

## Metformina frente a Diabetes Gestacional: existe eficácia?

Metformin for Gestational Diabetes: is it effective?

Metformina para la Diabetes Gestacional: ¿es efectiva?

Recebido: 16/03/2023 | Revisado: 29/03/2023 | Aceitado: 30/03/2023 | Publicado: 05/04/2023

### Juliano da Silva Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5405-4308>  
Fundec-Unifadra Dracena, Brasil  
E-mail: [juliano.cabral@unifadra.fundec.edu.br](mailto:juliano.cabral@unifadra.fundec.edu.br)

### Alan Oliveira Ferrer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8011-8962>  
Fundec-Unifadra Dracena, Brasil  
E-mail: [alanferrer234@gmail.com](mailto:alanferrer234@gmail.com)

### Jussara Miranda de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6565-9884>  
Fundec-Unifadra Dracena, Brasil  
E-mail: [jussamirandamed@gmail.com](mailto:jussamirandamed@gmail.com)

### Manoel Carlos Melillo Felzener

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9774-9717>  
Fundec-Unifadra Dracena, Brasil  
E-mail: [mc.felzener@uol.com.br](mailto:mc.felzener@uol.com.br)

### Resumo

A Diabetes Mellitus Gestacional é uma patologia relacionada com o aumento da resistência à insulina e uma intolerância a glicose, com alterações na glicemia detectada pela primeira vez durante o período gestacional. Frente a essas situações são consideradas diversas terapêuticas, a insulina sendo considerada o padrão-ouro, mas com reconhecimento de novas opções que envolvam os fármacos orais, como a metformina. Objetivou-se discutir sobre a eficácia do uso da metformina frente a diabetes gestacional. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, através de busca nas bases de dados MEDLINE, LILACS, via BVS e na SciELO, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde: Gestação, Diabetes e Metformina, em associação ao operador booleano “AND”. Chegou-se à totalidade de 16 estudos para compor a revisão. O uso da metformina gerou resultados positivos, como o menor nível de colesterol total, ácido úrico e microalbuminúria, menores riscos de nascimento prematuro e do desenvolvimento de anomalias congênitas, auxiliou na glicemia pós-prandial, menor ganho de peso materno e evitou a hipoglicemia materna e neonatal. A eficácia geral é comprovada, entretanto ainda é um tema que carece de mais estudos, pois o mesmo também apresenta resultados negativos e pode ocasionar em complicações maternas e fetais, visto que a metformina é uma medicação que atravessa a placenta, o que pode levar a danos no feto.

**Palavras-chave:** Gestação; Diabetes; Metformina.

### Abstract

Gestational Diabetes Mellitus is a pathology related to increased insulin resistance and glucose intolerance, with changes in blood glucose detected for the first time during the gestational period. Faced with these situations, several therapies are considered, insulin being considered the gold standard, but with recognition of new options involving oral drugs, such as metformin. The objective was to discuss the effectiveness of the use of metformin against gestational diabetes. This is an integrative literature review, through a search in the MEDLINE, LILACS databases, via the VHL and SciELO, using the Health Sciences Descriptors: Pregnancy, Diabetes and Metformin, in association with the Boolean operator “AND”. A total of 16 studies were reached to compose the review. The use of metformin generated positive results, such as lower total cholesterol, uric acid and microalbuminuria, lower risks of premature birth and the development of congenital anomalies, helped with postprandial blood glucose, lower maternal weight gain and avoided maternal hypoglycemia. and neonatal. The general effectiveness is proven, however it is still a topic that needs further studies, as it also presents negative results and can lead to maternal and fetal complications, since metformin is a medication that crosses the placenta, which can lead to fetal harm.

**Keywords:** Gestation; Diabetes; Metformin.

### Resumen

La Diabetes Mellitus Gestacional es una patología relacionada con el aumento de la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, detectándose cambios en la glucemia por primera vez durante el período gestacional. Ante estas situaciones, se plantean diversas terapias, siendo la insulina considerada el estándar de oro, pero con el

reconocimiento de nuevas opciones que involucran fármacos orales, como la metformina. El objetivo fue discutir la efectividad del uso de metformina contra la diabetes gestacional. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, a través de una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, LILACS, vía BVS y SciELO, utilizando los Descriptores de Ciencias de la Salud: Embarazo, Diabetes y Metformina, en asociación con el operador booleano “AND”. Se llegó a un total de 16 estudios para componer la revisión. El uso de metformina generó resultados positivos, como menor colesterol total, ácido úrico y microalbuminuria, menores riesgos de parto prematuro y el desarrollo de anomalías congénitas, ayudó con la glucemia posprandial, menor ganancia de peso materna y evitó la hipoglucemia materna y neonatal. La efectividad general está comprobada, sin embargo, aún es un tema que necesita más estudios, ya que también presenta resultados negativos y puede conducir a complicaciones maternas y fetales, ya que la metformina es un medicamento que atraviesa la placenta, lo que puede provocar daño fetal.

**Palabras clave:** Gestación; Diabetes; Metformina.

## 1. Introdução

A gravidez é um processo que envolve muitas adaptações e complexidades que podem gerar o desencadeamento de doenças. Uma das complexidades mais comumente apresentada entre as mulheres é o aumento da glicemia durante o período gestacional, podendo gerar o surgimento de diversas patologias relacionadas, como a diabetes gestacional (Leal, Silva & Oliveira, 2022).

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma patologia relacionada com o aumento da resistência à insulina e uma intolerância a glicose, com alterações na glicemia detectada pela primeira vez durante o período gestacional, diagnóstica através de uma triagem inicial, seguida de confirmação com testes: glicemia de jejum ou pós-prandial, hemoglobina glicada e o teste oral de tolerância à glicose, esses testes devem ser refeitos durante toda a gestação para confirmação diagnóstica e/ou acompanhamento de evolução do quadro de saúde (Silva et al., 2021).

Esse tipo de Diabetes apresenta uma incidência de mais de 7% no Brasil, sendo então, considerada como uma grande problemática para a saúde pública, principalmente por ser uma situação que classifica a gestação como de alto risco, fator esse que carece de maiores cuidados e acompanhamento completo (Junqueira et al., 2021).

Esse fator é considerado problemático ao compreender que a DMG pode ocasionar em diversas complicações maternas e fetais, como hipertensão arterial, infecções do trato urinário, trabalho de parto prematuro e conseqüentemente prematuridade, hipoglicemia materna e fetal, macrossomia fetal ou peso inadequado ao nascer, síndrome do desconforto respiratório, malformações congênitas, aumento da bilirrubina fetal, risco de rotura prematura das membras, aumento do número de partos por cesárea, além do risco de ocasionar no óbito do feto, o que configura a DMG como uma gravidez de risco (Junqueira et al., 2021; Laginestra et al., 2020).

Devido a isso, são prescritas diversas abordagens e terapêuticas com o intuito de evitar tais complicações. Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), dentre os tratamentos disponíveis, cita-se os não farmacológicos, envolvendo terapias nutricionais e mudanças adequadas no estilo de vida; e os farmacológicos, incluindo a insulina e os medicamentos orais. Considera-se que a prescrição mais comumente utilizada é a insulinoterapia, sendo o agente de primeira linha.

Todavia, apesar da insulina ser extremamente benéfica para as gestantes e ser padrão ouro para o tratamento, ela apresenta alguns fatores negativos durante a sua utilização, como um maior custo, dificuldade da aceitação das mulheres, necessidade de um certo conhecimento para aplicação, maior dor e irritação, possibilidade de desenvolver lipodistrofia e outras complicações (Fernandes & Bezerra, 2020).

A existência desses fatores negativos levou a prescrições de uma segunda opção terapêutica, os medicamentos orais: Metformina e Glibenclamida. “Considerando que os dados referentes à glibenclamida mostraram tendência a inferioridade em parâmetros de eficácia e segurança quando comparados aos da insulina e da metformina” (Organização Pan-Americana da Saúde,

2019, p. 42), a metformina começou a ganhar destaque como opção de tratamento para as gestantes (Caldas et al., 2021).

A metformina é um medicamento que busca controlar os índices de glicose na corrente sanguínea, evitando a hiperglicemia, através da redução da resistência a insulina. Ela vem ganhando destaque como prescrição para os casos de DMG, entretanto ainda existe muitos debates sobre a sua eficiência, quando comparada com a insulina, evidenciando a necessidade do desenvolvimento de pesquisas que abordem os pontos positivos e negativos do uso da metformina frente a situações de diabetes em gestantes (Organização Pan-Americana da Saúde, 2019).

O presente trabalho objetivou discorrer sobre a eficácia do uso da metformina frente a diabetes gestacional.

## 2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Esse tipo de metodologia é aplicada através da execução de etapas, iniciando com a definição do tema, questão norteadora e objetivo geral, seguido pela escolha dos critérios a serem utilizados no momento da busca e seleção dos documentos publicados, para assim, conseguir realizar o agrupamento dos documentos e análise dos resultados, e então, a finalização da revisão (Ercole et al., 2014).

Considerando a temática abordada, chegou-se à definição da seguinte questão norteadora para seguimento da revisão: “Qual a eficácia da utilização da metformina por mulheres com diabetes gestacional?”. Esse problema da pesquisa foi definido através da estratégia PICO, descrita por Santos et al., (2007), entende-se que (P) população: mulheres com diabetes gestacional; (I) intervenção: evidenciar sobre a eficácia da metformina; (CO) contexto: refere-se as evidências científicas identificadas sobre a efetividade do uso da metformina na diabetes gestacional.

Para o desenvolvimento do trabalho, a pesquisa foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para a busca nas bases referidas, utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Gestação”, “Diabetes” e “Metformina”, em associação ao operador booleano “AND”.

Para a seleção dos estudos, estabeleceu-se alguns critérios de inclusão a serem considerados no momento da busca, leitura e escolha dos documentos que iriam compor os resultados: pesquisas que estivessem disponíveis integralmente, publicadas entre os anos 2017 a 2022, na língua portuguesa, inglesa ou espanhola e que respondessem à questão norteadora.

Já em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos os estudos pagos, resumos simples ou expandidos publicados em anais de eventos, trabalhos incompletos ou inconclusivos, que estivessem duplicados em diferentes bases de dados, outras pesquisas de revisão e documentos que não abordassem a temática central.

## 3. Resultados e Discussão

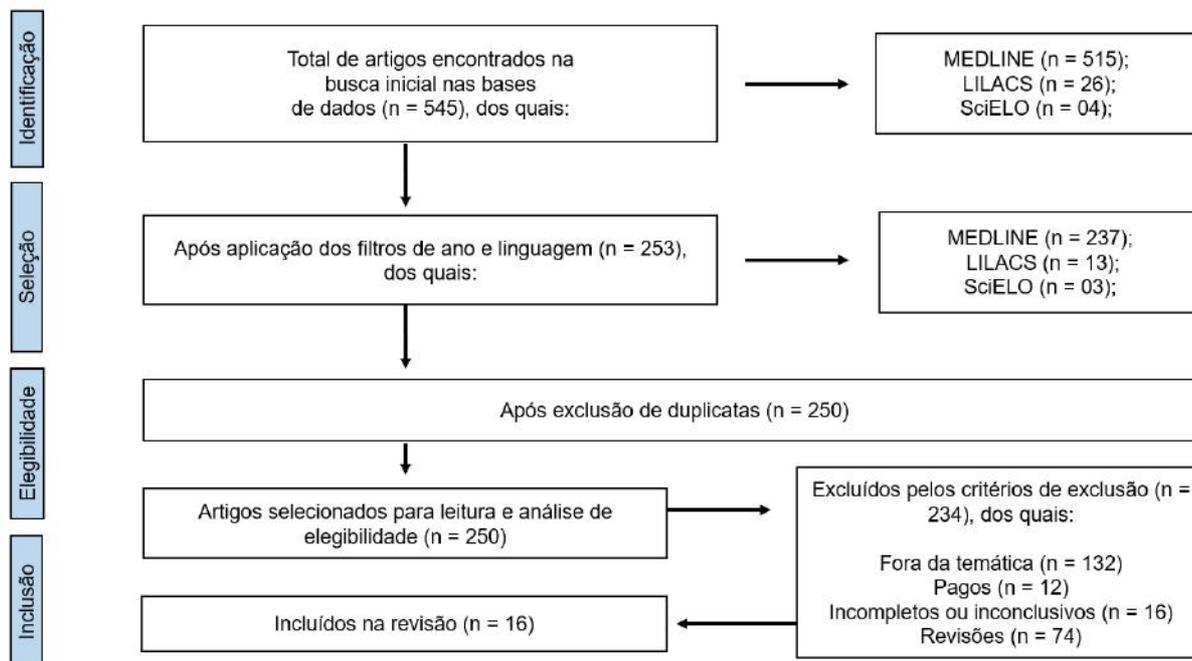
A busca inicial dos descritores nas bases de dados descritas, obteve-se a quantidade de 545 documentos. Após aplicação dos filtros de ano de publicação e linguagem, baseados nos critérios previamente selecionados, chegou-se a 253 documentos.

A partir disso, ocorreu a partir da leitura inicial dos títulos e resumos, e quando necessário, a leitura completa dos documentos, excluindo 3 por estarem repetidos em mais de uma base de dados, 132 documentos por não responderem à questão norteadora, 12 por serem pagos, 16 por estarem incompletos ou serem inconclusivos e 74 por serem revisões, restando 16 estudos para compor a revisão.

Todo esse processo de busca está exemplificado através de um fluxograma (Figura 1), para melhor visualização e entendimento. Esse fluxograma foi baseado no protocolo PRISMA, que apesar de ter sido desenvolvido para revisões sistemática, também é possível adaptá-lo para as revisões integrativas, com o objetivo de descrever a seleção dos estudos que irão compor o

trabalho (Galvão et al., 2015).

**Figura 1** – Fluxograma do processo de busca e seleção, 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

Esses 16 estudos foram organizados em um quadro (Quadro 1), incluindo número do achado, autor(es), ano de publicação, língua que o trabalho foi publicado, objetivo e principais resultados.

**Quadro 1** – Estudos selecionados, 2022.

Nº	AUTOR(ES) E ANO	LÍNGUA	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
01	BRAND <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Investigar se a exposição materna à metformina na gravidez está associada ao aumento do risco de resultados adversos a longo e curto.	Em mulheres que faziam uso da metformina, isolada ou combinada com a insulina, não se observou eventos de Hipertensão ou Síndrome dos Ovários Policísticos, mas apresentaram risco aumentado para bebês pequenos para a idade gestacional.
02	CHAVES <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Estudar se o tratamento combinado estava associado a melhores resultados obstétricos ou neonatais em comparação com a insulina isolada.	Comparando a utilização de insulina vs insulina associada com metformina, as gestantes que fizeram uso da associação tiveram mais complicações obstétricas e maior ganho de peso.
03	HERRERA <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Estimar a taxa de falha da metformina em mulheres com diabetes gestacional.	Apesar de iniciar a metformina desde o início da gestação de mulheres com diabetes gestacional, ainda existiu uma taxa de falha 15%, resultando em níveis médios de glicose.
04	HUFNAGEL <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Analisar a eficácia da metformina como redutor da glicose, considerando seus efeitos sobre a saúde materna e fetal.	A metformina mostrou eficácia na melhora da tolerância a glicose, reduziu o peso e restaurou a função da artéria uterina, entretanto, seu uso pode trazer complicações para o feto, principalmente no crescimento.

05	HUHTALA <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Estudar os efeitos do tratamento com metformina em comparação com insulina ou dieta no metaboloma sérico do cordão umbilical.	O tratamento com metformina gerou no aumento dos níveis de triglicerídeos nas gestantes e do aumento da alanina séria do cordão umbilical. O colesterol HDL sérico do cordão umbilical tem relação com o crescimento do feto.
06	HUHTALA <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Estudar se as incidências de longo prazo de diabetes tipo 2, pré-diabetes e síndrome metabólica diferiam entre mulheres que foram tratadas com metformina ou insulina.	Ao comparar a utilização e eficácia da insulina e da metformina, percebeu-se que não foi percebido nenhuma diferença de resultados, as duas terapêuticas apresentam efeitos semelhantes.
07	JIAO <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Investigar os efeitos combinados do cloridrato de metformina e insulina durante o diabetes mellitus gestacional.	A inclusão da metformina em tratamentos com insulina promove a diminuição dos níveis de colesterol total, ácido úrico e microalbuminúria, além de menor incidência em hipertensão e parto prematuro, porém maior nível de bilirrubina.
08	MAN <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Desenvolver um modelo de previsão de risco especificamente para mulheres com DMG anterior.	Ao comparar a metformina com um placebo, ela demonstrou ser mais eficaz do que nenhum tratamento. Seu uso diminuiu de 37,4% para 20% no desenvolvimento de diabetes em gestações futuras.
09	MOLINA-VEGA <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Elucidar as diferenças na composição e função da microbiota intestinal em mulheres com DMG tratadas com metformina em comparação com aquelas tratadas com insulina.	O uso da metformina promoveu uma eficácia de menor glicemia pós-prandial e menor aumento do peso e do IMC das gestantes, porém aumentou o número de proteobactérias e enterobactérias, afetando a microbiota intestinal.
10	PAZZAGLI <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Determinar a associação entre o uso de metformina e CS e parto de um bebê grande para a idade gestacional (GIG) comparado ao uso de insulina para DMG.	O número de prescrição da metformina aumentou de 2,5% em 2012 para 30% em 2016. Não existiu evidências que a metformina aumentasse o número de cesáreas, mas quando associada a insulina, as mulheres tiveram maior probabilidade do parto cesáreo.
11	PICON-CÉSAR <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Testar se a metformina poderia alcançar o mesmo controle glicêmico da insulina e resultados obstétricos e perinatais semelhantes, com um bom perfil de segurança, em mulheres com diabetes gestacional.	A utilização da metformina mostrou melhores efetividades em: hipoglicemia materna, glicemia pós-prandial e ganho de peso, quando comparado com a insulina. Além de ter uma baixa taxa de falha.
12	RAMALHO <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Avaliar o impacto do uso crescente de metformina nas taxas de cesárea e grandes para a idade gestacional, quando comparadas à insulina.	A metformina e a insulina isoladamente não foram associadas a maiores números de cesáreas, mas esses valores aumentaram quando as medicações foram utilizadas em associação.
13	SCHOONEJANS <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Investigar o efeito da intervenção materna com metformina durante a gravidez obesa com intolerância à glicose no tecido adiposo branco gonadal (TAB).	A metformina ocasionou na diminuição da massa gorda das que estavam obesas. A obesidade gerou diminuição do tamanho dos fetos e essa redução não foi evitada pela medicação.
14	TEW <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Avaliar o impacto da metformina preemptiva sobre o nível de hemoglobina glicosilada às 36 semanas de gravidez em mulheres com diabetes mellitus gestacional controlada por mudança de dieta.	Ao comparar a utilização da metformina com placebo, verificou-se que a medicação não impediu o aumento da hemoglobina glicosilada e ainda gerou ao feto um menor peso ao nascer.
15	VENKATEASH <i>et al.</i> , 2022.	Inglês	Definir padrões de prescrição e fatores associados à escolha da farmacoterapia para diabetes mellitus gestacional (DMG), nomeadamente metformina, gliburida e insulina, durante um período de evolução das orientações profissionais.	Entre 2015 e 2018, o uso de metformina aumentou consideravelmente na diabetes gestacional, sendo cada vez mais provável de ser prescrita para as gestantes, entretanto sua eficácia e segurança segue sendo relativa, quando comparada com a insulina.

16	YU <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Avaliar a eficiência comparativa e segurança do uso de gliburida, metformina e insulina no diabetes mellitus gestacional (DMG).	Os principais resultados evidenciados com o uso da metformina na diabetes gestacional foram: redução da glicemia pós-prandial, teve melhores efeitos na hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia, mas piores em baixo peso ao nascer e ganho de peso materno.
----	--------------------------	--------	---	--

Fonte: Autoria própria (2022).

Ao analisar os resultados, evidencia-se que 100% dos estudos foram publicados na língua inglesa, isso gera uma certa limitação e apresenta uma ausência de documentos em português, que pode ser resultante da falta de estímulos ou podendo significar que a metformina é uma opção mais comumente utilizada fora do país, que no Brasil ainda não é vista como uma opção 100% validada. Desses, também 100% estavam presentes na mesma base de dados, a MEDLINE.

Verificou ainda que, dos 16 documentos, 8 (50%) foram publicados no ano de 2022, 7 (43,75%) em 2021 e 1 (6,25%) em 2020. Esses resultados podem significar que a temática vem tornando-se cada mais debatida dentro do mundo científico.

Pesquisando sobre a temática abordada, percebeu-se que do final do ano de 2015 até o ano de 2018, a prescrição da metformina como tratamento da DMG aumentou consideravelmente, tornando-se cada vez mais considerada por profissionais médicos, apesar disso, ao comparar sua eficácia e segurança com a insulino terapia, que é o tratamento padrão ouro, ainda existem muitas dúvidas (Venkatesh *et al.*, 2022). Esse aumento de prescrição, que em 2016 foi maior do que 27%, possui relação com as restrições que existem no uso da insulina, como os custos elevados e as dificuldades apresentadas no momento da aplicação (Pazzagli *et al.*, 2020).

“Em resumo, a terapia com insulina é eficaz na redução da macrosomia em algumas mulheres; no entanto, atualmente não está claro se a insulina reduz o risco de hipoglicemia neonatal”, gerando a necessidade de buscar, estudar, desenvolver e incluir novos tratamentos que complementem ou se igualem aos resultados da insulina, sem trazer riscos para a mulher ou o feto (Bastian *et al.*, 2022, p. 454).

Mesmo com o aumento da prescrição, existem controvérsias sobre o seu uso, visto que é uma terapêutica que não é recomendada pela Anvisa, constando em sua bula a metformina na gestação recebe uma categorização de B, significando que não há trabalhos controlados em gestantes, apenas que os animais que participaram da pesquisa não tiveram nenhum tipo de risco fetal ou efeitos teratogênicos. Em discordância, a Sociedade Brasileira de Diabetes reconhece a metformina como uma opção de terapia na diabetes gestacional, entretanto que a mesma pode vir a falhar, sendo necessário novos estudos que abordem a sua eficácia (Moreira *et al.*, 2020 & Zajdenverg *et al.*, 2022).

Ao buscar tal eficácia, Huhtala *et al.* (2022) afirmou que comparando as duas terapêuticas, não se verificou efeitos diferentes, nas duas ocorreram melhora nas medidas antropométricas e na resistência à insulina.

Identificou-se que a inclusão da metformina em tratamentos com insulina, fazendo a associação ou utilizando a metformina isoladamente, gerou resultados positivos: menor nível de colesterol total, ácido úrico e microalbuminúria, menores riscos de nascimento prematuro e do desenvolvimento de anomalias congênitas (Brand *et al.*, 2022; Jiao *et al.*, 2022), auxiliou na glicemia pós-prandial, menor ganho de peso materno e evitou a hipoglicemia materna e neonatal (Molina-Veja *et al.*, 2022; Picón-César *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2021), sendo assim, a associação foi considerada como uma combinação com efeito significativo.

Baseado em Calixto (2017, p. 54):

A metformina é segura na gravidez para a mãe e tem segurança comprovada intraútero para o feto e no bebê até dois anos de vida. Não há relatos de alterações na prole após este período de vida. A metformina tem se mostrado igualmente eficaz à insulina no controle glicêmico durante a gestação. Este hipoglicemiante oral não precisa mostrar-se melhor que a insulina. Ao apresentar maior segurança e maior satisfação da paciente no uso, maior facilidade de transporte e

armazenamento e poder reduzir custos com internações hospitalares, a metformina ganha força como escolha a ser fortemente considerada nos serviços de assistência à gestante diabética, inclusive buscando o papel como primeira escolha.

Em contraposição a esses resultados, também são apresentados pontos negativos e malefícios dessa associação ou da seu uso isolado: maiores níveis de bilirrubina (Jiao et al., 2022), ganho de peso materno (Chaves et al., 2021 & Yu et al., 2021), aumento do número de triglicérides, aumento da alanina sérica (Huhtala et al., 2021) e maiores taxas de parto cesáreo, considerando que separadamente as medicações não desempenharam associação ao aumento do número de cesárias em mulheres com DMG, mas quando associadas, a probabilidade cresceu de forma considerável (Pazzagli et al., 2020; Ramalho et al., 2022).

O estudo realizado por Chaves et al. (2021, p. 618) reafirma essas informações, descrevendo que: “A metformina pode estar associada a melhores resultados em comparação com outras drogas, mas quando adicionada à insulina esse efeito parece desaparecer”. Essa condição pode ser explicada pela resistência exacerbada à insulina, não sendo suficiente apenas um tipo de tratamento para corrigir os índices de glicemia.

Já analisando a comparação do uso da metformina e de um placebo, Man et al. (2020) refere que em relação ao placebo, a metformina é mais eficaz que não utilizar nenhum tratamento. Verificando ainda, que durante essa comparação com placebo, a metformina não impediu o aumento da hemoglobina glicosilada (Tew et al., 2022).

Buscando resultados da utilização isolada da metformina, observou-se uma menor incidência de Hipertensão Arterial na gestação ou de Síndrome dos Ovários Policísticos (Brand et al., 2022; Jiao et al., 2022), diminuição da massa gorda em mulheres obesas, melhora da tolerância a glicose e auxilia na restauração da função da artéria uterina (Schoonejans et al., 2021).

Além de que, a pesquisa desenvolvida por Man et al. (2020) discorre que mulheres que fizeram uso de metformina, diminuíram em torno de 17% a possibilidade de desenvolver novamente diabetes em gestações futuras. Ou seja, é uma prática terapêutica proveitosa para a saúde da mulher, pois pode se estender e beneficiar o tratamento para outras patologias.

Em relação à taxa de falha, mesmo dando início a medicação desde a descoberta da gestação e do diagnóstico prévio, a taxa de falha segue sendo de 15% (Herera et al., 2021), o que pode ser considerado como uma baixa taxa geral de falha da metformina (Picón-César et al., 2021).

Já Chaves et al. (2021) refere dados contrários aos autores anteriores, de que o uso da metformina em gestantes com altos valores de glicemia em jejum, gerava um maior risco de falhar. Afirmando que quase 80% das pacientes tiveram que posteriormente incluir a insulina no tratamento para conseguir obter resultados glicêmicos satisfatórios.

É importante destacar as principais problemáticas quando se investiga a sua eficácia, principalmente pela razão de que a metformina possui quase 5% de maior probabilidade de gerar complicações obstétricas, quando comparada com a insulina (Chaves et al., 2021).

A primeira problemática do seu uso tem conexão com os efeitos adversos da própria medicação, visto que a metformina atua no intestino, modificando a flora intestinal e podendo ocasionar efeitos gastrointestinais na gestante. Molina-Vega et al. (2022) confirma essa informação, ao aborda em seu estudo que as mulheres que fizeram uso do fármaco, apresentaram uma elevação na quantidade de proteobactérias e enterobactérias, que estão relacionadas com a microbiota intestinal.

Outro elemento a ser considerado no momento da decisão de qual seria a melhor prescrição, é o fato de que a metformina atravessa a placenta, o que gera maior possibilidade de desencadear problemas para o feto, principalmente ao considerar que o colesterol HDL sérico do cordão umbilical tem relação direta com o tamanho e desenvolvimento fetal, isso significa que a metformina pode causar complicações no crescimento do bebê (Huhtala et al., 2021).

Esse mesmo resultado também foi evidenciado nos estudos de Ramalho et al. (2022), Brand et al. (2022), Hufnagel et al. (2022), Tew et al. (2022) e Yu et al. (2021), ou seja, foi o resultado mais prevalente dentre os estudos selecionados, sendo

citado por 37,5% dos documentos.

#### 4. Considerações Finais

Verificou-se que a metformina apresenta uma boa eficácia, com resultados positivos no controle glicêmico frente a casos de diabetes mellitus gestacional, prevenindo complicações que estão atreladas a patologia. Observou-se ainda que incluir a prescrição da metformina em tratamentos de insulino terapia, gera melhor eficiência no controle da diabetes, intensificando a terapêutica.

A eficácia geral é comprovada, entretanto ainda é um tema que carece de mais estudos, pois o mesmo também apresenta resultados negativos e pode ocasionar em complicações maternas e fetais, visto que a metformina é uma medicação que atravessa a placenta, o que pode levar a danos no feto.

Dentre as complicações relacionadas a metformina, apresentou-se com maior prevalência entre os estudos, fetos com problemas de crescimento e desenvolvimento, sendo pequenos para a idade gestacional. Todos esses fatores remetem que a metformina é uma opção terapêutica viável que vem crescendo dentro das prescrições, porém que ainda requer mais estudos que abordem a sua qualidade e segurança geral.

Como recomendações de trabalhos futuros, cita-se o estudo de outras medicações frente a Diabetes Gestacional, e posteriormente, uma pesquisa comparativa entre todas as outras opções de drogas disponíveis e qual entre elas, foi considerada a com maiores resultados e eficácia frente a Diabetes Gestacional.

#### Referências

- Bastian, B., Smithers, L. G., Davis, W., Pape, A., & Francois, M. E. (2022). Metformin: A promising option for the management of gestational diabetes mellitus—Exploring the benefits, challenges and clinical needs in the current management of gestational diabetes mellitus. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 62(3), 453-456.
- Brand, K. M., Saarelainen, L., Sonajalg, J., Boutmy, E., Foch, C., Väärasmäki, M., & CLUE Study Group. (2022). Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 10(1), 1-14.
- Caldas, G. R. F., dos Santos, M. G., Areia, P. S., Rocha, S. A., Costa, E. N. F., Branco, F. M., & Luz, D. C. R. P. (2021). Por que amamentar?: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(4), 1-11.
- Calixto, A. C. (2017). *Metformina na Gestação: Reflexão à Luz da Literatura e seu Uso no Hospital das Clínicas da UFMG*. 61f. Dissertação (Mestrado em Perinatologia) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
- Chaves, C., Cunha, F., Martinho, M., Garrido, S., Silva-Vieira, M., Estevinho, C., & Almeida, M. (2021). Metformin combined with insulin in women with gestational diabetes mellitus: A propensity score-matched study. *Acta Diabetologica*, 58, 615-621.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 09-11.
- Fernandes, C. N., & Bezerra, M. M. M. (2020). O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento/The Management of Diabetes Mellitus: Cause And Treatment. *ID on line. Revista de psicologia*, 14(49), 127-139.
- Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 24, 335-342.
- Herrera, K. M., Ou, J. P., Persad, M. D., Bernasko, J., Garretto, D., & Garry, D. (2021). Risk of metformin failure in the treatment of women with gestational diabetes. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(9), 1084-1088.
- Hufnagel, A., Fernandez-Twinn, D. S., Blackmore, H. L., Ashmore, T. J., Heaton, R. A., Jenkins, B., & Ozanne, S. E. (2022). Maternal but not fetoplacental health can be improved by metformin in a murine diet-induced model of maternal obesity and glucose intolerance. *The Journal of physiology*, 600(4), 903-919.
- Huhtala, M. S., Rönnemaa, T., Pellonperä, O., & Terti, K. (2021). Cord serum metabolome and birth weight in patients with gestational diabetes treated with metformin, insulin, or diet alone. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 9(1), 1-9.
- Huhtala, M., Nikkinen, H., Paavilainen, E., Niinikoski, H., Väärasmäki, M., Loo, B. M., & Terti, K. (2022). Comparison of glucose metabolism and anthropometry in women with previous gestational diabetes treated with metformin vs. insulin: 9-year follow-up of two randomized trials. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(5), 514-523.

- Jiao, Y., Qiao, Z., Han, R., Du, J., Zhang, J., & Zhang, S. (2022). Effects of metformin and insulin on gestational diabetes mellitus: A dual drugs therapy approach. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(1), 161-64.
- Junqueira, J. M. O., Nascimento, S., Marques, S. R., & Fontes, J. F. (2021). Diabetes mellitus gestacional e suas complicações—Artigo de revisão Gestational diabetes mellitus and its complications—Review article. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 116574-116589.
- Laginestra, A. J. C., de Souza, D. F., da Rocha Oliveira, E., da Rosa Morelli, F. M., Jardim, M. B., & de Carvalho, L. L. (2020). Diabetes mellitus gestacional e complicações fetais e neonatais. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2(3), 40-47.
- Leal, A. C. S., Silva, L. B. V. & Oliveira, P. S. D. (2022). Conhecimentos de gestantes sobre diabetes gestacional. *Bionorte*, 11(1), 190-198.
- Molina-Vega, M., Picon-Cesar, M. J., Gutierrez-Repiso, C., Fernandez-Valero, A., Lima-Rubio, F., Gonzalez-Romero, S., & Tinahones, F. J. (2022). Metformin action over gut microbiota is related to weight and glycemic control in gestational diabetes mellitus: a randomized trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145(112465), 1-9.
- Moreira, N. A., Rezende, C. O., Pereira, N. S., & Neto, E. E. M. (2020). O uso de metformina no controle do Diabetes Gestacional. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(3), 5959-5962.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. (2019). Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 57 p.
- Pazzagli, L., Abdi, L., Kieler, H., & Cesta, C. E. (2020). Metformin versus insulin use for treatment of gestational diabetes and delivery by caesarean section: A nationwide Swedish cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 254, 271-276.
- Picón-César, M. J., Molina-Vega, M., Suárez-Arana, M., González-Mesa, E., Sola-Moyano, A. P., Roldan-López, R., ... & González-Romero, S. (2021). 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*, 225(5), 517-527.
- Ramalho, D., Correia, S., Realista, R., Rocha, G., Alves, H., Almeida, L., ... & Diabetes and Pregnancy Study Group of the Portuguese Society of Diabetology. (2022). Impact of pharmacological treatment of gestational diabetes on the mode of delivery and birth weight: a nationwide population-based study on a subset of singleton pregnant Portuguese women. *Acta Diabetologica*, 59(10), 1361-1368.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15, 508-511.
- Schoonejans, J. M., Blackmore, H. L., Ashmore, T. J., Aiken, C. E., Fernandez-Twinn, D. S., & Ozanne, S. E. (2021). Maternal metformin intervention during obese glucose-intolerant pregnancy affects adiposity in young adult mouse offspring in a sex-specific manner. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 81-94.
- Silva, A. L. A. da et al. (2021). Diabetes Mellitus Gestacional com ênfase nas Gestantes de Alto Risco. *Revista de psicologia*, 15(58), 278-291.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2019). Diretrizes 2019-2020. Clannad Editora Científica.
- Tew, M. P., Tan, P. C., Saaid, R., Hong, J. G., & Omar, S. Z. (2022). Metformin in gestational diabetes mellitus: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 156(3), 508-515.
- Venkatesh, K. K., Chiang, C. W., Castillo, W. C., Battarbee, A. N., Donneyong, M., Harper, L. M., & Landon, M. B. (2022). Changing patterns in medication prescription for gestational diabetes during a time of guideline change in the USA: a cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(3), 473-483.
- Yu, D. Q., Xu, G. X., Teng, X. Y., Xu, J. W., Tang, L. F., Feng, C., & Wang, L. Q. (2021). Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 1-15.
- Zajdenverg, Lenita. *Tratamento farmacológico do diabetes na gestação*. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.