



## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento da incidência da diabetes gestacional (DG) com consequente aumento da morbilidade perinatal, infantil e materna. De um modo geral, o controlo da DG é realizado através de alterações do estilo de vida (alimentação saudável e prática regular de exercício físico), sendo frequentemente necessário recorrer ao uso de insulina, que pode associar-se a hipoglicemia neonatal e ao aumento de peso fetal ao nascimento, além das dificuldades inerentes à sua utilização. Recentemente, tem-se discutido a utilização da metformina na DG, sendo que a possibilidade de gerar efeitos adversos fetais tem sido alvo de vários estudos.

O propósito deste trabalho é rever a evidência existente acerca da segurança fetal da metformina, quando utilizada no tratamento da DG.

## METODOLOGIA

Foram pesquisadas normas de orientação clínica, revisões sistemáticas (RS), metanálises, ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC), estudos observacionais (EO), *guidelines* (GL) na *Medline* e noutras plataformas de medicina baseada na evidência, publicados entre setembro de 2011 e setembro de 2016, em português, inglês e espanhol, utilizando os termos *MeSH: Diabetes, Gestational/therapy; Pregnancy* e *Metformin*. Foi utilizada a taxonomia SORT para atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação.

## RESULTADOS

Da pesquisa realizada resultaram 163 artigos, tendo sido incluídos 8 destes artigos. O processo de seleção está representado na **Figura 1**.

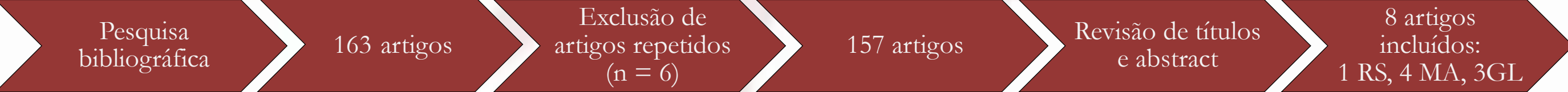


Figura 1 – Organigrama da seleção de artigos; Legenda: GL – *Guideline*; MA – Meta-análise; RS – Revisão sistemática

REVISÃO SISTEMÁTICA			
Autor/Ano	População/Intervenção	Resultados	N E
Singh K. <i>et al</i> , 2014	7 ECAC  Comparar o controlo glicémico e os resultados maternos e neonatais da insulino terapia <i>versus</i> uso de metformina em grávidas com DG	No grupo de grávidas submetido a metformina, ocorreu <b>diminuição significativa</b> do <u>risco de hipoglicemia neonatal</u>  <b>Sem diferença significativa</b> em relação a: - Peso ao nascimento - Presença de defeitos congénitos  (Um artigo mostrou um possível aumento do nº de partos pré-termo no grupo da metformina)	2

GUIDELINES		
Autor/Ano	Recomendações	N E
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2015	“A escolha da farmacoterapia hipoglicemiante para mulheres com DG (que pode incluir insulina e/ou agentes orais – <b>metformina</b> e glibenclamida) deve ser individualizada, de acordo com o perfil glicémico e aceitação da mulher.”	3
ACOG, 2013	“A insulina e os agentes hipoglicemiantes orais (por exemplo, <b>metformina</b> e glibenclamida) são igualmente efetivos e adequados como farmacoterapia de 1.ª linha.”	3
Endocrinology Society, 2013	“Farmacoterapia com <b>metformina</b> deverá constituir opção quando não há controlo glicémico satisfatório com medidas dietéticas em grávidas que recusam ou apresentam contra-indicação à insulino terapia ou ao uso de glibenclamida, excetuando no 1.º trimestre de gestação.”	3

Legenda: NE – Nível de Evidência

## DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

O uso da metformina no tratamento da DG , quando comparado ao uso de insulina, mostrou levar a uma diminuição do risco de hipoglicemia neonatal e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, sem diferenças significativas na mortalidade fetal, na presença de defeitos congénitos e no índice APGAR (**SORT B**). Uma das MA referiu o potencial da metformina aumentar o número de partos pré-termo. Apesar deste potencial risco, e tendo em conta todos os restantes efeitos benéficos, os resultados obtidos poderão suscitar o uso da metformina inclusivamente como abordagem inicial da DG nos Cuidados de Saúde Primários. A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (2016) considera existir evidência científica da segurança e eficácia da utilização de metformina durante a gravidez. Contudo são necessários mais estudos a longo prazo que o comprovem.

METANÁLISE			
Autor/Ano	População/Intervenção	Resultados	N E
Butalia S. <i>et al</i> , 2015	14 ECAC  Comparar o uso de metformina <i>versus</i> insulina em grávidas com DG ou diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, em termos de resultados maternos e neonatais	No grupo de grávidas submetido a metformina, ocorreu <b>diminuição significativa</b> do <u>risco de hipoglicemia neonatal</u> e do <u>peso excessivo para a idade gestacional</u>  <b>Sem diferença significativa</b> em relação a: - Idade gestacional ao nascimento - Presença de defeitos congénitos - Índice APGAR - Mortalidade fetal	2
Kitwitee P. <i>et al</i> , 2014	8 ECAC  Comparar o uso de metformina e insulina na DG	No grupo de grávidas submetido a metformina, ocorreu <b>diminuição significativa</b> do <u>risco de hipoglicemia neonatal</u> e do <u>nº de admissões na Unidade de Cuidados Intensivos</u>  <b>Sem diferença significativa</b> em relação a: - Peso ao nascimento - Presença de defeitos congénitos - Índice APGAR - Mortalidade fetal	2
Genxia L. <i>et al</i> , 2014	11 ECAC  Comparar o uso de metformina <i>versus</i> insulina em grávidas com DG, em termos de resultados maternos e neonatais	No grupo de grávidas submetido a metformina, ocorreu <b>diminuição significativa</b> do <u>risco de hipoglicemia neonatal</u> , do <u>peso ao nascimento</u> e do <u>nº de admissões na Unidade de Cuidados Intensivos</u>  <b>Sem diferença significativa</b> em relação a: - Peso excessivo ou reduzido em relação à idade gestacional - Parto prematuro - Presença de defeitos congénitos	2
Gui J. <i>et al</i> , 2012	5 ECAC  Comparar o controlo glicémico e os resultados maternos e neonatais da insulino terapia <i>versus</i> uso de metformina em grávidas com DG	No grupo de grávidas submetido a metformina <b>não ocorreu diferença significativa</b> em relação a: - Hipoglicemia neonatal - Peso para a idade gestacional - Nº de admissões na Unidade de Cuidados Intensivos - Presença de defeitos congénitos - Índice APGAR - Mortalidade fetal  <b>No grupo da metformina houve um aumento significativo do nº de partos pré-termo!</b>	1

### BIBLIOGRAFIA

1. SORT: the strength-of-recommendation taxonomy. *Am Fam Physician*. 2005;71(1):19-20 | 2. Genxia L. *et al*. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *General Gynaecology*. 2014 | 3. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013; 8 (5) | 4. Kitwitee P. *et al*. Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015 | 5. Singh K, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus – A literature review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 | 6. Butalia S. *et al*. Systematic Review or Meta-analysis Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2016 ; 34(1):27-36 | 7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period - National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). 2015 | 8. Blumer I. *et al*. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*. 2013; 98 (11): 4227-4249 | 9. ACOG. Gestational Diabetes Mellitus. 2013