BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

NATÁLIA ORGE ANDRADE SANSÃO

DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO NA PROLE DE GESTANTES COM DIABETES GESTACIONAL EM USO DE METFORMINA: REVISÃO SISTEMÁTICA

SALVADOR

2024

Natália Orge Andrade Sansão

DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO NA PROLE DE GESTANTES COM DIABETES GESTACIONAL EM USO DE METFORMINA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente 4° ano de Medicina

Orientador: Victor Hugo de Oliveira Ribeiro

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, que sob tantos esforços fizeram esse sonho se tornar realidade e me mantiveram firme nos momentos difíceis. Ao meu tutor, Juarez, por seu apoio, cuidado e incentivo ao longo de cada etapa deste processo. Ao meu Orientador, Victor Hugo, pela motivação, paciência, prestatividade e sugestões valiosas que moldaram não apenas este trabalho, mas também minha visão como estudante. À memória do meu avô, que sempre sonhou em ser médico e sua paixão em cuidar do outro continuará a inspirar minha jornada. E por fim, aos meus amigos e colegas da faculdade, em especial, Carol, Maria João, Gorethe e Maria Luiza que fizeram o processo ser mais leve e fluído.

RESUMO

Introdução: A metformina tem sido amplamente proposta como tratamento seguro e eficaz para diabetes *mellitus* gestacional (DMG), especialmente quando a insulina não é ideal ou disponível. Porém, o uso de metformina traz questionamentos sobre seus possíveis efeitos a longo prazo na prole **Objetivo:** Analisar a literatura a respeito do crescimento fetal e neonatal em gestantes com diabetes gestacional em uso de Metformina **Métodos:** Este trabalho é uma revisão sistemática guiada pelo protocolo Prisma, utilizando as bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo e *Cochrane Library* e pesquisa manual. Foram incluídos ensaios clínicos (duplos-cegos ou não, randomizados ou não, placebo-controlados ou não) publicados entre 2008 e 2023 em inglês, português ou espanhol, que avaliaram a relação entre mulheres com diabetes gestacional tratadas com metformina e distúrbios do crescimento na prole. Foi utilizado o CONSORT como método de avaliação da qualidade dos artigos, sendo incluídos artigos com uma pontuação de no mínimo 80% **Resultados:** 1641 estudos foram encontrados e seis se encaixaram nos critérios de inclusão. Tiveram-se como principais resultados encontrados nos trabalhos, uma resposta positiva com desfechos obstétricos, neonatais e perinatais iguais ou melhores em comparação ao tratamento padrão com insulina no tratamento a curto prazo. Porém, dois estudos de acompanhamento a longo prazo demonstraram que no grupo metformina as crianças tinham maiores circunferências médias do braço, subescapular e dobra cutânea bicipital, bem como, maior peso e relação cintura/estatura **Conclusão:** O tratamento com metformina é promissor e os dados disponíveis no momento de elaboração desse estudo não indicaram nenhum efeito direto da metformina no crescimento fetal. Todavia, ainda são necessários mais estudos, principalmente a longo prazo, relacionados ao tema para que possa provar se este medicamento não tem relação com distúrbios do crescimento na prole.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional, Metformina, Distúrbios do crescimento, Prole.

ABSTRACT

Background: Metformin has been widely proposed as a safe and effective treatment for gestational diabetes mellitus (GDM), especially when insulin is not ideal or available. However, the use of metformin raises questions about its possible long-term effects on the offspring. **Objective:** To analyze the literature on fetal and neonatal growth in pregnant women with gestational diabetes using metformin. **Methodology:** This work is a systematic review guided by the Prisma protocol, using the MEDLINE/Pubmed, Scielo and Cochrane Library databases and manual search. Clinical trials (double-blind or not, randomized or not, placebo-controlled or not) published between 2008 and 2023 in English, Portuguese or Spanish, which evaluated the relationship between women with gestational diabetes treated with metformin and growth disorders in the offspring, were included. CONSORT was used as a method to assess the quality of the articles, and articles with a score of at least 80% were included. **Results:** 1641 studies were found and six met the inclusion criteria. The main results found in the studies were a positive response with obstetric, neonatal and perinatal outcomes equal to or better than standard insulin treatment in the short-term treatment. However, two long-term follow-up studies demonstrated that in the metformin group, children had larger mean arm circumferences, subscapular circumferences and bicipital skinfolds, as well as higher weight and waist-to-height ratio. **Conclusion:** Treatment with metformin is promising and the data available at the time of this study did not indicate any direct effect of metformin on fetal growth. However, more studies, especially long-term studies, related to the subject are still needed to prove whether this medication is not related to growth disorders in offspring.

Keywords: Gestational Diabetes, Metformin, Growth disorders, Offspring.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 6

2 OBJETIVOS 9

3 REVISÃO DE LITERATURA 10

4 METODOLOGIA 14

4.1 Desenho de estudo 14

4.2 Estratégia de busca 14

4.3 Critérios de elegibilidade 14

4.3.1 População do estudo 14

4.3.2 Critério de inclusão dos artigos 14

4.3.3 Critérios de exclusão dos artigos 14

4.4 Avaliação da qualidade metodológica 14

4.5 Base para coleta de dados 15

4.6 Aspectos éticos 15

5 RESULTADOS 16

5.1 Identificação e seleção 16

5.2 Caracterização geral dos estudos 21

5.3 Características da população 22

5.4 Avaliação do crescimento da prole e limitações dos estudos 26

6 DISCUSSÃO 31

7 CONCLUSÃO 35

REFERÊNCIAS 36

1 INTRODUÇÃO

A gravidez é um período complexo e repleto de transformações biológicas no corpo feminino. Nesse sentido, alterações como hiperglicemia e aumento da resistência à insulina podem surgir durante a gestação, fatores intimamente relacionados com o desenvolvimento de diabetes *mellitus* gestacional.[1]

Segundo dados da *International Diabetes Federation* (IDF), a prevalência global de hiperglicemias na gestação é de 16,7%, sendo 83,3% desses casos causados pela DMG.[2] No Brasil, DMG tem incidência de mais de 7%, configurando-se como problema de saúde pública, principalmente por necessitar de assistência de maior complexidade.[1]

A *American Diabetes Association* (ADA), define DMG como o aumento da resistência insulínica diagnosticada na gestação, quando os valores de glicemia não ultrapassam aqueles estipulados para o diagnóstico de diabetes *mellitus* prévio. As recomendações das sociedades especializadas – Organização Mundial de Saúde (OMS), Ministério da Saúde (MS), *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) e ADA - são de que todas as mulheres grávidas devem realizar exame de glicemia de jejum até 20 semanas de idade gestacional para o diagnóstico de DMG. Dessa forma, glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL é valor diagnóstico para DMG. Os resultados acima de 125 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA1c) ≥ 6,5%, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL são considerados indicativos de diabetes prévia à gestação. Nas gestantes com glicemia inferior a 92 mg/dL no primeiro trimestre, realiza-se novo rastreio entre 24 e 28 semanas gestacionais, através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), quando se verifica glicemia no jejum, após uma hora e após duas horas da administração de 75g de glicose anidra (TOTG-75g). O diagnóstico de DMG é realizado quando o resultado é de pelo menos um dos valores: ≥ a 92 mg/dL no jejum, ≥ a 180 mg/dL na primeira hora e ≥ a 153 mg/dL na segunda hora. Caso o início do pré-natal seja tardio, após 20 semanas de gestação, realiza-se o TOTG-75g da mesma maneira.[3]

Diante do diagnóstico, são possíveis algumas abordagens terapêuticas. A primeira linha de tratamento é baseada em modificações do estilo de vida, com orientação dietética específica e atividade física. Caso a meta de controle glicêmico não seja atingida deve-se iniciar o tratamento farmacológico com antidiabéticos.[1] A insulinoterapia é referida como padrão-ouro para o tratamento da diabetes na gestante, sendo considerada droga segura para mãe e feto. Existem, no entanto, alguns inconvenientes associados ao tratamento com insulina, como a dificuldade ou incapacidade de aplicação por alguns pacientes (trata-se de injetável subcutâneo), maior custo e surgimento de efeitos indesejáveis com o uso de altas doses diárias (>100UI/d ou 1UI/kg de peso). Tais observações aumentaram, nos últimos anos, a investigação científica acerca de antidiabéticos orais para o tratamento da DM na gravidez, dentre eles a metformina.[4]

Muitas pesquisas foram realizadas para elucidar os efeitos da metformina, a maioria apontando para eficácia no controle glicêmico com poucos efeitos colaterais. Desse modo, ensaios cínicos randomizados com mulheres portadoras de DM2 prévia à gestação expostas à metformina ou placebo já demonstraram vários benefícios do uso do fármaco, como diminuição do ganho de peso materno, melhor controle da glicemia e menor incidência de macrossomia e excesso de peso fetal.[5] Além disso, alguns trabalhos apontam para menor chance do recém-nascido ser classificado como grande para idade gestacional (GIG) ou desenvolver hipoglicemia neonatal, quando em comparação ao uso da insulina.[6] Por outro lado, a literatura ainda carece de dados mais robustos sobre os efeitos a longo prazo do uso da metformina. Um estudo realizado em mulheres com DMG comparou o uso de insulina ou metformina para o tratamento e o seu impacto na composição corporal e metabolismo da prole. Foi identificado que os filhos de genitoras selecionadas para o uso de metformina aos 9 anos eram maiores do que aqueles cuja mãe foi randomizada para utilizar insulina, evidenciando um possível efeito da exposição intrauterina à metformina.[7]

Algumas publicações relataram, ainda, diferenças nas curvas de crescimento fetal de bebês cujas mães utilizaram metformina em comparação com placebo ou insulina. A metformina foi relacionada a um maior ganho de peso após os 9 anos de idade, no entanto, esses estudos ressaltam a importância de futuros estudos para examinar como ela pode interagir com os determinantes nutricionais intrauterinos em gestantes com diabetes.[7]

Atualmente, muitas publicações concentram-se na verificação da eficácia, eficiência e segurança da metformina; todavia seus efeitos na curva de crescimento fetal ao longo da gravidez e da prole à longo prazo, em comparação com a insulinoterapia ou placebo, assim como interações entre esse processo e outras condições que aumentam o risco de insuficiência placentária, carecem de análise mais apurada. Nesse sentido, revisão sistemática do que foi produzido até então é de extrema importância para auxiliar na assistência mais adequada a estas pacientes, sobretudo com o surgimento de novos dados e publicação de ensaios clínicos randomizados.

2 OBJETIVOS

GERAL:

Analisar a literatura a respeito do crescimento fetal e neonatal em gestantes com diabetes gestacional em uso de Metformina.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A história da DM se iniciou há 3.000 anos no Egito antigo quando quadros clínicos similares foram documentados. O termo “diabetes” foi só então utilizado por Araeteu da Capadócia (81-133 DC) e, somente em 1675, foi acrescentado por *Thomas Willis* o termo “*mellitus*” (do latim, mel), fazendo referência ao sabor doce da urina e sangue de pacientes portadores dessa enfermidade.[8] No entanto, apenas em 1812, ano da publicação do primeiro número do *“The New England Journal of Medicine”*, que a doença foi reconhecida como entidade clínica.[9]

A DM é uma doença metabólica decorrente da falta ou ineficiência da insulina a partir de resistência dos tecidos à mesma, o que influencia de forma direta no metabolismo dos carboidratos, proteína e lipídeos. A DM pode ser classificada em: diabetes mellitus do tipo I (DM1) ou infanto-juvenil na qual os pacientes são dependentes de insulina devido a destruição de células beta (β) do pâncreas por mecanismo provavelmente autoimune; diabetes mellitus do tipo II (DM2) ou tardia causada pela resistência à insulina e muito frequentemente ocorre em pacientes obesos; diabetes induzida pelo uso de glicocorticoides e, por fim, a diabetes *mellitus* gestacional que surge em consequência da resistência à insulina ocasionada pela gravidez.[10]

A fisiopatologia de DMG está relacionada com diversas alterações hormonais presentes na gravidez. A placenta produz hormônios que influenciam na produção e função da insulina, tais como o hormônio lactogênio placentário humano (HPL) que tem estrutura e ação análoga ao hormônio de crescimento (GH), e que estimula a glicogenólise e lipólise e consequentemente o aumento da produção de insulina. A partir do segundo trimestre, a produção desse hormônio pode atingir mil vezes a concentração usual de GH, favorecendo a resistência insulínica fisiológica que se instala para que seja garantido ao feto o suprimento de energia necessária ao seu desenvolvimento intrauterino. Além do HPL, a placenta também produz cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina, que reduzem a sensibilidade à insulina. Quando o nível de insulina produzido pelas células β das ilhotas pancreáticas não é suficiente para responder ao desenvolvimento da resistência insulínica típica da gestação ocorre o estabelecimento da DMG.[10,11]

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) existem vários fatores de risco associados ao desenvolvimento de DMG como: idade materna avançada, sobrepeso e obesidade, histórico familiar de DM em parentes de primeiro grau e presença de condições associadas à resistência à insulina. Além disso, é usualmente uma patologia assintomática.[12]

A DMG pode gerar amplas consequências para a mãe e para o feto caso não seja tratada. Em relação à mãe, está associada à depressão pré-natal, maior risco de complicações na gravidez (parto prematuro e pré-eclâmpsia) e aumento do número de partos cesarianos. Além disso, uma parcela substancial (aproximadamente 60%) desenvolve DM2 subsequente à gestação em que houve DMG e algumas mulheres ficam mais predispostas a desenvolver doenças cardiovasculares (DCV), uma vez que há dano à vasculatura pelo excesso de glicose, acelerando o processo de aterosclerose. No feto, o aumento da concentração de glicose, aminoácidos e ácidos graxos no sangue que chegam via placenta estimula a produção de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina, o que pode gerar macrossomia no nascimento, aumentando o número de partos cirúrgicos e lesões como a distocia de ombro. Ademais, a DMG pode causar uma desregulação das células beta do pâncreas por estresse gerando a resistência insulínica. Portanto, os filhos de mães com DMG têm maior risco a longo prazo de desenvolver DM2, DCV e enfermidades metabólicas. Por fim, há ainda a possibilidade de hipoglicemia neonatal pós-parto em razão da hiperinsulinemia fetal resultante da hiperglicemia materna.[13]

Em Março de 2011, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) publicou um consenso sobre o melhor teste para confirmar o diagnóstico de DMG com base nos resultados de alguns estudos, dentre eles, o Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO).[14] Por esse motivo, existem metas a serem alcançadas durante a gestação para controle glicêmico: independentemente da idade gestacional, a glicemia em jejum deve ser menor que 95 mg/dL, menor que 140 mg/dL uma hora após as refeições e menor que 120 mg/dL duas horas após as refeições. Quando tais metas não são atingidas, é necessário

introduzir farmacoterapia com insulina ou antidiabético oral (e.g. metformina ou glibenclamida). Alguns estudos referem inferioridade de eficácia e segurança da glibenclamida em relação à metformina na gravidez.[15]

Nesse sentido, é essencial conhecer os mecanismos de ação da metformina. O fármaco faz parte do grupo dos sensibilizadores de insulina – biguanidas e tiazolidinedionas - cuja ação periférica melhora a atuação da insulina e a obtenção de glicose pelas células. A metformina é uma biguanida de segunda geração, originada da guanidina, cuja primeira utilização no tratamento da DM se deu na década de 1950. A metformina tem meia vida de cerca de 12 horas, ou seja, necessita do fracionamento da dose em pelo menos duas doses diárias, sendo excretada como composto ativo pela urina (não sofre metabolização hepática). Sua dose diária varia de 500-2500 mg/dia. Entre seus mecanismos de ação, constam: suprir a gliconeogênese (75% do total de sua ação), reduzir a produção hepática de glicose, reduzir a absorção gástrica e intestinal de glicose, incentivar o metabolismo anaeróbio nos tecidos periféricos, elevar a retirada de glicose do sangue e elevar o transporte de glicose para o meio intracelular, pois amplifica a quantidade de proteína transportadora de glicose (GLUT4) na membrana das células sensíveis à insulina. A metformina tem efeito anorético e de diminuição do peso.[15,16]

O mecanismo exato de ação intracelular direto da metformina ainda não é bem elucidado. Uma ação provável é que a metformina age principalmente ativando a via proteína quinase ativada por AMP (AMPK) que é ativada por uma diminuição no conteúdo energético celular, seu efeito principal é inativar as vias metabólicas que consomem ATP, tais como as vias anabólicas da síntese de ácidos graxos e colesterol.[17,18] A via AMPK aumenta a expressão de PGC-1α e a biogênese mitocondrial, aumentando os radicais livres, especialmente se a célula não tiver mecanismos adequados de defesa antioxidante.[19] Além disso, a ativação da via AMPK tem ação inibitória na via de sinalização do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) essencial para a proliferação celular. Dessa forma, a metformina interferiria na programação metabólica fetal, o que pode ter impacto no futuro no crescimento e desenvolvimento corporal durante a infância e juventude.[17,18]

Atualmente, o uso da metformina é considerado uma alternativa à insulinoterapia ou utilizada em conjunto com a insulina, mas algumas lacunas sobre o seu efeito na vida fetal e na prole a longo prazo ainda são incertas. Por outro lado, muitos estudos relatam eficácia da metformina sem efeitos adversos a curto prazo e bons resultados na fase neonatal com diminuição da hipoglicemia severa e internação em unidade de terapia intensiva neonatal.[15] Estudos que avaliaram altura, peso e desenvolvimento motor e social evidenciaram que a metformina não afetou negativamente a prole. Além disso, reduziu a piora da DMG, não foi teratogênica e não teve efeitos adversos no crescimento ou desenvolvimento motor-social.[20]

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura de caráter observacional descritivo. O estudo teve como guia o protocolo PRISMA 2020- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.*[21,22]

4.2 Estratégia de busca

A busca de artigos foi direcionada pelo uso de termos descritores identificados no *Medical Subjects Headings* (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A busca dos artigos foi realizada pelos descritores “metformin”, “diabetes”, “gestational” com o operador lógico booleanos “*and*”. Desse modo, a busca final foi “Metformin AND gestational AND diabetes”.

4.3 Critérios de elegibilidade

4.3.1 População do estudo

Gestantes com diagnóstico de DMG.

4.3.2 Critério de inclusão dos artigos

Foram incluídos estudos publicados de 2008 até 2023 nos idiomas inglês, português e espanhol. Estudos cujos sujeitos foram gestantes em uso de metformina para tratar diabetes gestacional e publicados na íntegra. Foram avaliados artigos cujo desenho de estudo foi ensaio clínico (duplos-cegos ou não, randomizados ou não, placebo-controlados ou não).

4.3.3 Critérios de exclusão dos artigos

Artigos de revisão, opinião de especialista, cartas ao editor ou editoriais, revisões sistemáticas, *scoping review*, trabalhos que não avaliaram variáveis relacionadas ao crescimento fetal e neonatal em seus desfechos e trabalhos com gestantes diabéticas cuja metformina não seja a droga antidiabética estudada.

4.4 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade dos estudos foi realizada através do protocolo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting* Trials).[23,24] Os artigos que atingirem uma pontuação de 80% (20 pontos ou mais) no checklist proposto por essa ferramenta serão mantidos.

4.5 Base para coleta de dados

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, Scielo e Cochrane Library.

4.6 Aspectos éticos

Esse trabalho não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa, por ser uma revisão sistemática. O projeto foi enviado para submissão à plataforma internacional de revisões sistemáticas PROSPERO com ID: 589254. Não existem conflitos de interesse.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção

Os artigos foram selecionados a partir da pesquisa inicial nas bases de dados, sendo identificados 1078 artigos na plataforma PubMed/MEDLINE, 540 na Cochrane Library e 23 na Scielo, totalizando 1641 artigos. Durante o rastreamento foram descartados 1077 artigos no total, dentre os quais: 211 estavam fora do período especificado (2008-2023); 25 estavam em idiomas diferentes dos pré-determinados (inglês, espanhol ou português); 841 não eram ensaios clínicos e 283 eram artigos duplicados. Dessa maneira, restaram 281 artigos para leitura de título e abstract, dos quais 186 foram excluídos pela leitura do título e 70 pela leitura do abstract (Fluxograma 1). Em seguida, 15 artigos foram excluídos após a leitura integral do texto. Foi aplicado o protocolo CONSORT[23] para os 10 artigos restantes. Por apresentarem valores inferiores ao ponto de corte de 80%, quatro artigos foram excluídos. Ao fim, seis artigos foram incluídos na revisão sistemática. (Quadro 1)

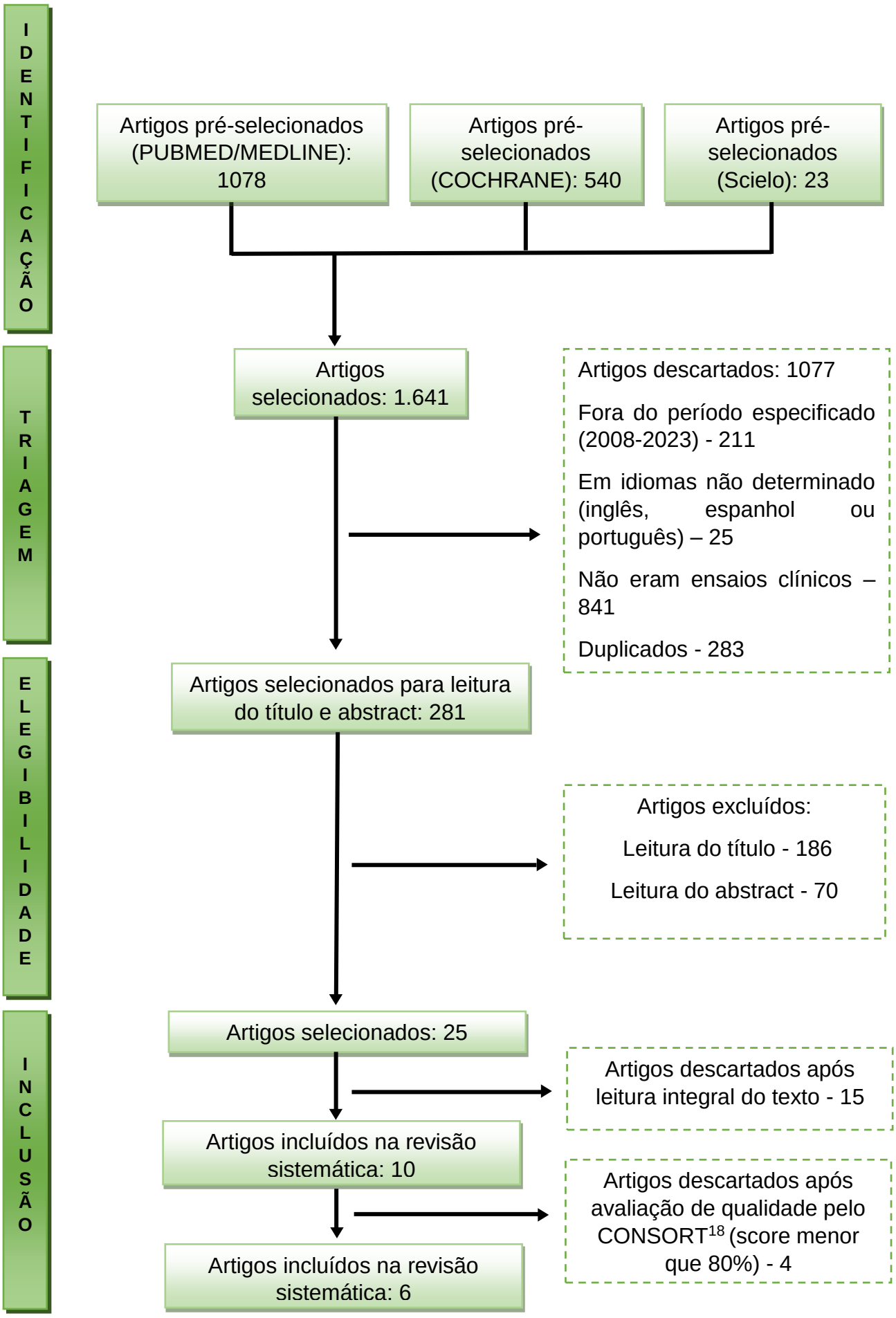

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.[22]

Quadro 1. Avaliação dos estudos segundo o protocolo CONSORT.[23]

Critérios de exclusão CONSORT	Picón-César M. et al.[25] (2021)	Rowan J. et al. (2008)[26]	Rowan J. et al. (2018)[27]	Silva J. et al. (2012)[28]	Ijas H. et al. (2010)[29]	Ainuddin J. et al. (2015)[30]	Tertti K. et al. (2013)[31]	Hassan JÁ. et al. (2012)[32]	Hamadani A. et al. (2017)[33]	Rowan J. et al. (2011)[34]
1	1	0.5	0.5	0.5	1	1	1	0.5	0.5	0.5
2	1	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	0.5	1	1	1	1	0.5	1	1	0	1
6	0.5	1	1	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1
7	0	1	1	0.5	1	1	0	1	0	1
8	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0.5	0	1
9	0	1	1	0.5	1	1	1	0.5	0	1
10	1	0.5	1	0.5	0	0.5	0	0	0	1
11	0	0.5	0.5	0	1	1	1	0	1	1
12	1	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	0.5	1	1	1	1	1	0.5	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1
17	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	1	1
18	1	1	1	1	0.5	0.5	1	0	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1
20	1	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5
21	0.5	1	1	1	0.5	1	0.5	1	0	1
22	0.5	1	1	1	0.5	1	1	0.5	0	1
23	1	1	1	0.5	1	1	1	0.5	0	1
24	1	1	1	0	1	1	1	0.5	0.5	1
25	1	1	1	1	1	1	0.5	1	0	1
TOTAL	20	23.5	23.5	18.5	22	23	19.5	18.5	13	24

Legenda do Quadro 01:

Atende integralmente (1,0)

Atende parcialmente (0,5)

Não atende (0)

5.2 Caracterização geral dos estudos

Entre os estudos selecionados, o ano de publicação variou de 2008 com o trabalho de Rowan J. et al.[26] (2008) até 2021 com o de Picón-César M. et al.[25] (2021). Em relação ao idioma, todos os artigos selecionados para esta revisão sistemática foram publicados em língua inglesa. Dos seis estudos, três foram realizados na Austrália e Nova Zelândia (Rowan J. et al.[26] (2008), Rowan J. et al.[27] (2018) e Rowan J. et al.[34] (2011)), um ocorreu na Espanha (Picón-César M. et al.[25] (2021)), outro na Finlândia (Ijas H. et al.[29] (2010)) e outro no Paquistão (Ainuddin J. et al.[30] (2015)). (Quadro 2)

Quadro 2. Características gerais dos estudos selecionados para a Revisão.

Autor (ano)	Local	Período do estudo
Picón-César M. et al.[25] (2021)	Espanha	3 anos
Rowan J. et al.[26] (2008)	Austrália e Nova Zelândia	4 anos
Rowan J. et al.[27] (2018)	Austrália e Nova Zelândia	9 anos
Ijas H. et al.[29] (2010)	Finlândia	4 anos
Ainuddin J. et al. [30] (2015)	Paquistão	4 anos
Rowan J. et al.[34] (2011)	Austrália e Nova Zelândia	2 anos

5.3 Características da população

Nos estudos analisados, todos consideraram como critérios de inclusão o diagnóstico de DMG e gravidez única. A idade gestacional (IG) de inclusão dos sujeitos variou entre um mínimo de 12 semanas com Ijas H. et al.[29] (2010) e um máximo de 36 semanas com Ainuddin J. et al. [30] (2015). A idade materna não foi delimitada no estudo Ijas H. et al. [29] (2010), porém variou entre 18-46 anos nos demais estudos.[25,26,30]

Os trabalhos de Rowan J. et al. [27] (2018) e Rowan J. et al. [34] (2011) foram estudos de acompanhamento da prole de mulheres do estudo principal de Rowan J. et al. [26] (2008), o ensaio MiG. Nesse sentido, ambos ensaios clínicos analisaram distúrbios do crescimento em crianças aos 7 ou 9 anos e 2 anos de idade, respectivamente. Nesses trabalhos, o critério de exclusão foi mulheres randomizadas para o estudo MiG que não concordaram em realizar acompanhamento anual ou não conseguiram.

Em relação aos critérios de exclusão utilizados pelos autores, Picón-César M. et al. [25] (2021) considerou a barreira do idioma, glicemia de jejum >120 mg/dL (6,7 mmol/L) e doenças gastrointestinais crônicas. Rowan J. et al. [26] (2008) elencou diagnóstico de diabetes prévia à gestação, contraindicação clínica à metformina, anomalia fetal, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e ruptura de membranas. Já Ijas H. et al.[29] (2010) excluiu mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia (pressão arterial acima de 140/90 mmHg e proteinúria acima de 0,3 g por dia após 20 semanas de gestação), hipertensão primária que requer medicação anti-hipertensiva ou restrição de crescimento fetal (inferior ao quinto percentil para a idade gestacional). Finalmente, Ainuddin J. et al.[30] (2015) excluiu mulheres que têm contraindicações para a ingestão de metformina, anomalia fetal reconhecida, presença de qualquer outro distúrbio médico, diagnóstico de diabetes prévio à gestação e restrição de crescimento fetal (peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional em comparação com ultrassonografias do primeiro ou do início do segundo trimestres).

Por fim, na análise dos seis estudos incluídos, o tamanho da amostra variou entre 100 (Ijas H. et al.[29] (2010) e 751 participantes (Rowan J. et al.[26] (2008). (Quadro 3)

Quadro 3. Características da população de estudo.

Autor (ano)	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Tamanho da amostra
Picón-César M. et al.[25] **(2021)**	Gravidez única, idade de 18 a 45 anos e idade gestacional de 14 a 35 semanas.	Barreira do idioma, glicemia de jejum >120 mg/dL (6,7 mmol/L) e doenças gastrointestinais crônicas.	n=200
Rowan J. et al.[26] **(2008)**	Mulheres com DMG, idade entre 18 e 45 anos que estavam grávidas de feto único entre 20 e 33 semanas e necessitavam de medicação.	Diagnóstico de diabetes prévia à gestação, contraindicação à metformina, anomalia fetal, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e ruptura de membranas.	n=751
Rowan J. et al.[27] **(2018)**	Mulheres randomizadas para o estudo Rowan J. et al.[26] (2008) que concordaram em medições da prole aproximadamente aos 7 e 9 anos de idade.	Mulheres randomizadas para o estudo MiG que não concordaram em realizar acompanhamento ou não conseguiram.	n=208
Ijas H. et al.[29] **(2010)**	Gestações únicas com diagnóstico de DMG entre 12 e 34 semanas de em que a glicemia de jejum ou pós prandial excederam os níveis-alvo (<5,3 mmol/l para jejum e <6,7 mmol/l para glicose pós-prandial) pelo menos duas vezes, foi considerado tratamento farmacológico.	Pré-eclâmpsia, hipertensão primária que requer medicação anti-hipertensiva ou restrição de crescimento fetal.	n=100

Quadro 3. Continuação das características da população de estudo.

Ainuddin J. et al.[30] **(2015)**	Gestantes com gravidez única, diagnosticadas com DMG, entre 20 e 46 anos de idade e entre 20 e 36 semanas de gestação.	Mulheres que têm contraindicações para a ingestão de metformina, anomalia fetal reconhecida, presença de qualquer outro distúrbio médico, diagnóstico de diabetes prévio à gestação e restrição de crescimento fetal.	n=186
Rowan J. et al.[34] **(2011)**	Mulheres que participaram do estudo MiG e consentiram em continuar o acompanhamento na época do segundo aniversário da criança.	Mulheres randomizadas para o estudo MiG que não concordaram em realizar acompanhamento ou não conseguiram.	n=318

5.4 Avaliação do crescimento da prole e limitações dos estudos

No estudo Picón-César M. et al.[25] (2021) indução do parto (45,7% no grupo metformina vs 62,5% no grupo insulina; OR, 0,506; IC 95%, 0,283-0,903; P = 0,029) e partos cesáreos (27,6% no grupo metformina vs 52,6% no grupo insulina; OR, 0,345; IC 95%, 0,187-0,625; P = 0,001) foram significativamente menores para o grupo tratado com metformina. No entanto, não foi possível associar a menor taxa de parto cesáreo a macrossomia, feto GIG, pequeno para idade gestacional (PIG) ou outras complicações na gravidez. Também não foi observada diferença entre os grupos em relação ao peso ao nascer, macrossomia e bebês GIG ou PIG. Em relação às limitações, o estudo não pode ser generalizado para todas as mulheres com DMG que necessitam de tratamento farmacológico, pois foram excluídas aquelas com glicemia de jejum acima de 120 mg/dL. Além disso, é um estudo aberto, logo, os obstetras (a maioria deles não envolvidos no estudo) podem ter considerado que o uso da insulina poderia estar associado a pior prognóstico, o que pode ter representado um viés para os resultados de indução de parto e/ou partos cesáreos.

No Rowan J. et al.[26] (2008) o desfecho primário de complicações neonatais não diferiu significativamente entre os grupos (32,0% no grupo metformina e 32,2% no grupo insulina, P = 0,95). Dos resultados incluídos, a hipoglicemia grave (nível de glicose <1,6 mmol/L) foi menos comum no grupo da metformina (P = 0,008), mas o nascimento prematuro (antes de 37 semanas de gestação) foi mais comum no grupo da metformina (P=0,04). Como limitação, tratou-se de estudo aberto, pois o cegamento não foi considerado prático ou ético. Quanto à metodologia, foi utilizado um desenho de superioridade para avaliar se a insulina foi superior à metformina e aceitaram, em vez de provar a hipótese nula (de que não há diferença entre os tratamentos). O intervalo de confiança de 95% para o risco relativo do desfecho composto de complicações neonatais sugeriu que um aumento no risco de mais de 23% com metformina, o que provavelmente é implausível considerando os dados avaliados.

No estudo de Rowan J. et al.[27] (2018), especificamente no subgrupo Adelaide (acompanhamento de 7 anos) em uso de metformina, a duração da gravidez foi mais curta (38,4 semanas vs 38,8 semanas; p=0,05) e houve mais bebês acima do percentil 90 nos gráficos personalizados de peso ao nascer (20,7% vs 5,9%; P=0,03). Na avaliação de 7 anos, o subgrupo de metformina era 5 meses mais jovem que o subgrupo de insulina (7,0±1,0 anos vs 7,4±1,1 anos; P=0,02). Não houve diferença na distribuição do sexo dos descendentes entre os grupos de tratamento. Todas as medidas de composição corporal foram semelhantes nos dois braços. O ajuste por idade, sexo e etnia não revelou quaisquer diferenças. Por outro lado, na avaliação de 9 anos (subgrupo de Auckland), a prole das mães que usaram metformina eram maiores em várias medidas, incluindo peso (37,0±12,6kg vs 32,7±7,7kg; p=0,049), circunferência da parte superior do braço (23,0±4,3cm vs 21,2±2,9cm; p=0,02), circunferência da cintura (69,1±12,2cm vs 64,2±8,4cm; p=0,04) e relação cintura/estatura (0,51±0,08 vs 0,47±0,05; p=0,02). De significância limítrofe, eles tiveram um maior IMC (p=0,051) e dobras cutâneas tricipital (p=0,05). As medidas de absorciometria por raios-X/ *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) e antropometria e análise de bioimpedância / *bioimpedance analysis* (BIA) também sugeriram que as crianças de mães que receberam metformina eram maiores; elas apresentaram tendência a maior massa livre de gordura (p=0,07 pela DEXA, p=0,065 pela BIA) e massa gorda (p=0,07 pela DEXA). A ressonância magnética abdominal mediu maiores volumes de gordura (gordura subcutânea: 3231±2412 cm3 vs 2398±1566 cm3; p=0,059, gordura visceral: 941±629 cm3 versus 722±365 cm3; p=0,051), mas a porcentagem de gordura abdominal total nos descendentes de metformina e insulina foi semelhante (36,0%±14,4% vs 32,2%±10,9%; p=0,16), assim como o percentual de subcutâneo de gordura (27,6%±12,6% vs. 24,4%±9,7%; p=0,18) e gordura visceral (8,5%±3,1% vs 7,7%±1,9%; p=0,19). O percentual de gordura hepática pela espectroscopia de ressonância magnética do fígado (MRS) também foi semelhante (2,5 (1,1–6,1) % vs. 1,8 (1,3–2,6) %; p=0,10). Como limitações no estudo, tem-se que embora tenham sido atendidas 208 crianças, a taxa global de acompanhamento foi baixa e a população era não era idêntica à do ensaio MiG inicial, portanto, os resultados podem não ser aplicáveis à coorte total. No entanto, os grupos de metformina e insulina que foram comparados em cada local foram bem caracterizados e semelhantes entre si no início, permitindo comparações válidas entre os grupos. Para mais, o estado puberal foi determinado por questionário aos pais e não por

exame direto, o que pode ter afetado os resultados no grupo de 9 anos. A baixa taxa de acompanhamento, além de limitar a capacidade de ajustar para gênero, etnia e outros fatores potenciais, criou problemas adicionais discutidos pelos próprios autores. Finalmente, o número excessivo de variáveis pode aumentar a interferência do acaso nos resultados.

No trabalho de Ijas H. et al.[29] (2010), a média da idade gestacional no parto não diferiu entre os grupos de estudo, não houve diferenças significativas na média de peso ao nascer dos recém-nascidos, ou na incidência de LGA ou complicações neonatais entre os grupos de estudo. A incidência de GIG foi de 8,5% no grupo metformina e 10,0% no grupo da insulina. Já a incidência de peso ao nascer acima de 4.000 g foi 19% no grupo da metformina e 22% no grupo da insulina. As limitações da pesquisa incluem uma população pequena, o que pode limitar o poder para detectar diferenças em variáveis com baixa incidência, como lesões do plexo braquial, mortalidade perinatal ou anomalias congênitas, sendo necessário posteriormente avaliar o crescimento e desenvolvimento da prole dos grupos de estudo para investigar qualquer possível significado subsequente da medicação pré-natal.

No estudo de Ainuddin J. et al.[30] (2015), o peso médio ao nascer foi de 3,4 ± 0,4 kg no grupo metformina, 3,3 ± 0,5 kg no grupo metformina mais insulina e 3,7 0,5 kg no grupo de insulina, logo, significativamente menor em grupos tratados com metformina. Não houve diferenças significativas na frequência de fetos PIG (peso ao nascer < percentil 10 para a idade gestacional), bebês grandes para a idade gestacional (peso ao nascer > percentil 90 para a idade gestacional) e complicações neonatais nos três grupos. As limitações do estudo incluíram um tamanho de amostra relativamente pequeno, o ensaio foi aberto e o cegamento não foi possível devido a via diferente de administração dos tratamentos, segundo os autores. Para mais, o acompanhamento de longo prazo de bebês cujas mães receberam metformina ainda continua.

No estudo Rowan J. et al.[34] (2011), as medidas de composição corporal aos 2 anos de idade apresentaram três diferenças significativas. No grupo metformina, as

crianças tinham maiores circunferências médias do braço (17,2 ± 1,5 vs. 16,7 ± 1,5 cm; P = 0,002), subescapular (6,3 ± 1,9 vs. 6,0 ± 1,7 mm; P = 0,02) e dobra cutânea bicipital (6,03 ± 1,9 vs. 5,6 ± 1,7 mm; P = 0,04). A massa gorda total e o percentual de gordura corporal não foram diferentes entre o grupo insulina e metformina. Esses resultados foram explorados posteriormente para confirmar que as diferenças estavam relacionadas ao tratamento. Após ajuste para idade, sexo, etnia e controle glicêmico materno durante a gravidez, os valores de P foram: circunferência do braço, P = 0,005; dobra cutânea subescapular, P = 0,01; e dobra cutânea bíceps, P = 0,02. Não houve diferenças nas medidas de DEXA (n = 114) entre os dois grupos por análise não ajustada e ajustada. Isto incluiu medidas de gordura total e regional. As medidas de bioimpedância (n = 221) também não mostraram diferença entre o grupo metformina e insulina na massa livre de gordura ou percentual de gordura. As limitações potenciais do ensaio incluíram baixa taxa de seguimento da coorte total de MiG. Além disso, o grupo de 2 anos de idade incluiu uma proporção menor daqueles da etnia polinésia em comparação com a população total de MiG (14 vs. 20%, P = 0,02), o que influencia em sua constituição corporal neste grupo havia ainda um comprimento cabeça-nádega menor e dobras cutâneas subescapular e tricipital menores ao nascer, em comparação com o grupo total.

Por fim, os estudos desta revisão sistemática acompanharam o crescimento fetal através do exame ultrassonográfico. Apesar disso, não existem dados sobre a curva de crescimento dos fetos nas ultrassonografias ao longo da gestação, o que impede a avaliação do impacto da metformina nesse parâmetro e até mesmo de sua correlação com restrição do crescimento fetal, que foi um critério de exclusão da maioria dos estudos, seja quando presente antes ou após o recrutamento.[25,26,29,30]

Quadro 4. Resumo dos resultados a respeito do crescimento e medidas corporais da prole dos estudos.

Autor (ano)	Principais achados
Picón-César M. et al.[25] (2021)	A maioria dos resultados obstétricos, neonatais e perinatais não mostraram diferenças significativas entre os grupos-tratamento. Menos partos cesáreos foram registrados no grupo tratado com metformina.
Rowan J. et al.[26]2008)	O conjunto de complicações neonatais não diferiram significativamente entre os grupos e não houve diferenças significativas entre os grupos nas medidas antropométricas neonatais.
Rowan J. et al.[27] (2018)	No acompanhamento de sete anos (subgrupo Adelaide) todas as medidas de composição corporal foram semelhantes nos dois grupos. Já no acompanhamento de nove anos (subgrupo Auckland), os descendentes da metformina foram maiores que os descendentes da insulina em várias medidas.
Ijas H. et al.[29] (2010)	A média da idade gestacional no parto não diferiu entre os grupos de estudo. Não houve diferenças significativas na média de peso ao nascer dos recém-nascidos, ou na incidência de LGA ou complicações neonatais entre os grupos de estudo.
Ainuddin J. et al.[30] (2015)	Peso médio ao nascer foi significativamente menor no grupo tratado com metformina. Não houve diferenças significativas nos pequenos para a idade gestacional e bebês grandes para a idade gestacional nos três grupos.
Rowan J. et al.[34] (2011)	No grupo metformina as crianças tinham maiores circunferências médias do braço, subescapular e dobra cutânea bicipital. A massa gorda total e o percentual de gordura corporal não foram diferentes entre o grupo insulina e metformina.

6 DISCUSSÃO

A diabetes mellitus na gestação caracteriza-se pelo desenvolvimento espontâneo de hiperglicemia na gravidez.[13] A hiperglicemia no período gravídico aumenta os riscos da prole desenvolver obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura.[3] Dessa maneira, ergue-se a necessidade de buscar novos tratamentos seguros, eficientes e de fácil utilização pela população. O uso do antidiabético oral metformina surge, então, como uma opção lógica e promissora para o tratamento de mulheres com DMG. No entanto, existem preocupações sobre sua segurança a médio e longo prazo para a genitora e para a prole.[13]

Na presente revisão sistemática, seis artigos foram selecionados, totalizando uma amostra de 1766 pacientes. Dois estudos de seguimento demonstraram o risco de distúrbios do crescimento na prole de gestantes com hiperglicemia e uso de metformina. No artigo Rowan J. et al.[34] (2011) houve diferença apenas no acúmulo de gordura subcutânea (que foi maior no grupo metformina), o que pode acusar menos gordura visceral e, portanto, um padrão positivo na distribuição de gordura na prole de 2 anos exposta à metformina, segundo elucidado pelos autores. Já no estudo Rowan J. et al.[27] (2018) foram realizadas medições aos 7 e 9 anos de idade em dois locais, Adelaide e Auckland, respectivamente. No subgrupo de 7 anos as medidas de composição corporal foram similares entre metformina e insulina e, apenas no subgrupo de 9 anos, as medidas dos descendentes da metformina foram maiores em muitas medidas, incluindo IMC, circunferências do tórax, do meio do braço, da cintura e do quadril, razão cintura-altura e dobras cutâneas subescapular e bicipital, mas a porcentagem de gordura corporal foi semelhante.

Este resultado pode ter sido afetado pelas limitações do estudo como baixa taxa de acompanhamento, população mais heterogênea, estado puberal determinado por questionário dos pais e restrição da capacidade de ajuste em relação ao estudo inicial MiG. Há, porém, a possibilidade de que a metformina interfira em fatores ambientais intrauterinos e influencie no tamanho da prole.[27]

A hipótese elucidada pelo estudo Rowan J. et al.[34] (2011) de que crianças expostas à metformina poderiam desenvolver menos gordura visceral e seriam mais sensíveis à insulina foi negada pelo estudo subsequente de Rowan J. et al.[27] (2018).

Os estudos incluídos nessa revisão sistemática variaram bastante em relação à diretriz utilizada como critério diagnostico. Apenas os estudos Ainuddin J. et al.[30] (2015) e Ijas H. et al.[29] (2010) tiveram a mesma diretriz, visto que, a ADA oferece tanto o método de duas etapas (teste de triagem seguido por TOTG-100 g) quanto o método de uma etapa (TOTG de 75 g) de rastreio e diagnóstico. Os quatro estudos restantes diferem dos outros, utilizando os parâmetros *National Diabetes Data Group* (NDDG) - Picón-César M. et al.[25] (2021) - e *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) - Rowan J. et al.[26](2008), Rowan J. et al.[34] (2011), Rowan J. et al.[27] (2018). Além disso, as doses utilizadas pelos estudos incluídos também diferem entre si. Foi utilizada uma dose inicial de 425-850 mg por dia de metformina, aumentando semanalmente a dose, caso necessário, até atingir as metas glicêmicas com o máximo de 2500-2550 mg por dia.

Os principais achados dessa revisão demonstraram que a metformina é uma opção acessível, segura e eficaz - com ou sem o uso de insulina suplementar - na prevenção de macrossomia fetal e complicações neonatais, possui melhor adaptação e muitos estudos demonstraram não estar associada a complicações perinatais, assim como, não houve diferenças significativas em relação à insulina nas medidas antropométricas neonatais.[25,26,29,30] Há, porém, trabalhos sugerindo mudanças na composição corporal da prole de mães tratadas com esse medicamento em fases mais tardias da infância. Não obstante, esses não são achados definitivos, carecendo a literatura de mais estudos que se debrucem sobre os efeitos da metformina no crescimento a longo prazo. Sobre os desfechos obstétricos e neonatais, o tratamento com metformina tem demonstrado eficácia (sobretudo no controle da hiperglicemia) e mais benefícios do que riscos para os neonatos.[26]

Nos estudos analisados, o peso médio ao nascer, incidência de macrossomia e GIG foram iguais ou menores no grupo que recebeu metformina. É provável que as mulheres que necessitam de insulina suplementar tenham uma expressão mais grave da doença, logo, acelera o crescimento do feto até atingir os níveis normoglicêmicos. De forma similar, a taxa de admissões na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) foi igual ou menor no grupo metformina, entretanto, no estudo Mig a hipoglicemia grave foi consideravelmente maior em mães tratadas com insulina.[25,26,29,30]

A prematuridade incluída nos estudos serviu como um marcador de efeito adverso não previsto no crescimento fetal, o que poderia aumentar o número de partos iatrogênicos. A maior frequência de partos prematuros ocorreu apenas no estudo Mig, mas a diferença foi atribuída pelo estudo a uma maior frequência de partos prematuros espontâneos e não iatrogênicos que poderiam ser ao acaso ou a um efeito não previsto da metformina no processo de parto. Por outro lado, não houve maiores taxas de outras complicações no estudo Mig. [25,26,29,30]

Em síntese, é interessante notar que quatro dos seis estudos avaliados confluíram em afirmar que não parece haver diferença entre o peso ao nascer (nem para menos e nem para mais) de bebês com ou sem metformina. Todavia, dois dos trabalhos – os únicos que seguiram a prole durante a infância – mostram que aos 02 e 09 anos de idade os bebês têm mais acúmulo de gordura e circunferência abdominal, medidas relacionadas a obesidade.[27,34]

O estudo Rowan J. et al.[27] (2018) discute sobre os diferentes resultados obtidos nos subgrupos de 07 anos (Adelaide) e 09 anos (Auckland). Ele conclui que dados atuais de trabalhos com animais sugerem interações complexas entre suprimento fetal de nutrientes/estilo de vida materno, sexo fetal e metformina. Isso explicaria a diferença nos resultados de ambos os subgrupos serem tratados com metformina e, apenas no subgrupo de Auckland, maiores medidas antropométricas terem sido obtidas como peso, IMC, prega cutânea do tríceps, circunferências da cintura e do braço e relação

cintura-altura no subgrupo de Auckland. Os autores especulam também que houve um número maior de mulheres na coorte de Auckland que podem ter reduzido a ingestão calórica e ganhado ou perdido peso inadequado, o que levaria a uma “subnutrição” fetal e maior suscetibilidade ao ganho de peso em alguns dos filhos de 09 e 02 anos de idade do estudo Rowan J. et al.[34] (2011). Em suma, essa hipótese poderia ocultar um efeito positivo da metformina na prole.

A presente revisão enfrentou limitações, como a falta de ensaios clínicos relevantes na literatura sobre o tema. Além disso, alguns dos estudos clínicos incluídos dispuseram de amostras pequenas e falta de acompanhamento a longo prazo. Em síntese, tais limitações dos estudos limitam o alcance e robustez de qualquer revisão ou metanálise pretendida. Em compensação, critérios rigorosos de inclusão e exclusão foram realizados, o que elevou o nível científico dos artigos selecionados e as conclusões da revisão sistemática em questão. Ademais, esta revisão é de grande importância ao investigar riscos e efeitos de tratamento que a priori parece eficaz e simples para uma doença tão comum entre as gestantes que é a hiperglicemia e o diabetes. Não há, até o momento, outra revisão sobre o tema específico na literatura.

Conclui-se, assim, que há carência de investigação contínua e precisa da DMG, sobretudo no que diz respeito aos efeitos a curto, médio e longo prazo de seus possíveis tratamentos, com o intuito de direcionar os profissionais de saúde na adoção de abordagens apropriadas. A hiperglicemia na gestação é um problema de saúde pública. O surgimento de novas opções terapêuticas que sejam seguras para o feto e neonato tanto quanto eficazes para o controle de doença é muito bem-vindo e precisa ser melhor estudado.

7 CONCLUSÃO

A hipótese de que a metformina pode estar relacionada com distúrbios do crescimento na prole de gestantes com DMG é levantada por diversos autores desde que a droga foi aventada como tratamento seguro na gestação. A presente revisão sistemática permitiu concluir, através da maioria dos estudos incluídos, que o tratamento de DMG com metformina apresenta desfechos obstétricos, neonatais e perinatais iguais ou melhores em comparação ao tratamento padrão com insulina a curto prazo. Entretanto, as evidências a longo prazo dos possíveis efeitos sobre a prole ainda carecem de maior esclarecimento e robustez. À vista disso, alguns estudos de seguimento clínico incluídos nessa revisão demonstraram maior taxa de gordura subcutânea nos filhos de mulheres tratadas com metformina do que com insulina, apesar do estudo-base para estes seguimentos não ter indicado diferenças nas medidas antropométricas neonatais. Entende-se que as evidências atuais não permitem concluir sobre a relação direta entre o uso da metformina e danos fetais, mas é essencial reforçar que o medicamento pode ultrapassar a barreira placentária e interagir com o sistema biológico fetal. Os potenciais efeitos no crescimento e desenvolvimento de crianças cujas mães utilizaram metformina ainda precisam, outrossim, ser totalmente compreendidos através de mais estudos de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Cabral JDS, Ferrer AO, Miranda De Paula J, Felzener MCM. Metformin for Gestational Diabetes: is it effective? Res. Soc. Dev [Internet]. 2023. Cited [2023 sep 8];12(4)2524-3409. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/369872396_Metformina_frente_a_Diabetes_Gestacional_existe_eficacia].

2. About Gestational Diabetes. International Diabetes Federation [Internet]. 2022. Cited [2023 sep 8]. Available from: [https://idf.org/about-diabetes/gestational-diabetes/].

3. Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde; Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes gestacional. Femina [Internet]. 2019. Acesso em: [9 setembro 2023];47(11):786-96]. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FEMINAZ11ZV3.pdf]

4. Hospital Israelita Albert Einstein. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG). Guia do Episódio de Cuidado [Internet]. 2022. Acesso em [09 setembro 2023]. Disponível em: [https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Diabetes-Gestacional.pdf].

5. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2020. Cited [2023 aug 10]1;8(10):834–44. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946820/].

6. Brand KM, Thoren R, Sõnajalg J, Boutmy E, Foch C, Schlachter J, et al. Metformin in pregnancy and risk of abnormal growth outcomes at birth: a register-based cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 2022. Cited [2023 sep 09];10(6). Available from: [https://drc.bmj.com/content/10/6/e003056].

7. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, 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 Res Care [Internet]. 2018. Cited [2023 sep 13];1;6(1). Available from: [https://drc.bmj.com/content/6/1/e000456.citation-tools].

8. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J [Internet]. 2002. Cited [2023 sep 13];23(4):373–8. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953758/].

9. Varela D. A história do diabetes [Internet]. Acesso em: [30 maio 2023]. Disponível em: https://www.cartacapital.com.br/saude/a-historia-do-diabetes/

10. Capistrano Gonçalves de Oliveira C, Fonseca de Melo SB, Paiva Paiva I, Pegado e Silva Wanderley AM. P. E. S. DIABETES GESTACIONAL REVISITADA: ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOPATOLÓGICOS. Revista Humano Ser, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 60–73 [Internet]. 2015. Acesso em: [13 setembro 2023]. Disponível em [https://periodicos.unifacex.com.br/humanoser/article/view/571].

11. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2021. Cited [2023 sep 13]. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221009677?via%3Dihub].

12. Zajdenverg L, Façanha C, Dualib P, Golbert A, Moisés E, Calderon I, Mattar R, Francisco R, Negrato C, Bertoluci M. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2023. Acesso em: [2 outubro 2024]. Disponível em: [https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/].

13. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2018. Cited [2023 sep 15]; 19 (11), 3342. Available from: [https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3342].

14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care [Internet]. 2010. Cited [2023 oct 15];33(3):676-82. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/33/3/676/38903/International-Association-of-Diabetes-and].

15. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento do diabetes mellitus no Brasil. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2019. Acesso em: [7 outubro 2023]. Disponível em: [https://diabetes.org.br/e-book/tratamento-do-diabetes-mellitus-gestacional-no-brasil/].

16. Ramalho ACR, Lima ML. Insulina e Antidiabéticos Orais. In: Penildon Silva. Farmacologia do Penildon Silva. 8° edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. 819.

17. Castro ACG, Bizzi MF, Ribeiro-de-Oliveira-Júnior A. Amp- Proteína Quinase Ativada (AMPK): O Elo Proteico entre Metabolismo e Câncer. Revista Médica de Minas Gerais [Internet]. 2020. Acesso em: [6 outubro 2024];30:e-30207. Disponível em: [https://rmmg.org/artigo/detalhes/2725].

18. Amin S, Lux A, O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth. British Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. 2019. Cited [2024 oct 7];85(1): 37–46. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303203/].

19. Suwa M, Egashira T, Nakano H, Sasaki H, Kumagai S. Metformin increases the PGC-1α protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. J Appl Physiol [Internet]. 2006. Cited [2024 oct 7];101(6):1685–92. Available from: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00255.2006].

20. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranicoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor - Social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. Human Reproduction [Internet]. 2004. Cited [2023 nov 2];19(6):1323–30. Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/19/6/1323/2356628?login=false].

21. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R, Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: Diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Epidemiologia e Servicos de Saude [Internet]. 2022. Acesso em: [8 novembro 2023];31(2). Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742022000201700]

22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ [Internet]. 2021. Cited [2023 nov 8];372:n71. Available from: [https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71].

23. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. The BMJ [Internet]. 2010. Cited [2023 nov 8];340. Available from: [https://www.bmj.com/content/340/bmj.c869].

24. Pacheco RL, Garcia CM, Hosni ND, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Logullo P, Riera R. Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 3: Como publicar ensaios clínicos / Guidelines for publication of scientific studies. Part 3: How to Publish Clinical Trials. Diagnóstico e Tratamento [Internet]. 2017. Acesso em: [8 novembro 2023];22(4):169-175. Disponível em: [https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875481].

25. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021. Cited [2024 mar 3];225(5):517. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887240/].

26. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Peter Moore M. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2008. Cited [2024 mar 8];358;19. Available from: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707193].

27. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, 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 Res Care [Internet]. 2018. Cited: [2024 mar 8];13;6(1). Available from: [https://drc.bmj.com/content/6/1/e000456].

28. Silva JC, Fachin DRRN, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. Journal of Perinatal Medicine [Internet]. 2012. Cited [2024 mar 8];1;40(3):225–228. Available from: [https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2011-0175/html].

29. Ijäs H, Vääräsmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: A prospective randomised study. BJOG [Internet]. 2011. Cited [2024 mar 8];118(7):880-5. Available from: [https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x].

30. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2015. Cited [2024 mar 8];1;107(2):290–9. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00461-6/abstract]

31. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes: a randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2013. Cited [2024 mar 8];15(3):246–51. Available from: [https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.12017

32. Hassan JA, Karim N, Sheikh Z. Metformin prevents macrosomia and neonatal morbidity in gestational diabetes. Pak J Med Sci [Internet]. 2012. Cited [2024 mar 8];28(3):384-389. Available from: [https://www.pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/1686/459].

33. Hamadani A, Zahid S, Bilal Butt Z. Metformin versus Insulin Treatment in Gestational Diabetes in Pregnancy and Their Effects on Neonatal Birthweight. Pak J Med Sci [Internet]. 2017. Cited [2024 mar 8];11(3):914-916. Available from: [https://pjmhsonline.com/2017/july_sep/pdf/914.pdf]

34. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU) - Body composition at 2 years of age. Diabetes Care [Internet]. 2011. Cited [2024 mar 8];34(10):2279–84. Available from: [https://drc.bmj.com/content/6/1/e000456].