



Metformina e insulina no tratamento da diabetes mellitus gestacional: revisão sistemática e meta-análise

Felipe Augusto de Oliveira Pereira

Maria Fernanda Vianna Marvulo

RESUMO

A gestação promove adaptações fisiológicas necessárias para o desenvolvimento fetal e, conseqüentemente, predispõe risco para diversas doenças. Dentre essas alterações estão as mudanças na carga metabólica, ressaltando a hiperglicemia mediante à resistência à insulina e à disfunção pancreática na produção desse hormônio (PLOWS et al., 2018).

Palavras-chave: Gestação, Insulina, Disfunção pancreática.

1 INTRODUÇÃO

A gestação promove adaptações fisiológicas necessárias para o desenvolvimento fetal e, conseqüentemente, predispõe risco para diversas doenças. Dentre essas alterações estão as mudanças na carga metabólica, ressaltando a hiperglicemia mediante à resistência à insulina e à disfunção pancreática na produção desse hormônio (PLOWS et al., 2018). Nesse contexto, a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é a complicação médica mais comum na gravidez, definida como intolerância à glicose de intensidade variada, iniciada ou diagnosticada durante o período gestacional (MOON et al., 2022).

Hodiernamente, apesar dos esforços contínuos de várias instituições e de produções científicas, ainda não se estabeleceu um protocolo para diagnóstico de DMG que seja adotado mundialmente. Todavia, os exames laboratoriais mais utilizados para triagem são teste de tolerância oral à glicose (TTOG) e provocação com glicose de 50g em 1 hora, glicemia de jejum, glicemia aleatória e hemoglobina A1c.

Historicamente, os limiares diagnósticos evoluíram visando a diminuição da morbimortalidade perinatal e complicações em longo prazo, tanto materna quanto da prole. Frente a essa realidade, a prevalência varia considerando a população, o rastreamento e o diagnóstico (SERT, OZGU-ERDINC, 2020; SWEETING et al., 2022).

As alterações promovidas pela DMG têm repercussões maternas, neonatais, mais tardiamente, na infância e na vida adulta. As complicações maternas que se destacam são o risco aumentado de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2, transtornos hipertensivos - ressaltando a pré-eclâmpsia - as doenças cardiovasculares e os distúrbios metabólicos (MOON et al., 2022). Parâmetros intra-hospitalares como tipo de parto, índice de Apgar e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal também são utilizados na avaliação por estudos na avaliação dos resultados (PICÓN-CÉSAR et al., 2021; GHOMIAN et al., 2019).



Outrossim, as implicações da exposição dos filhos de mães com DMG são diversas e podem estar presentes em vários íterins do ciclo da vida, desde o nascimento até a vida adulta, sendo os principais: prematuridade, natimorto, morte neonatal, macrossomia, hipoglicemia neonatal, malformações, distócia de ombro, lesões e desconforto respiratório ao nascimento, perturbações metabólicas, especialmente relacionadas com a hiperglicemia e obesidade, entre outras condições de saúde-doença (MOON et al., 2022; SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019).

Indubitavelmente, mediante aos imbrólios vinculados à DMG, as linhas de tratamento tem grande robustez na literatura e continuam sendo atualizadas com base em evidências eminentes. Inicialmente, incluem a melhora nos hábitos de vida para controle da glicemia, sobretudo a indicação de atividades físicas e dietas balanceadas. No estágio inicial, estudos mostram grande resolutividade, sendo que aproximadamente 80% atingem alvo terapêutico de glicemia (SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019). Para as pacientes que mantiveram níveis elevados de glicemia é indicado à inclusão de tratamentos farmacológicos, sendo considerado o medicamento oral mais seguro e abordado na literatura, a metformina (OSKOVI-KAPLAN, OZGU-ERDINC, 2020). Entretanto, a terapia com insulina tem sido indicada como padrão no manejo de casos de DMG refratários às mudanças de estilo de vida (JOHNS et al., 2018).

Estudos publicados de meta-análise realizados anteriormente investigaram o tratamento de DMG, porém os critérios de inclusão não abrangem publicações mais recentes. Ademais, não contiveram análises comparando a mudança de hábitos, a metformina e a insulina (PEREIRA, MARVULO; 2022).

Com base nesse contexto, o presente estudo objetivou revisar sistematicamente e realizar a meta-análise de estudos clínicos randomizados no tratamento de Diabetes Mellitus Gestacional que incluem mudanças de hábitos de vida, metformina e insulina, a fim de investigar sua eficácia mediante aos resultados perinatais.

2 OBJETIVO

Revisar sistematicamente e realizar a meta-análise de estudos clínicos randomizados no tratamento de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) a fim de contribuir para a discussão dos melhores tratamentos com base nos desfechos na DMG.

3 METODOLOGIA

3.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA OU FONTES DE BUSCA

A base de dados utilizada para a pesquisa dos estudos foi a Pubmed que inclui as bases como Medline, Lilacs, entre outras. A escolha dos descritores foi baseada nos termos descritores MeSH (Medical Subject Headings) e Descritores em Ciências da Saúde (DECS), na qual será adotada a estratégia “PICO”



(Apêndice 1) - população: grávidas com DMG; intervenção: exercícios físicos e dieta, metformina e insulina; controle: não se aplica; e desfecho de interesse: complicações maternas e fetais.

3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os critérios de inclusão da pesquisa referem-se a ser um Ensaio Clínico Randomizado, publicado nos últimos dez anos. A amostra foi de mulheres com DMG, comparando a intervenção não farmacológica, o uso da metformina e/ou insulino terapia e que forneça informações do controle glicêmico; um ou mais desfechos maternos ou da prole. Foram excluídos artigos com falhas metodológicas relacionadas ao viés. Após a seleção dos estudos, realizou-se a categorização da evidência muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Inicialmente foi feita a leitura dos títulos e resumos, excluindo os não relevantes ou que não preenchessem os critérios supracitados. Posteriormente, foram avaliados os textos completos.

3.3 ANÁLISES DE DADOS

Foi realizado tratamento dos dados e calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95%. Aplicou-se a ferramenta de revisão Review Manager no modo não Cochrane elaboração de tabelas padrão, meta-análise e mecanismos de verificação de erros (REVMAN, 2020).

Trata-se de uma revisão da literatura, desenvolvida com artigos publicados no período de 2017 a 2021 nas bases eletrônicas: Portal Capes, *Scientific Electronic Library Online* - Scielo e Google Acadêmico, empregando os descritores: autoestima, autoimagem, estética, oncologia, terapias complementares e integrativas, e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma online. Foram excluídos artigos fora do período proposto, que não tratassem sobre o tema, não disponíveis de forma online e artigos repetidos encontrados em diferentes bases de dados.

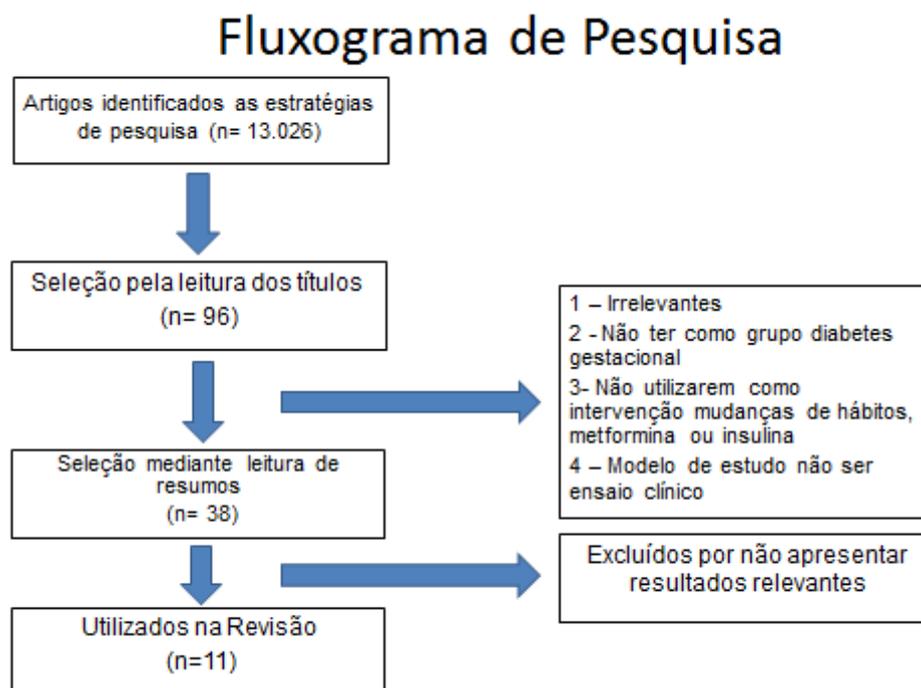
4 DESENVOLVIMENTO

4.1 BUSCA DOS RESULTADOS

A pesquisa inicial mostrou 13.026 artigos através do uso dos descritores da estratégia PICO, filtro de ensaio clínico e publicado nos últimos 10 anos (2012-2022). Após a leitura dos títulos, 96 artigos relacionaram com a temática e critérios de inclusão, dos quais, mediante a leitura dos resumos, 38 permaneceram incluídos na revisão para leitura completa dos artigos. Por fim, foram selecionados 11 estudos que preenchiam os critérios de inclusão, demonstrado na figura abaixo:



Figura 1. Fluxograma quantitativo de pesquisa dos artigos selecionados



Vale destacar, a ausência de ensaios clínicos randomizados que compararam o conjunto de medidas não farmacológicas com insulina e Metformina, apresentando apenas resultados isolados.

4.2 DESFECHOS DA INTERVENÇÃO

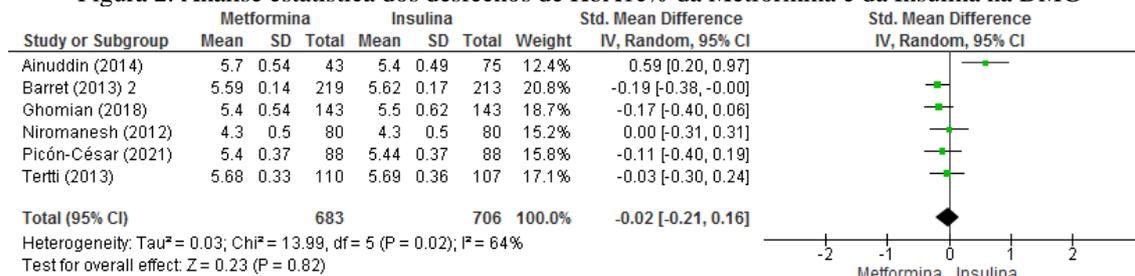
Os desfechos compararam o efeito da insulina e Metformina agrupados por controle glicêmico, resultados maternos e desfechos neonatais.

4.3 CONTROLE GLICÊMICO

Para o controle glicêmico foi utilizada a hemoglobina glicada do final da gestação entre 35-37 semanas, média de glicemia de jejum e média de glicemia pós-prandial após o início do tratamento.

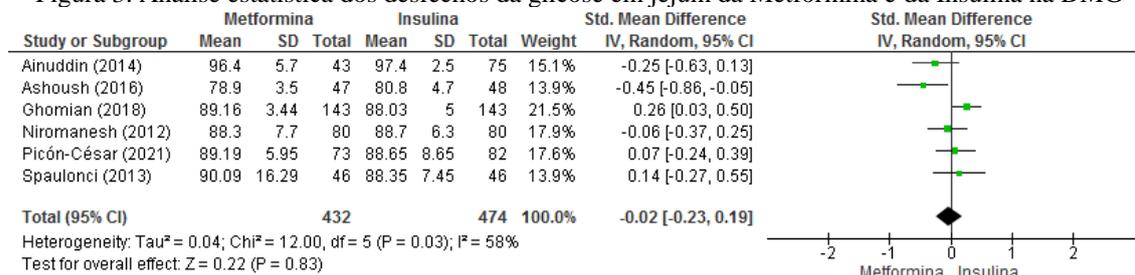
A HbA1c% no final da gestação foi incluída por 6 estudos, com um total de 1.389 gestante com DMG, houve heterogeneidade significativa ($I^2 = 64\%$) e sem diferença estatística significativa $-0,02$.

Figura 2. Análise estatística dos desfechos de HbA1c% da Metformina e da Insulina na DMG



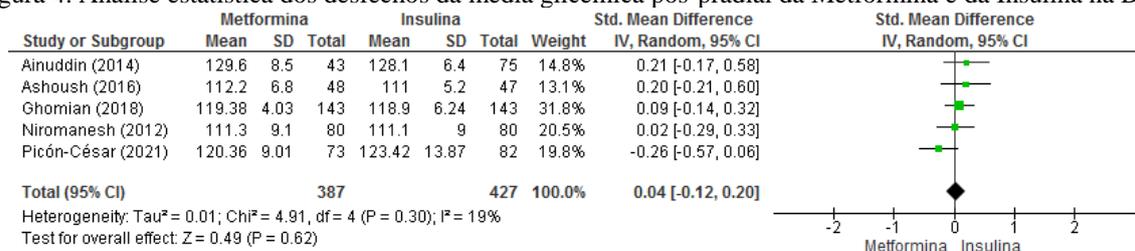
A média de glicose de jejum foi verificada por 6 artigos dos selecionados, total de 906 pacientes, com uma heterogeneidade I² = 64% com diferença estatística ínfima de -0,02.

Figura 3. Análise estatística dos desfechos da glicose em jejum da Metformina e da Insulina na DMG



A média glicêmica pós-prandial foi incluída por 5 estudos, envolvendo 814 mulheres com DMG, com pouca heterogeneidade (I² = 19%) e diferença estatística de 0,04.

Figura 4. Análise estatística dos desfechos da média glicêmica pós-prandial da Metformina e da Insulina na DMG

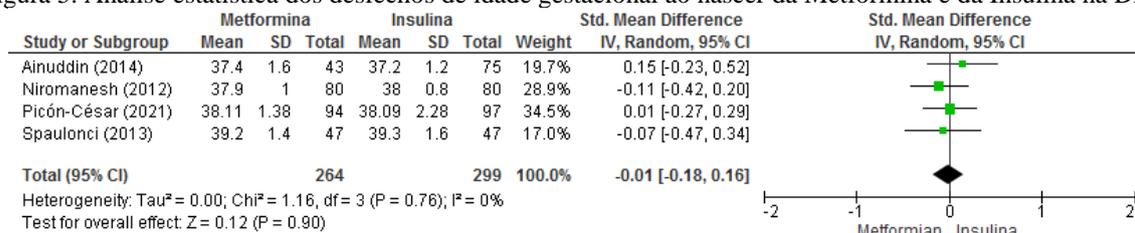


A regulação da glicose sérica é a ferramenta utilizada para o manejo clínico da DMG e, conseqüentemente, das complicações maternas e fetais (GHOMIAN et al., 2019). Mediante aos resultados de controle glicêmico das gestantes com diabetes gestacional, verificou-se não haver diferenças significativas durante o período de tratamento e fim da gestação entre as pacientes que utilizaram Metformina e Insulina, como demonstrado acima. Apesar da população estudada apresentar resultados similares, vale ressaltar que um contingente de gestantes com DMG e realizando tratamento com Metformina não apresentaram controle adequado e necessitam da adição de insulina (SPAULONCI et al, 2013).

4.4 DESFECHOS MATERNOS E OBSTÉTRICOS

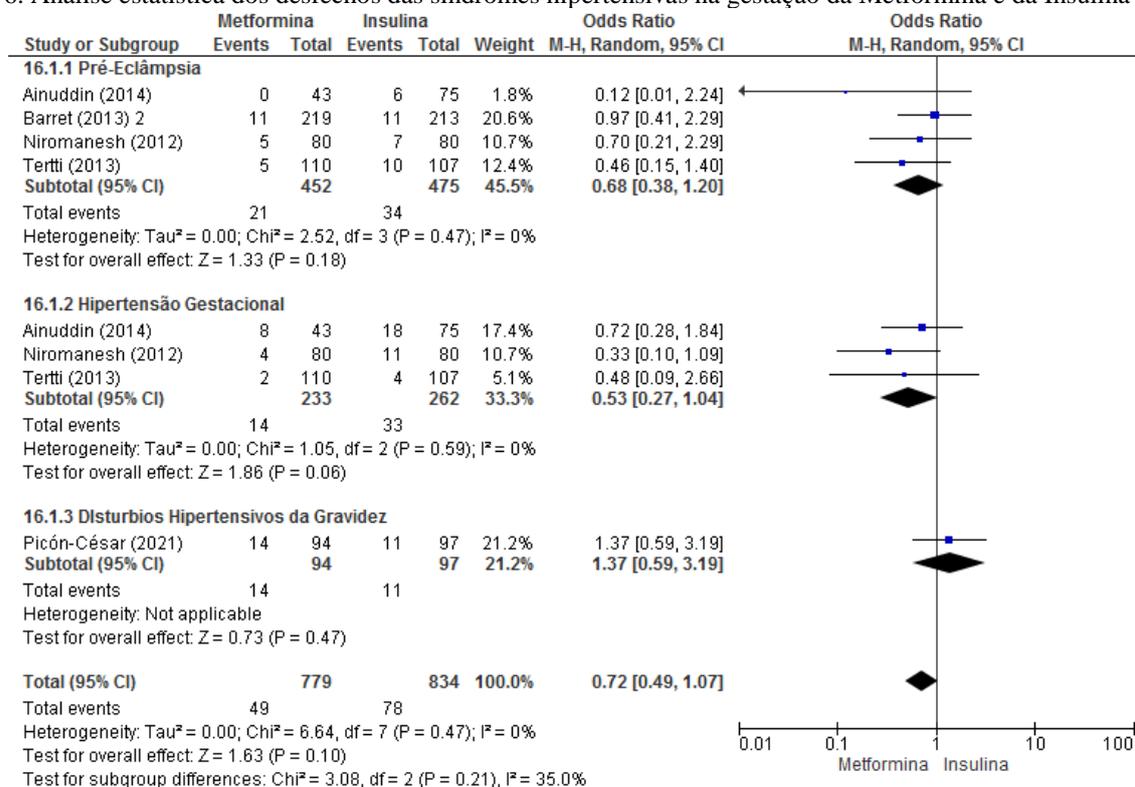
A média da idade gestacional ao nascer não teve diferença significativa entre os grupos da Metformina e Insulina, diferença estatística de -0,01, não apresentou heterogeneidade entre os 4 estudos que analisaram esse desfecho $I^2=0$, com uma amostra de 563.

Figura 5. Análise estatística dos desfechos de idade gestacional ao nascer da Metformina e da Insulina na DMG



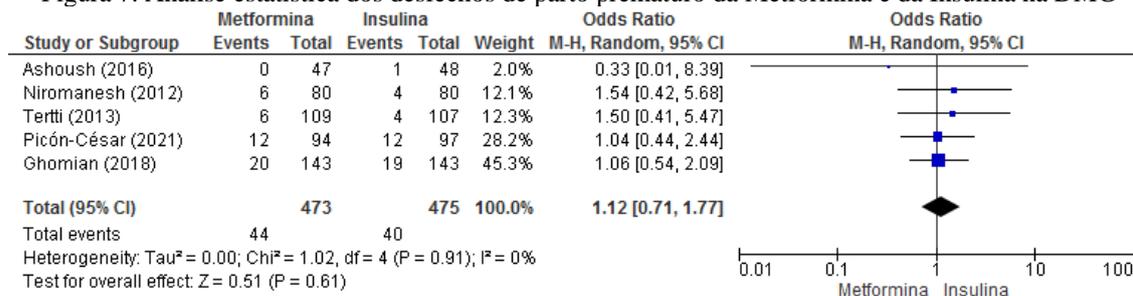
Considerou-se como desfechos as Síndromes Hipertensivas Específicas da Gestação – Pré-Eclâmpsia, Hipertensão Gestacional e Distúrbios Hipertensivos em Geral - em 5 artigos, compreendendo 1.613 gestantes, baixa heterogeneidade, com OR 0,72, representado menor incidência entre as mulheres que trataram com Metformina.

Figura 6. Análise estatística dos desfechos das síndromes hipertensivas na gestação da Metformina e da Insulina na DMG



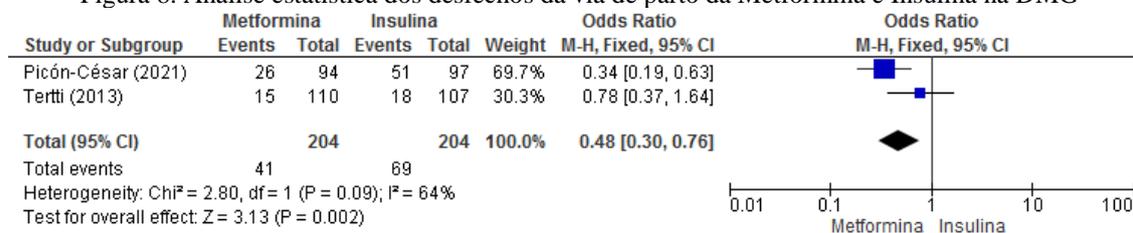
O número de partos prematuros, contido como desfecho em 5 estudos com um total de gestantes de 948, heterogeneidade baixa ($I^2=0\%$), foi menor no grupo que utilizou a insulino terapia com OR de 1,12.

Figura 7. Análise estatística dos desfechos de parto prematuro da Metformina e da Insulina na DMG



As vias de parto foram pouco apresentadas com desfecho em estudos, apenas 2 estudos, representando 408 mulheres, sendo a realização de cesariana mais abrangente no grupo de gestante que receberam insulina como tratamento da DMG, considerável heterogeneidade I²=64% e OR de 0,48.

Figura 8. Análise estatística dos desfechos da via de parto da Metformina e Insulina na DMG



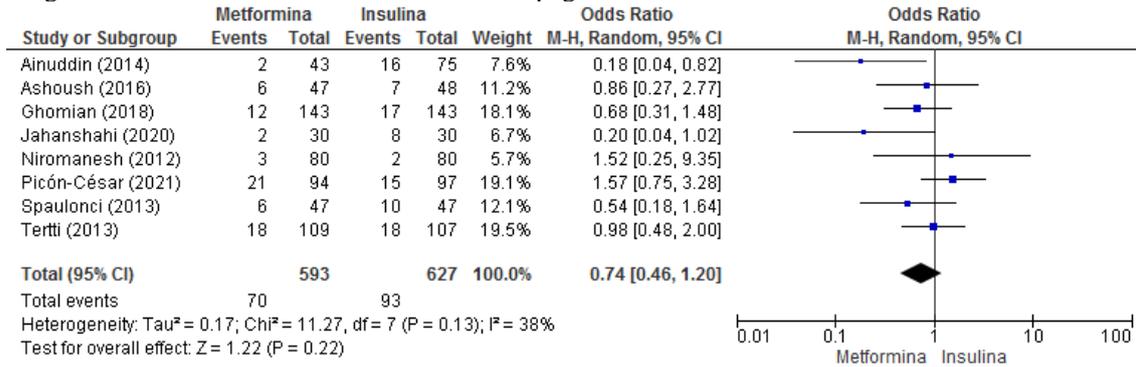
Não houve diferença entre a média de idades gestacional, igualmente representada pela pequena diferença de partos prematuros. A via de parto foi pouco representada pelos estudos, pode ser indicada frente a complicações, sendo a realização de cesariana consideravelmente maior no grupo que tratou a DMG com insulina. As diferenças também podem ser explicadas pelas práticas obstétricas nos países de origem nos estudos (TERTTI et al, 2013), visto que não resultaram em diferenças exacerbadas de outros desfechos negativos.

As Síndromes Hipertensivas Específicas da Gestação foram mais frequentes nos grupos de gestantes que utilizaram a insulina. Atualmente, existe a hipótese que a Metformina atua reduzindo a ativação endotelial e resposta inflamatória materna que ocorre por intermédio da resistência à insulina (TERTTI et al, 2013).

4.5 DESFECHOS NEONATAIS

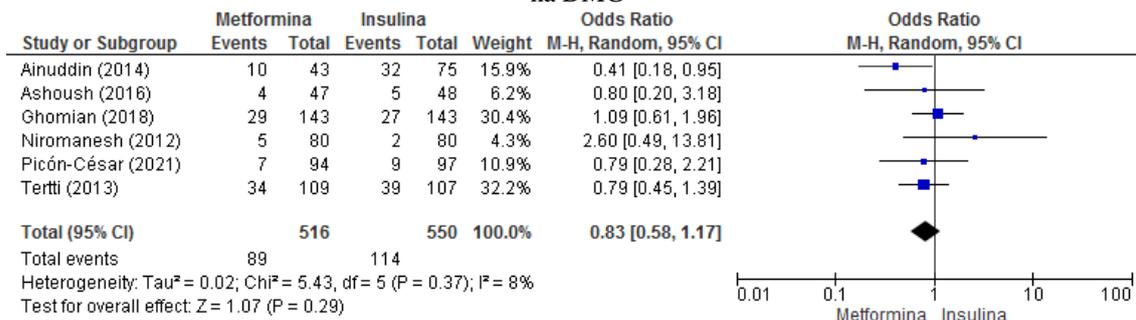
A hipoglicemia neonatal foi incluída por 8 estudos, totalizando 1.220 recém nascidos, com heterogeneidade média com I²=38% e OR de 0,74, com menos eventos relacionados com a Metformina.

Figura 9. Análise estatística dos desfechos da hipoglicemia neonatal da Metformina e Insulina na DMG



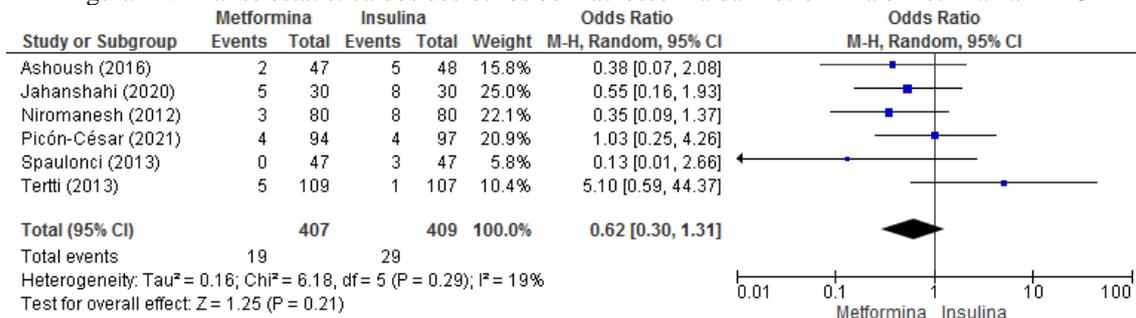
A admissão em unidades de terapia intensiva neonatal estava presente em 6 estudos, com total de 1066 pacientes, muito baixa heterogeneidade com I²=8%, com menor admissão nos paciente em que a DMG foi tratada com Metformina, apresentando OR de 0,83.

Figura 10. Análise estatística dos desfechos de admissão em unidades de terapia intensiva neonatal da Metformina e Insulina na DMG



A macrossomia foi estudado como desfecho neonatal em 5 artigos, com mais casos no grupo tratado com insulina com OR de 0,62, sendo um total de 816 neonatos e baixa heterogeneidade com I²=19%.

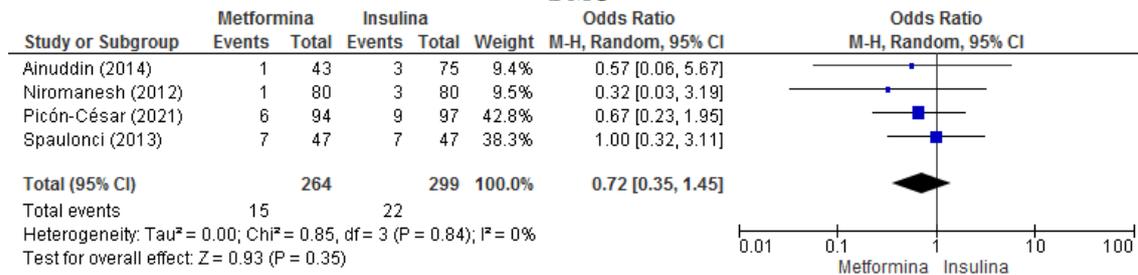
Figura 11. Análise estatística dos desfechos de macrossomia da Metformina e Insulina na DMG



As Síndromes do Desconforto Respiratório foram analisadas apenas por 4 artigos, sem heterogeneidade com I²=0%, contendo 563 neonatos, com menos incidência entre a prole das gestantes tratadas com Metformina (OR=0,72).

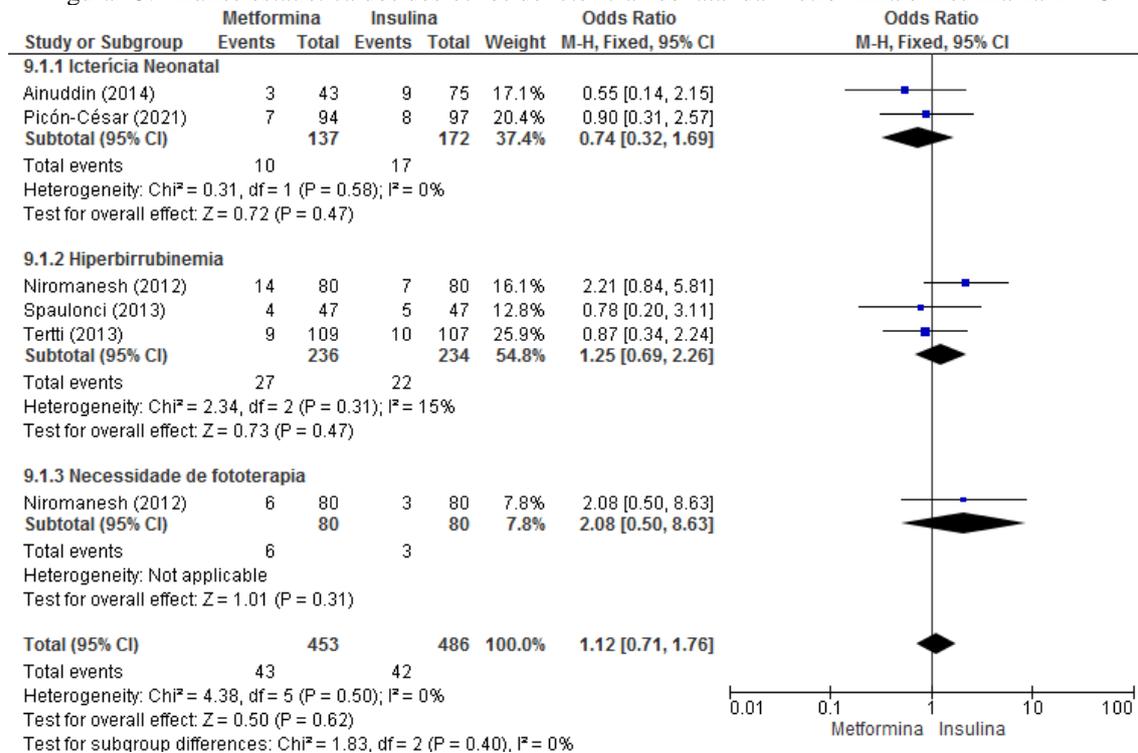


Figura 12. Análise estatística dos desfechos das Síndromes do Desconforto Respiratório Neonatal da Metformina e Insulina na DMG



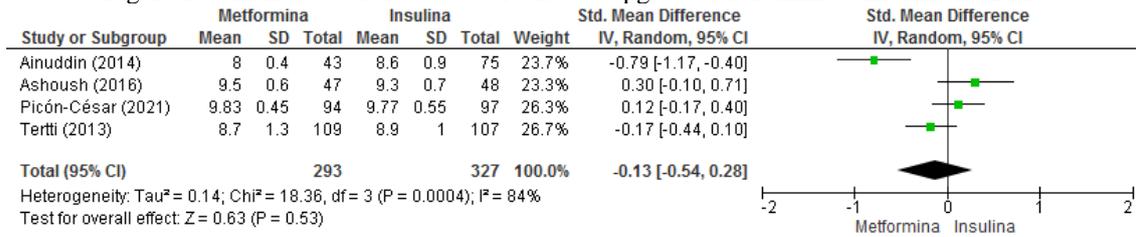
Os eventos relacionados com a icterícia neonatal – icterícia, hiperbilirrubinemia e necessidade de fototerapia – foram analisados por 5 estudos, sem heterogeneidade I²=0% e OR de 1,12.

Figura 13. Análise estatística dos desfechos de icterícia neonatal da Metformina e Insulina na DMG



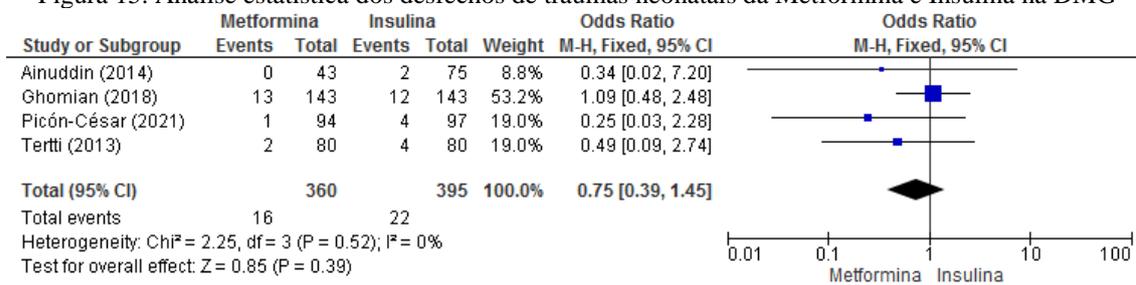
O Apgar do 5 minutos após o parto foi semelhante nos dois grupos analisados, com grande heterogeneidade entre os estudos I²=84% e pequena diferença estatística -0,13, favorecendo os resultados da Insulina.

Figura 14. Análise estatística dos desfechos do apgar da Metformina e Insulina na DMG



A incidência de traumas neonatais durante o parto foi maior nas proles de gestantes que trataram a DMG com insulina, sem heterogeneidade entre os artigos com I²=0% e OR=0,75.

Figura 15. Análise estatística dos desfechos de traumas neonatais da Metformina e Insulina na DMG



De maneira geral, a Metformina obteve desfechos neonatais mais favoráveis que a insulina, destacando a hipoglicemia, macrossomia e traumas durante o parto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados encontrados concluiu-se que a metformina apresenta segurança e eficácia no seu uso em comparação com a insulino terapia, a qual é protocolo de tratamento da DMG, ao passo que apresenta uma discreta diminuição dos desfechos maternos e fetais. Todavia, algumas pacientes necessitam de utilização complementar de insulina após utilizar metformina por não atingirem as metas glicêmicas.

Os estudos apresentam limitações por terem uma amostra pequena e não apresentarem resultados em longo prazo. Portanto, para melhor compreensão das repercussões clínicas e utilização da Metformina na DMG são necessários mais estudos com uma maior amostra e desfechos mais longínquos.



REFERÊNCIAS

- 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.* 2015 Feb;107(2):290-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.10.001.
- ASHOUSH S, EL-SAID M, FATHI H, ABDELNABY M. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Jun;42(6):640-7. doi: 10.1111/jog.12950.
- BARRETT HL, DEKKER NITERT M, JONES L, O'ROURKE P, LUST K, GATFORD KL, DE BLASIO MJ, COAT S, OWENS JA, HAGUE WM, MCINTYRE HD, CALLAWAY L, ROWAN J. Determinants of maternal triglycerides in women with gestational diabetes mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study. *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):1941-6. doi: 10.2337/dc12-2132.
- BARRETT HL, GATFORD KL, HOUDA CM, DE BLASIO MJ, MCINTYRE HD, CALLAWAY LK, DEKKER NITERT M, COAT S, OWENS JA, HAGUE WM, ROWAN JA. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in gestational diabetes (MiG) trial: responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care.* 2013 Mar;36(3):529-36. doi: 10.2337/dc12-1097.
- JAHANSHAHI M, SHAHMIRZADI AR, KASHANI E, ALIPOOR R, VOSOUGH S. Effects of metformin and insulin therapy regimens on postpartum oral glucose tolerance test results in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a comparative study. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Nov 25;41(4). doi: 10.1515/hmbci-2020-0018.
- GHOMIAN N, VAHED SHM, FIROUZ S, YAGHOUBI MA, MOHEBBI M, SAHEBKAR A. "The Efficacy of Metformin Compared with Insulin in Regulating Blood Glucose Levels during Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial". *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no 4, abril de 2019, p. 4695–701. <https://doi.org/10.1002/jcp.27238>.
- JOHNS, EC, DENISON, FC, NORMAN, JE, REYNOLDS, RM. "Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications". *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 29, no 11, novembro de 2018, p. 743–54. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>.
- NIROMANESH S, ALAVI A, SHARBAF FR, AMJADI N, MOOSAVI S, AKBARI S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Dec;98(3):422-9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.031.
- MOON, HO J.; & JANG HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes & Metabolism Journal*, vol. 46, no 1, janeiro de 2022, p. 3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>.
- OSKOVI-KAPLAN ZA, OZGU-ERDINC, AS. "Management of Gestational Diabetes Mellitus". *Diabetes: From Research to Clinical Practice*, organizado por Md. Shahidul Islam, vol. 1307, Springer International Publishing, 2020, p. 257–72. https://doi.org/10.1007/5584_2020_552.
- PELLONPERÄ O, RÖNNEMAA T, EKBLAD U, VAHLBERG T, TERTTI K. The effects of metformin treatment of gestational diabetes on maternal weight and glucose tolerance postpartum--a prospective



follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Jan;95(1):79-87. doi: 10.1111/aogs.12788. Epub 2015 Nov 8. PMID: 26439816.

PICÓN-CÉSAR MJ, MOLINA-VEGA M, SUÁREZ-ARANA M, GONZÁLEZ-MESA E, SOLA-MOYANO AP, ROLDAN-LÓPEZ R, ROMERO-NARBONA F, OLVEIRA G, TINAHONES FJ, GONZÁLEZ-ROMERO S. “Metformin for Gestational Diabetes Study: Metformin vs Insulin in Gestational Diabetes: Glycemic Control and Obstetrical and Perinatal Outcomes: Randomized Prospective Trial”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 225, no 5, novembro de 2021, p. 517.e1-517.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.229>.

PEREIRA FAOP, MARVULO MFV. Metformina e insulina no tratamento da diabetes mellitus gestacional: revisão sistemática e meta-análise. *Anais do Conic-Semesp / Volume 10, 2022 – PUCPR – UAM – UNISANTA.* ISSN 2357-8904. Disponível em: <https://www.conic-semesp.org.br/anais/anais-conic.php?area%5B100%5D=100&area%5B200%5D=200&area%5B300%5D=300&area%5B400%5D=400&autor=Felipe+Augusto+de+Oliveira+Pereira&orientador=&titulo=&ies=&concluido=T&ano=2022&act=pesquisar>. Acesso em: 24 de agosto 2023

PLOWS, J. F.; STANLEY, J. L.; BAKER, P. N.; REYNOLDS, C. M.; & VICKERS, M. H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

REVIEW MANAGER (RevMan) [Programa de computador]. Versão 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020.

SERT, U.Y.; & OZGU-ERDINC, A.S. “Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis”. *Diabetes: From Research to Clinical Practice*, organizado por Md. Shahidul Islam, vol. 1307, Springer International Publishing, 2020, p. 231–55. https://doi.org/10.1007/5584_2020_512.

SPAULONCI CP, BERNARDES LS, TRINDADE TC, ZUGAIB M, FRANCISCO RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jul;209(1):34.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.03.022.

SWEETING, A.; WONG, J.; MURPHY, H.R.; & ROSS, G.P. “A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus”. *Endocrine Reviews*, janeiro de 2022, p. bnac003. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>.

SZMUILOWICZ, ED, JOSEFSON, JL, & METZGER, BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2019, 48(3), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>

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.* 2013 Mar;15(3):246-51. doi: 10.1111/dom.12017.