e no prolongamento da vida e proteção contra o envelhecimento.

Em relação às recomendações da FIGO acima descritas, entendemos que são compatíveis com os conhecimentos atuais, mas percebemos a falta da constatação da macrossomia fetal como um fator de introdução da insulina na terapêutica da paciente. Em nossa opinião trata-se de observação que demonstra que as tentativas terapêuticas anteriores falharam.

Mas a metformina não é o único hipoglicemiante oral que foi testado na gestação. Nachum et al.⁽²⁵⁾ realizaram um estudo prospectivo e randomizado com 104 pacientes entre a décima terceira e trigésima semanas de gestação, portadoras de DG. Nesse estudo não foram inclusas pacientes com dia-

betes prévia à gestação. O objetivo foi comparar metformina e Gliburida com relação à eficácia e segurança de ambas. As pacientes que não conseguiram o controle glicêmico apenas com dieta iniciaram o uso de um dos hipoglicemiantes. Em caso de falha terapêutica, iniciou-se a insulina. As pacientes foram divididas em dois grupos, um dos grupos recebeu metformina (51 pacientes) e o outro, gliburida (53 pacientes). Considerou-se falha terapêutica os níveis de glicose de jejum mantidos acima de 95 mg/dl, pós-prandial acima de 130 mg/d L ou glicemia diária média acima de 100mg/dl.

Foram observados os seguintes parâmetros: taxa de falha dos anti-hiperglicemiantes, controle da glicemia, resultados obstétricos e neonatais. A taxa de falha do controle glicêmico foi de 34%, 18 pacientes, no grupo da gliburida; e de 29%, 15 pacientes, no grupo da metformina. Não se verificou diferença significativa na quantidade de efeitos adversos entre os dois grupos. A necessidade de nova droga anti-hiperglicemiante oral foi maior no grupo da gliburida, 18 pacientes contra 15 pacientes no grupo da metformina. Após inserção de novo agente, o grupo da metformina novamente conseguiu melhor controle glicêmico com 13 dos 15 pacientes atingindo a faixa adequada da glicemia contra nove pacientes no grupo da gliburida. Ou seja, após associação das drogas, apenas 11 pacientes tiveram necessidade de insulina o que mostra que agentes orais podem ser efetivos em 89% dos casos, quando usados como drogas de primeira e segunda linha na DG.

Mesmo com a liberação da metformina para uso na gestação, alguns autores apontaram falhas em sua utilização. Silva et al.,⁽²⁶⁾ durante três anos, acompanharam 104 gestantes com diagnóstico firmado de DG, e que acrescentaram a droga ao controle alimentar e exercício. Neste grupo, 22 pacientes (20%) necessitaram de troca pela insulina. Esta falha foi estatisticamente relacionada com um índice de massa corpórea maior antes do parto (31,6 kg/m² em média). As crianças nascidas neste grupo apresentaram mais macrossomia e hipoglicemia neonatal.

Importante o acompanhamento dos recém-natos que foram submetidos a metformina durante a gestação. Por esta razão citamos o estudo antigo de Rowan et al., de 2008.⁽²⁷⁾ Tratou-se do estudo MiG (*Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*). Esse estudo foi realizado na Austrália e Nova Zelândia e contou com uma amostra de 751 mulheres com DG e na época foi o maior estudo realizado comparando insulina e metformina durante a gestação. Nesse estudo observou-se que tanto metformina quanto insulina permitem controle glicêmico similares, sendo a metformina um pouco menos efetiva e em alguns casos havendo necessidade de associação com insulina. Mesmo nesses casos observou-se os benefícios da metformina como menor ganho de peso durante a gestação e necessidade de menores quantidades de insulina.

Não houve aumento no número de complicações perinatais no grupo da metformina quando comparado ao da insulina, e as pacientes tratadas com esse medicamento sofreram menos efeitos adversos como hipoglicemia, ganho de peso e hipertensão. Porém o grupo tratado com metformina teve maior incidência de partos prematuros. Esse estudo acompanhou os filhos das pacientes que participaram do estudo após dois anos do nascimento, e foi observado que estas crianças apresentaram uma distribuição

de gordura mais localizada nas regiões superiores do corpo. As pacientes no grupo da metformina ganharam menos peso durante a gestação, porém, após um ano do parto elas apresentavam um IMC maior, além disso, os filhos destas pacientes eram mais pesados, em torno de 500g e aos oito anos de idade apresentavam uma glicemia de jejum mais altas que a dos filhos de mães tratadas com insulina durante a gestação.

O uso de metformina durante a gravidez é controverso para os australianos, e há disparidade na aceitação do tratamento com metformina em mulheres com diabetes mellitus gestacional (GDM). Apesar das medidas de segurança materno-neonatal a curto prazo, a transferência placentária de metformina durante o tratamento com DG e a ausência de dados de segurança a longo prazo em prole são reguladores cautelosos sobre seu uso. As opções de gestão são consideradas, com foco na evolução da evidência de metformina, mecanismo de ação, resultados maternos, fetais e neonatais associados ao seu uso e benefício versus risco quando comparados com o padrão ouro atual, a insulina. A investigação revela um equilíbrio favorável de evidências para apoiar a segurança e benefícios a longo prazo, para mãe e filho, de usar metformina como alternativa à insulina para tratamento de DG. Os achados recentes da ação direta gastrointestinal da metformina são pelo menos tão importantes como o efeito hepático e a disponibilidade de uma nova forma de dose de metformina de liberação retardada para explorar essa nova informação fornece um produto e estratégia terapêutica ideais para o uso de metformina em DG.⁽²⁸⁾

Após esta rápida revisão que realizamos para a utilização da metformina na gestação da diabética, nos chamou a atenção o trabalho de Romero et al.⁽²⁴⁾ publicado em junho de 2017 no *American Journal of Obstetrics e Gynecology*, que tem como título: “*Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity*”.

CONCLUSÕES

Mesmo quando os resultados revelam igualdade de resultados finais entre o hipoglicemiante oral e a insulina, deve haver predileção pela metformina devido à facilidade de uso e conseqüente maior adesão ao tratamento.

A metformina, entre os demais hipoglicemiantes testados, mostrou-se segura para ser usada em todos os trimestres, pois não tem relação com teratogênese e mostrou ter efeitos benéficos tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.

Em casos que a metformina por si só não consiga controlar a glicemia, a insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas.

Alguns artigos já publicaram o acompanhamento de mães e filhos em quem a metformina foi administrada. Ambos mostraram um aumento de índice de massa corpórea ao desenvolver da vida. O que não se sabe se a causalidade desta observação está no uso da droga durante a gestação ou pelo diabetes mellitus que é mais comum neste grupo de pacientes.

Precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entraram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

Mesmo com falta de tempo para que tenhamos um acompanhamento a longo prazo dos nascidos submetidos a droga intra-útero, recomendamos que esta conduta faça parte do protocolo de pré-natal de todos os serviços de Obstetrícia.

REFERÊNCIAS

1. Peixoto CILS, Ramalho C. The use of metformin during pregnancy. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2016; 10(1): 43-9.
2. Gray S, McGuire T, Cohen N, Little P. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity Metab.* 2017; 19(6): 765-72.
3. Ribeiro AMC, Nogueira-Silva C, Melo-Rocha G. Diabetes gestacional: determinação de fatores de risco para diabetes mellitus. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 10(1): 8–13.
4. Cabizuca CA, Braga FO. Obesidade e diabetes na gestação. *Revista HUPE.* 2015; 14(4): 66-71.
5. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS). *Chronic Dis.* 2014; 11: E104.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.
7. Ministério da Saúde. *Manual Técnico: Gestação de Alto Risco.* 5ª edição; 2010.
8. Marshall C, Adams S, Dyer W, Schmittdel J. Opportunities to reduce diabetes risk in women of reproductive age: assessment and treatment of prediabetes within a large integrated delivery system. *Womens Health Issues.* 2017; 27(6): 666-72.
9. Xingrong T, Shengbing L, Chang Y, Chao F, Hua L, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2016; 38(4): E120-31.
10. Ragnarsdottir LH, Conroy S. Development of macrosomia resulting from gestational diabetes mellitus: physiology and social determinants of health. *Adv Neonatal Care.* 2010; 10(1): 7-12.
11. Zugaib M. *Zugaib obstetrícia.* 2. ed. Barueri: Manole; 2012.
12. Maganha CA, Vanni DGBS, Bernardini MA, Zugaib M. Tratamento do diabetes mellito gestacional. *Rev. Ass Med Bras.* 2003; 49(3): 330-4.
13. Kasher-Meron M, Grajower MM. Preventing progression from gestational diabetes mellitus to diabetes: a thought-filled review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(7): 1-5.
14. O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, et al. Mothers after gestational diabetes in Australia (MAGDA): a randomized controlled trial of a post-natal diabetes prevention program. *PLoS Med.* 2016; 13(7): 1-21.
15. Rather RE, Christophi CA, Metzger BE, Diabelea D, Benneti PH, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2008; 93(12):4774-9.
16. Arshad R, Kanpurwala MA, Karim N, Hassan JA. Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(6):1522-7.
17. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Aganwal M, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(Supl.3): 173-211.
18. Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2017; 93(1): 87-93.

19. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 96-9.
20. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(15): 1874-81.
21. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregn Childb.* 2016;16: 173.
22. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016; 20(86): 1-348.
23. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: 1-4.
24. Romero R, Erez O, Huttemann M, Maymon E, Panaitescu B, 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; 217(3): 282-302.
25. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2017;40(3):332-7.
26. Silva JC, Souza BV, Silva MR. Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2013; 13(2): 129-35.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, et al. Metformin versus Insulin for the treatment of diabetes gestational. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 2003-15.
28. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of Metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obesity Metab.* 2017; 19(6): 765-72.