



**FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CAMPUS MOSSORÓ- RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ELLYS CRISTINE ELEONOR PEREIRA TORRES

**UTILIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE METFORMINA NO DIABETES
GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MOSSORÓ/RN

2019

ELLYS CRISTINE ELEONOR PEREIRA TORRES

UTILIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Rosueti Diógenes de Oliveira Filho

MOSSORÓ/RN

2019

T693u Torres, Ellys Cristine Eleonor Pereira.
Utilização do Cloridrato de Metformina no diabetes gestacional: uma revisão sistemática / Ellys Cristine Eleonor Pereira Torres. – Mossoró, 2019.
32f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Rosueti Diógenes de Oliveira Filho.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança de Mossoró.

1. Diabetes gestacional. 2. Metformina. 3. Gestantes. 4. Revisão sistemática. I. Oliveira Filho, Rosueti Diógenes de. II. Título.

CDU: 616.252.349.7:618.2

ELLYS CRISTINE ELEONOR PEREIRA TORRES

UTILIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado pela discente Ellys Cristine Elenor Pereira Torres do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de _____ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rosuete Diógenes de Oliveira Filho
Faculdade Nova Esperança de Mossoró (Facene/RN)
Orientador

Profa. Me. Ingrid de Queiroz Fernandes
Faculdade Nova Esperança de Mossoró (Facene/RN)
(Membro I)

Profa. Esp. Jéssica Costa de Oliveira
Faculdade Nova Esperança de Mossoró (Facene/RN)
(Membro II)

A Deus.

À minha mãe Lourdes e aos meus irmãos.

Às minhas filhas, Mariane e Rebeca.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e forças pra superar as dificuldades.

Ao meu orientador professor Rosueti Diógenes, pelo empenho, dedicação, apoio e confiança à elaboração desse trabalho.

A professora Raiza Nara que me acolheu de início como aluna, ajudando-me muito na primeira etapa do TCC.

A todos os professores, que foram de suma importância na minha formação acadêmica.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Às minhas filhas, por serem minha maior força e por sempre entenderem minha ausência.

Aos meus irmãos e sobrinhos, por sempre acreditarem e me incentivarem.

A todos os meus amigos e colegas que sempre me incentivaram e acreditaram no meu sonho.

RESUMO

O Diabetes Mellitus Gestacional é uma condição caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue, que pode ser iniciada ou diagnosticada durante a gestação. Esse processo ocorre devido à produção de altos níveis de hormônios, pela placenta, sendo a maioria prejudicial à ação da insulina nas células, aumentando o nível de açúcar no sangue, podendo afetar o crescimento e o bem-estar do feto. O Cloridrato de Metformina é um hipoglicemiante oral usado no tratamento do Diabetes Mellitus, sendo um medicamento classificado como categoria “B”, pois não apresenta riscos nem para a gestante e nem para o feto, com boa biodisponibilidade oral, segurança e efetividade, distribuído gratuitamente pelo programa farmácia popular do governo federal. O presente trabalho teve como objetivo a elaboração de uma revisão sistemática sobre o uso do cloridrato de metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. As buscas foram realizadas nas bases de dados SciElo e Google Acadêmico. Foram encontrados 763 artigos na pesquisa inicial e após as análises das fases pré-analíticas, apenas 6 foram selecionados, uma vez que atendiam aos critérios de inclusão da revisão sistemática. Após a extração dos dados, fez-se uma relação entre o uso da metformina com as diversas formas de terapia utilizadas nos estudos e encontrou-se que a metformina é um fármaco bem aplicado como monoterapia chegando a 40% em um dos estudos analisados, sendo também bem aceito em terapia combinada com insulina em pacientes que possuem resistência à insulina, devido a metformina ser um fármaco de fácil acesso e de fácil posologia. Conclui-se então que a metformina é um fármaco seguro, eficaz, de baixo custo e de muita aceitação pelas gestantes que o usam no tratamento do diabetes mellitus gestacional.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional, Metformina, Gestantes, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Gestational Diabetes Mellitus is a condition characterized by increased blood glucose levels that can be started or diagnosed during pregnancy. This process occurs due to the production of high levels of hormones by the placenta, most of which is detrimental to the action of insulin in cells, increasing the level of sugar in the blood, which may affect fetal growth and well-being. Metformin Hydrochloride is an oral hypoglycemic agent used to treat Diabetes Mellitus and is classified as a “B” drug as it presents no risk to either the pregnant woman or the fetus, with good oral bioavailability, safety and effectiveness, distributed free of charge. by the federal government's popular pharmacy program. The present work aimed to develop a systematic review on the use of metformin hydrochloride in the treatment of gestational diabetes mellitus. Searches were performed on the SciELO and Google Scholar databases. A total of 763 articles were found in the initial research and after the analysis of the pre-analytical phases, only 6 were selected, since they met the inclusion criteria of the systematic review. After data extraction, a relationship was made between the use of metformin and the various forms of therapy used in the studies and it was found that metformin is a well-applied drug as monotherapy reaching 40% in one of the analyzed studies. It is also well accepted in insulin combination therapy in patients who have insulin resistance because metoformin is an easily accessible and easily dosed drug. It is concluded that metformin is a safe, effective, low cost drug and widely accepted by pregnant women who use it to treat gestational diabetes mellitus.

Keywords: Gestational Diabetes, Metformin, Pregnant women, Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura Química do Cloridrato de Metformina.....	20
Figura 2. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos.....	23
Figura 3. Comparação entre a insulino terapia x terapia oral com CM.....	25
Figura 4. Comparação entre a terapia farmacológica e terapia não farmacológica.....	26
Figura 5. Comparação entre a farmacoterapia com CM x farmacoterapia com CM + Insulina	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos artigos analisados na revisão sistemática sobre o uso de Metformina em Diabetes Gestacional.....	24
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CM	Cloridrato de Metformina
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MS	Ministério da Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
OMS	Organização Mundial de Saúde
SOP	Síndrome de Ovários Policísticos
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Diabetes Mellitus	15
3.2 Diabetes Mellitus Gestacional	16
3.3 Fatores de Risco.....	18
3.4 Complicações.....	18
3.5 Tratamento	18
3.6 Cloridrato de Metformina (CM)	19
4. METODOLOGIA.....	21
4.1 Pesquisa sistemática de literatura.....	21
4.2 Estratégia de busca e seleção de artigos	21
4.3 Critérios de inclusão e exclusão de estudos.....	21
4.4. Extração e análise dos dados.....	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, que acomete cerca de 382 milhões de pessoas no mundo. O DM é uma doença crônica, que tem sua etiologia relacionada ao mau funcionamento do pâncreas, decorrente de alterações associadas a síntese e liberação da insulina. Esse distúrbio se dá pela destruição das células β -pancreáticas podendo o caráter da doença ser autoimune ou ainda estar associada a problemas com os receptores de insulina, além da secreção insuficiente do hormônio, o que por sua vez, contribui para a instalação da doença (OLIVEIRA; MELO, PEREIRA, 2016).

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue, que pode ser iniciada ou diagnosticada durante a gestação. A etiologia da doença se dá pela produção de altos níveis de hormônios pela placenta, sendo a maioria prejudicial à ação da insulina nas células, aumentando o nível de açúcar no sangue, podendo afetar o crescimento e o bem-estar do feto (OLIVEIRA et al., 2019). Existem fatores que influenciam para uma maior incidência na ocorrência da gestante desenvolver o diabetes, dentre elas temos a idade superior a 25 anos, obesidade ou ganho excessivo de peso, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, crescimento fetal excessivo, excesso de líquido amniótico, hipertensão ou pré-eclâmpsia, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, macrossomia (LUCENA, 2007).

O tratamento do DMG tem por objetivo a redução da incidência de complicações, tanto maternas, quanto fetais, especialmente a macrossomia, a pré-eclâmpsia, a ocorrência de cesárea e a adiposidade neonatal. As principais condutas a serem tomadas são: dieta apropriada associada à atividade física, administração de medicamentos por via oral (hipoglicemiantes), ou insulina (AMARAL et al., 2015).

O Cloridrato de Metformina (CM), conhecido popularmente no Brasil com GLIFAGE®, teve sua comercialização pela primeira vez no ano de 1957. É um hipoglicemiante onde sua principal indicação terapêutica é o tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2 (DM2), podendo atuar como monoterapia ou como coadjuvante, levando em consideração o desequilíbrio da taxa de glicose do paciente. Ele age reduzindo tanto a absorção de glicose quanto a neoglicogênese hepática, como também aumenta a utilização de glicose periférica (SILVA; SOUZA; SILVA, 2013). Diferente de outros hipoglicemiantes orais, o CM é um fármaco de categoria B (não apresenta efeitos teratogênicos em animais) segundo a *US Food and Drug Administration* e embora não tenham sido relatados efeitos

fetais adversos com o seu uso, a metformina atravessa a placenta, porém não desencadeia um efeito teratogênico no feto (PEIXOTO; RAMALHO, 2016).

Sabe-se que são inúmeras as terapias para o controle da glicemia sanguínea, sejam elas dos pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), DM2 ou DMG, porém nem todos respondem a uma determinada terapia da forma desejada, principalmente se esse paciente for uma gestante. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a utilização do Cloridrato de Metformina no tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional por meio de uma revisão sistemática.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos com utilização de Cloridrato de Metformina para o tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma busca com base na literatura de artigos sobre o uso de Cloridrato de Metformina no tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional nos últimos cinco anos.
- Analisar através dos estudos selecionado a indicação de cloridrato de metformina para gestantes.
- Investigar a associação do cloridrato de metformina com outros hipoglicemiantes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Diabetes Mellitus

O pâncreas humano como um órgão anfícrino, possui duas funções distintas em nosso organismo, sendo uma delas endócrina, exercida por aglomerados de células denominadas ilhotas de *Langerhans*, que sintetizam hormônios como a insulina, e exócrina correspondendo a maior parte da massa pancreática, constituída basicamente por células acinares organizadas em forma de ácinos que sintetizam enzimas que ajudam na digestão (JUNIOR; CHAVES; FERNANDES, 2016).

A insulina, por sua vez, é um hormônio anabólico essencialmente produzido pelas células β -pancreáticas. Sua molécula é constituída por duas cadeias de polipeptídeos, denominadas A e B, unidas por duas pontes dissulfeto, com peso molecular de aproximadamente 5800 daltons exercendo a função de modular a entrada de glicose nas células. Sua liberação no organismo pode ser controlada por outros hormônios, pelo sistema nervoso central e por uma alimentação rica ou não em carboidratos, dentre outros componentes como aminoácidos e ácidos graxos (JUNIOR; CHAVES; FERNANDES, 2016).

Segundo Arsa et al. (2009), o DM é uma doença endócrina caracterizada por um grupo de desordens metabólicas incluindo elevada glicemia de jejum (hiperglicemia) e elevação das concentrações de glicose sanguínea pós-prandial, devido a uma menor sensibilidade insulínica nos tecidos alvo do acometido, reduzida secreção de insulina e também por resistência dos receptores de insulina.

O DM está associado a um elevado número de óbitos e um aumento no risco de desenvolvimento de problemas micro e macrovasculares, assim como neuropatias, podendo levar a cegueira, insuficiência renal, amputações de membros, o que gera gastos expressivos com a saúde, redução da capacidade do trabalho e expectativa de vida (GOÉS, VIERIA, JUNIOR, 2007).

Ademais, o DM pode ser dividido em diabetes tipo um (1) insulino dependente, que está presente em cerca de 5% a 10% dos casos registrados, e em tipo dois (2) não insulino-dependente, sendo a forma presente em 90% a 95% dos casos existentes, inclusive gestacional e secundário a outras patologias. Em quaisquer situações, o diabetes cursa com valores de glicemia superiores aos níveis considerados normais (100 mg/dL) de sangue, segundo a

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (ARSA et al. 2009; OLIVEIRA et al., 2016).

O Diabetes Mellitus Tipo 1 é o resultado da destruição de células β -pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Os principais marcadores imunológicos do comprometimento pancreático são os anticorpos anti-ilhota, anti-insulina e antidecarboxilase do ácido glutâmico. O DM1 ocorre habitualmente em crianças e adolescentes, entretanto pode manifestar-se também em adultos, geralmente de forma mais insidiosa. Pacientes com esse tipo de diabetes necessariamente dependem da administração exógena do hormônio insulina (SALES-PERES et al., 2016).

Enquanto o Diabetes Mellitus Tipo 2 é causado pela resistência à insulina, associada a obesidade, que ocorre quando a ingestão alimentar é maior que o gasto energético correspondente, sendo mais frequente em indivíduos com mais de 40 anos. O pâncreas secreta insulina normalmente, no entanto, excedentes de insulina e glicose no meio intersticial são altamente prejudiciais a integridade das células β -pancreáticas levando a destruição total ou parcial destas, o que acarreta a deficiência na produção de insulina e o indivíduo passa a ter a necessidade de tomar insulina e medicamentos para aumentar as concentrações hormonais (GUYTON; HALL, 2002).

Segundo Cotran et al. (1994) apud Lucena (2007) “A consequente deficiência de insulina é grave e, para sobreviver, o indivíduo com diabetes tipo I deve aplicar injeções regulares de insulina. No diabetes tipo 2 (diabetes não insulino-dependente), o pâncreas continua a produzir insulina, algumas vezes em níveis mais elevados do que o normal. No entanto, o organismo desenvolve uma resistência aos seus efeitos e o resultado é um déficit relativo à insulina”.

3.2 Diabetes Mellitus Gestacional

A gestação é um estado de hiperfunção pancreática, caracterizado por aumento da resistência periférica à insulina, parcialmente explicada pela presença dos hormônios diabetogênicos, entre eles: progesterona, cortisol, prolactina e lactogênio placentário. Na gestação, os níveis glicêmicos de jejum tendem a ser mais baixos e os valores pós-prandiais são elevados, havendo necessidade de maior produção/liberação de insulina (LUCENA, 2007). Nas gestantes em que não há incremento adequado na produção/liberação de insulina, diagnostica-se o diabetes mellitus gestacional (DMG), definido como qualquer grau de

intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento na gravidez, sendo necessária a administração da metformina como agente de controle (ABI-ABIB et.al., 2014).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2017; 2018), o Diabetes Mellitus Gestacional é caracterizado como uma alteração metabólica incidente, exclusivamente em gestantes, sendo que a prevalência da doença varia entre 3% a 13% nas grávidas. Segundo Dimenstein e Lira (2010), o DMG é qualquer diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto.

De acordo com Lucena (2007), alguns especialistas acham que o DMG pode ser uma etapa do diabetes tipo 2, devido algumas semelhanças clínicas existentes, como hiperglicemia, resistência à insulina pelas células β -pancreáticas, ganho de peso, acomete na maioria dos casos pessoas adultas, histórico familiar, nefropatia, retinopatia, neuropatia.

O Ministério da Saúde (MS) recomenda o rastreamento da doença a partir da primeira consulta de pré-natal com a solicitação de exames de rotina como glicemia de jejum, curva glicêmica e hemoglobina glicada. É importante o diagnóstico precoce da doença para que a gestante possa ser incluída em um plano de tratamento, evitando assim agravos e complicações tanto para mãe quanto ao bebê (MARUICHI, 2012).

Recomenda-se que a glicemia de jejum seja solicitada na primeira consulta pré-natal, em casos onde ela seja ≥ 126 mg/dL ou ficar entre os valores de ≥ 92 mg/dL e menor que 126mg/dL, confirma-se a patologia, porém se o valor for menor que 92 mg/dL deve ser solicitado novamente o exame de glicemia de jejum no segundo trimestre da gestação (SBD, 2017; 2018).

De acordo com os estudos de Queiros, Magalhães e Medina (2006) sugerem que seja realizado um rastreamento entre a 24^a e 28^a semana de gestação. Em caso negativo, deverá ser repetido após a 32^a semana. As gestantes que, porventura, apresentem risco elevado para a doença devem realizar a prova preferencialmente logo após a descoberta da gravidez. Se o resultado for negativo, elas seguem o mesmo critério para as demais gestantes.

Em todos os casos deve ser realizado o Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG), com 100g de glicose dispersa em uma solução aquosa, com um preparo de jejum entre 10 a 14 horas e a coleta deve ser realizada pela manhã, em repouso, após o resultado obtido faz-se a confirmação da DMG (QUEIROS; MAGALHÃES; MEDINA, 2006).

A SBD (2017; 2018) recomenda que a glicemia capilar seja monitorada entre 4 a 7 vezes por dia, pré e pós-prandiais, principalmente nas insulino dependentes. Após 2 semanas de dieta, se os níveis glicêmicos continuarem alterados, sendo em jejum um valor maior ou igual a 95 mg/dL e uma hora pós-prandial igual ou acima de 140 mg/dl, ou duas horas pós-prandiais encontra-se maior ou igual a 120 mg/dl, torna-se necessário iniciar o tratamento farmacológico.

3.3 Fatores de Risco

Os principais fatores de risco para o DMG são idade acima de 30 anos, baixa renda familiar, diagnóstico tardio, início tardio do acompanhamento pré-natal, sobrepeso ou obesidade, concentração de adiposidade abdominal, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão arterial ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de abortos de repetição, malformações fetais, morte fetal ou natimortos, macrossomia, ovários policísticos e baixa estatura (COSTA et al., 2015; MILECH et al., 2014; DETSCH et al., 2012).

3.4 Complicações

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (2013) afirma que o DMG pode provocar complicações tanto para a mãe quanto para o bebê, além de um provável desenvolvimento de DM2 no futuro, tornando-se necessário rastreios periódicos para investigação de DM2 pós-parto.

Outras complicações comuns do DMG incluem o nascimento de bebês com macrossomia/crescimento fetal exagerado, devido aos altos níveis glicêmicos, hiperbilirrubinemia, alto peso ao nascer e outros fatores (BASSO et al., 2007; SILVA et al., 2009; BLACK et al., 2013). Além de síndromes hipertensivas, principalmente pré-eclâmpsia, relacionada com a resistência à insulina e intolerância à glicose para as mulheres (RUDGE et al., 2005; NEGRATO et al., 2009).

3.5 Tratamento

Quando o DMG é diagnosticado, inicia-se o tratamento não farmacológico, que consiste em orientação alimentar e prática de atividade física, desde que respeitadas as contraindicações obstétricas. A orientação alimentar visa o controle metabólico e ganho

ponderal de peso, sendo permitido o ganho de 300 a 400 g por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez. O cálculo do valor calórico da dieta e do ganho de peso é feito com base no Índice de Massa Corporal (IMC) (MILECH et al., 2014).

O tratamento pode ser iniciado com uma orientação nutricional que consiste de uma dieta permitindo ganho adequado de peso de acordo com o estado nutricional da gestante. Deve ser acompanhado por atividades físicas, que podem ser iniciadas com caminhadas regulares, ou em casos de gestantes que já praticavam exercícios regularmente continuarem as atividades, entretanto, evitando exercícios físicos vigorosos e de alto impacto, quando a dieta e os exercícios não levam ao controle glicêmico adequado, é iniciado o tratamento farmacológico (QUEIROS, 2016).

As gestantes que após duas semanas com tratamento não farmacológico permanecerem com os níveis glicêmicos elevados, isto é, jejum $\geq 95\text{mg/d}$ e/ou após 1 hora $\geq 140\text{mg/dl}$ e/ou após 2 horas $\geq 120\text{mg/dl}$, devemos instituir o tratamento farmacológico (SDB 2017; 2018). A insulino terapia é utilizada quando as metas glicêmicas não são obtidas com as medidas não farmacológicas. A insulina é considerada o padrão-ouro para o tratamento da DMG, ela consegue normalizar os níveis glicêmicos e reduzir a incidência de complicações. A insulina praticamente não cruza a barreira hematoplacentária, não ocorrendo interação da droga com o feto que possa levar a complicações fetais, porém nem sempre as pacientes aderem ao tratamento como desejado, por isso se faz necessário o uso de hipoglicemiantes do tipo oral (HOFF, 2015).

3.6 Cloridrato de Metformina (CM)

O CM é um hipoglicemiante oral, conhecido quimicamente como monoclóridrato de 1,1-dimetilbiguanida. No início, o extrato ativo da *Galega officinalis* apresentou um excelente efeito terapêuticos ao reduzir os sinais e sintomas clássicos do DM descompensado, porém rico em guanidina (composto tóxico), tornava seu uso indevido para um tratamento diário. Em 1920, foram feitos estudos e a partir destes foram sintetizadas duas novas moléculas que deram origem ao Cloridrato de Metformina (Figura 1) na Alemanha (GIJS, 2010).

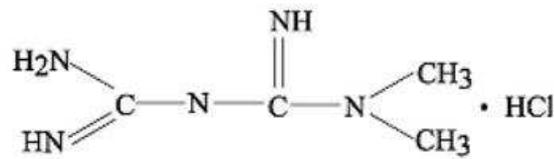


Figura 1. Estrutura Química do Cloridrato de Metformina. Fonte: USP (2005).

Consiste em um fármaco com administração por via oral, a absorção se dá no intestino delgado, sua distribuição acontece de forma livre, não metabolizada, com baixa ligação às proteínas plasmáticas e sua excreção é por via renal e de forma rápida (GIJS, 2010).

O uso do CM no tratamento da DMG é considerado seguro, inclusive no primeiro trimestre da gestação, onde esse fato foi comprovado graças a um estudo realizado primordialmente em mulheres portadoras de SOP (Síndrome de Ovários Policísticos) (PEIXOTO et al., 2016). As gestantes candidatas ao uso dessa medicação são aquelas na faixa etária de 18 a 45 anos, com idade gestacional entre 20 e 33 semanas e glicemia de jejum < 140 mg/dL (WEINERT, 2011).

Segundo Pontes et al. (2010), a metformina foi considerada o medicamento mais adequado para o tratamento farmacológico de pacientes com DMG. Entretanto, Weinert et al. (2011) elegem a glibenclamida como sendo a droga de escolha entre as sulfonilureias para gestantes, e Silva et al. (2007) concluíram que o grupo de gestantes que apresentaram melhores resultados com o uso de glibenclamida foram as com idade gestacional acima de 19 semanas e ganho de peso de, no máximo 9 kg.

A OMS (2013) recomenda que um bom acompanhamento do DMG inclua controle metabólico eficiente seja ele através de dieta e/ou exercícios físicos, porém quando esses não eficientes faz-se uso da terapia farmacológica, seja ela do tipo oral ou parenteral.

4. METODOLOGIA

4.1 Pesquisa sistemática de literatura

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes dos itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (declaração PRISMA) com modificações.

4.2 Estratégia de busca e seleção de artigos

A pesquisa foi realizada entre setembro e outubro de 2019 nas base de dados Google Acadêmico e SciElo, incluindo todos os artigos publicados nos últimos cinco anos até o final de outubro de 2019 nos seguintes termos/descriptores em Ciências da Saúde: ‘Diabetes’, ‘Diabetes Gestacional’ e ‘Metformina. Ao final tivemos um total de 763 artigos encontrados. No rastreamento das publicações foram utilizados os operadores lógicos “AND” e “OR”, de modo a combinar os termos/descriptores acima citados. Todos os estudos selecionados foram organizados em uma tabela.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão de estudos

A seleção dos artigos foi realizada de acordo com os termos de busca encontrados nos títulos e resumos, seguido de triagem e avaliação de documentos completos, a fim de identificar estudos que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão. Para tal, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: a) estudos experimentais, que tiveram como fármaco de escolha para o tratamento do DMG o CM, podendo ou não ser associado a outros hipoglicemiantes; b) gestantes que tinham a DM antes da gravidez, como também as que desenvolveram o diabetes no período da gestação; c) período de publicação de 2015 a 2019; e d) publicações em português.

Os critérios de exclusão foram artigos de meta-análise, revisão sistemática, revisão de literatura, dissertação, teses, resumos de anais, duplicatas e quaisquer outros estudos de tratamento de DMG que não tenha utilizado CM. A seleção dos estudos foi realizada, então, em três etapas: 1º etapa - leitura dos títulos; 2º etapa - leitura dos resumos dos artigos selecionados na 1ª etapa; 3º etapa - leitura na íntegra dos artigos selecionados na 2ª etapa.

4.4. Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos manualmente e separados em um formulário padronizado no software Microsoft Office Excel 2010, no qual foram realizadas análises descritivas e quantitativas. As variáveis extraídas de cada artigo e incluídas na revisão foram: a) autores e ano de publicação, b) quantidade de gestantes tratadas com metformina c) cloridrato de metformina em associação com insulina; d) comparação ente a indicação do cloridrato de metformina e da insulina e) comparativo entre a terapia farmacológica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 763 artigos obtidos na busca inicial nas duas bases de dados, 16 foram selecionados após a leitura dos títulos (1ª etapa) e, dentre estes 10 foram excluídos após a leitura dos resumos (2ª etapa), já que não atendiam aos critérios da inclusão. O fluxograma abaixo (Figura 2) esquematiza as etapas de seleção dos estudos e o número final daqueles elegíveis para a revisão, assim como o número e a justificativa de artigos excluídos.

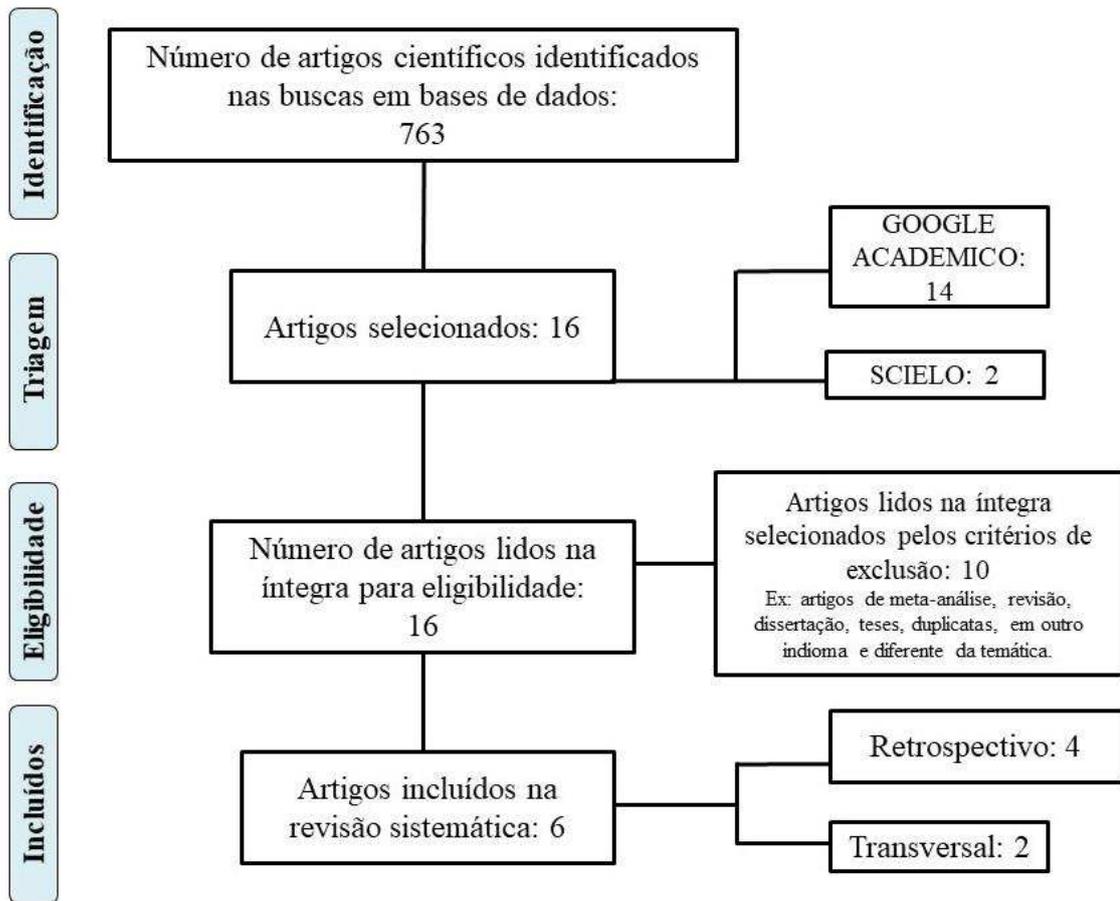


Figura 2. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos. Fonte: A autora (2019).

Os dados e informações extraídos dos seis estudos selecionados e analisados estão expostos na Tabela 1. Os estudos foram publicados nos anos de 2015 a 2019, porém, não foi encontrado um estudo no ano de 2017 que atendesse aos requisitos da pesquisa. Apenas quatro, analisaram tanto o tratamento de pacientes portadoras de DMG com Metformina, como também a associação do CM com outra terapia, enquanto os outros dois estudos dividiram as pacientes em dois grupos: pacientes tratadas só com a metformina e pacientes tratadas só com insulina.

Tabela 1. Características dos artigos analisados na revisão sistemática sobre o uso de Metformina em Diabetes Gestacional.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Gestantes tratadas apenas com CM	Gestantes tratadas apenas com Insulina	Gestantes tratadas com CM em associação com insulina	Gestantes tratadas apenas com dieta e atividade física
Oliveira et al. (2019)	Transversal	893	366 (40,9%)	112 (12,5%)	109	306
Silva et al. (2019)	Transversal	663	276 (41,6%)	75 (11,3%)	92	220
Rodrigues et al. (2019)	Retrospectivo	323	88 (27,2%)	34 (10,5%)	-	-
Borges et al. (2018)	Retrospectivo	705	249 (35,3%)	163 (23,1%)	-	292
Silva et al. (2016)	Retrospectivo	367	128 (34,9%)	68 (18,5%)	34	137
Amaral et al. (2015)	Retrospectivo	255	80 (31,37%)	92 (36,0%)	32	51

CM: Cloridrato de Metformina. Fonte: A autora (2019).

De acordo com a Tabela 1, foram encontradas variações na indicação do CM nos estudos analisados, onde dois deles Oliveira et al. (2019) e Silva et al. (2019), aparece um percentual maior que 40% na indicação do fármaco, enquanto em outro estudo do mesmo ano Rodrigues et al. (2019) temos uma diminuição da indicação, inferior a 30%. Observou-se também que nos estudos de Amaral et al. (2015), Silva et al. (2016) e Borges et al. (2018) a indicação do CM ficou numa faixa acima de 30%.

O tratamento farmacoterapêutico só é iniciado quando o controle glicêmico não é atingido apenas com dieta e atividade física, por isso esse dado comprova a baixa indicação de CM no estudo de Rodrigues et al. (2019). O CM é indicado como fármaco de primeira escolha por ser um hipoglicemiante oral seguro para as gestantes, sem contar que quase sempre a administração de um único comprimido por dia já mantém os níveis de glicose dentro do normal, além de ser um medicamento distribuído gratuitamente pelo governo federal (PONTES et al., 2010). Outro benefícios do tratamento inicial com a metformina incluem menor número de prematuridade e partos cesáreos, redução do ganho de peso

materno e de desfechos neonatais desfavoráveis como macrosomia e admissão em serviços de cuidados neonatais especiais (OLIVEIRA et al., 2019).

Na figura 3, temos a comparação entre a terapia oral com CM e a insulino-terapia, observando-se que apenas no estudo de Amaral et al. (2015) a terapia com insulina foi superior a terapia com CM, devido ao fato de que a insulina foi durante muito tempo o padrão ouro no tratamento da DMG, pois é um fármaco que não atravessa a barreira placentária, sendo ele muito seguro para a terapia das gestantes, porém sua adesão é muito baixa (OLIVEIRA et al., 2019). Nos estudos analisados nos anos posteriores (2016-2019), podemos notar um aumento na indicação dos fármacos orais, como é o caso do CM, pois eles demonstram segurança, efetividade, baixo custo, administração simples e controle glicêmico favorável, sendo recomendado devido a facilidade de aplicação, armazenamento e baixo custo, quando comparado à insulina (SILVA et al., 2019).

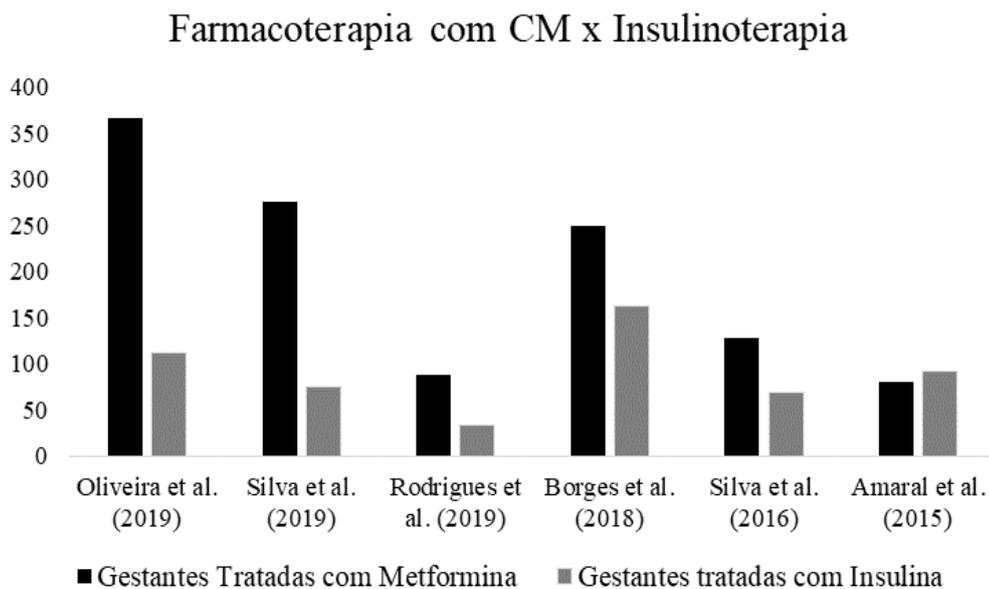


Figura 3. Comparação entre a insulino-terapia x terapia oral com CM. CM: Cloridrato de Metformina. Fonte: A autora (2019).

Na figura 4, temos uma comparação entre a terapia farmacológica indicadas pelos fármacos Metformina e Insulina, e não farmacológica, onde as gestantes realizaram apenas dieta e praticaram atividade física. O estudo de Rodrigues et al. (2019) não relata o tratamento não farmacológico, apenas o farmacológico. Observou-se que apenas no estudo de Oliveira et al. (2019) a terapia farmacológica com CM foi mais necessitada do que a não farmacológica,

devido a maioria das gestantes serem obesas ou estavam em sobrepeso. Nos demais estudos, a terapia não farmacológica foi superior à terapia farmacológica.

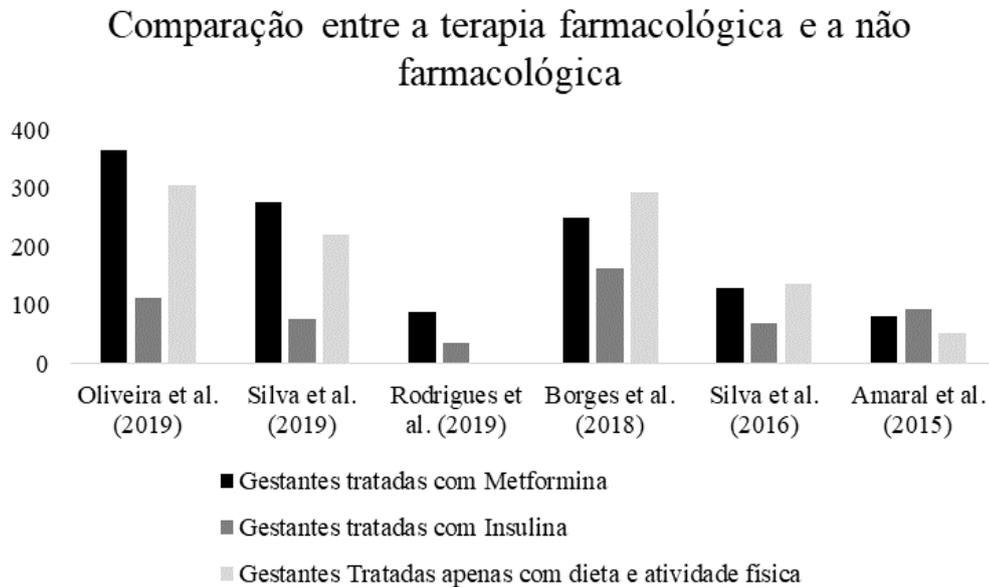


Figura 4. Comparação entre a terapia farmacológica e terapia não farmacológica. Fonte: A autora (2019.)

Rodrigues et al. (2019) afirma que a inadequação do estado nutricional das gestantes pode favorecer intercorrências na gravidez como diabetes e pré-eclâmpsia, e seu controle é relevante visto que se trata de um fator de risco modificável e que o risco de DMG está ligado ao IMC (Índice de Massa Corporal) das gestantes. Borges et al. (2018) relata que quanto mais cedo diagnosticado o DMG, melhores são as chances de um controle glicêmico apenas com uma terapia não farmacológica, porém gestantes que tiveram o diagnóstico tardio da doença apresentaram maiores necessidades de terapia farmacológica.

Na figura 5, observa-se uma comparação entre o tratamento apenas com CM e o CM associado a insulina (fármaco parenteral), onde apenas em quatro, dos seis estudos analisados, o CM estava em associação com a insulina. Verificou-se que em todos os casos o tratamento apenas com CM é eficiente para manter os níveis de glicêmicos dentro dos padrões, onde pode ser analisado pelo fato de que a adesão à terapia da maioria das gestantes é maior quando um fármaco é administrado por via oral, ou quando possui um gama de concentrações ou apresentações farmacêuticas (500 mg, 550 mg, 750 mg e 850 mg, podendo ser de liberação prolongada ou não) disponíveis no mercado, como é o caso do CM (OLIVEIRA et al., 2019).

A associação de fármacos só foi necessária quando houveram quadros de resistência à insulina, como é o caso do estudo de Borges et al. (2015).

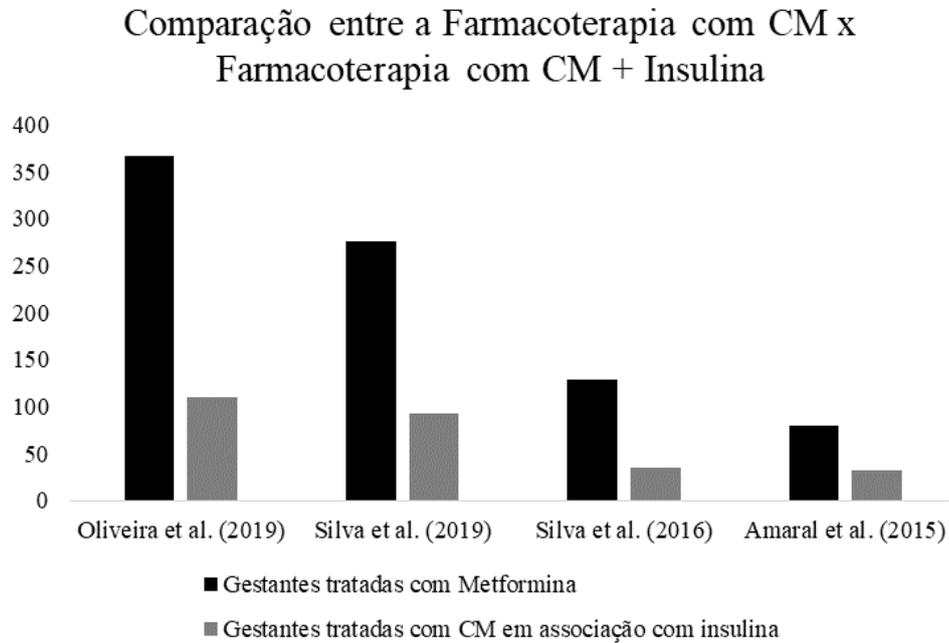


Figura 5. Comparação entre a farmacoterapia com CM x farmacoteria com CM + Insulina. CM: Cloridrato de Metiformina. Fonte: A autora (2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão encontrou nas bases de dados estudos relevantes no que diz respeito à terapia medicamentosa em gestantes, visto que muitos medicamentos atravessam a barreira placentária e provocam teratogenicidade nos fetos, porém os estudos mostram que CM é um medicamento seguro e eficaz no tratamento do DMG, chegando a superar a própria insulina, que na maioria das vezes se torna um tratamento não adequado, visto que possui difícil adesão pela parte da paciente.

Portanto, a indicação do CM vem crescendo com o passar dos anos, por ser um fármaco de fácil adesão à terapia, podendo ser administrado quase que exclusivamente uma única vez ao dia, além de possuir um ótimo custo benefício para as gestantes. Sobretudo, vale lembrar que o CM é um medicamento liberado gratuitamente pelo SUS e também no programa farmácia popular do Governo Federal.

REFERÊNCIAS

ABI-ABIB, R. C.; et.al. Diabetes na gestação. **Revista HUPE**. Rio de Janeiro, v.13, n.3, jul/set 2014. Disponível em: Acesso em 27 ago. 2017.

AMARAL, R. A. et al. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. **Revista Scientia Medica**, v.25, n.1, p.1-6, 2015.

ARSA, G. et al. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. **Revista Brasileira Cineantropom Desempenho Humano**, v.11, n.1, p.103-111, 2009.

BASSO, N. A. S. et al. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal- diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.29, n.5, p.254-259, 2007.

BLACK, M. H. et al. The Relative Contribution of Pregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes care*, v.36, p.56-62, 2013.

BORGES, D. C. Impacto do trimestre de diagnóstico no diabetes mellitus gestacional, no tratamento utilizado e na classificação de peso do recém-nascido. **Arq. Catarinense de Medicina**, v.47, n.2, p.137-146, 2018.

COSTA, R. C. et al. Diabetes Gestacional assistida: perfil e conhecimento das gestantes. **Revista Saúde**. Santa Maria, v.41, n.1, p.31-140, 2015.

DETSCH, J. C. M. et al. Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes mellitus gestacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v.55, n.6, 2011.

GOES, A. P. P. et al. Diabetes mellitus tipo 1 no contexto familiar e social. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n.2, p.124-128, 2007.

GOLBERT, A. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017.

GJIS, W. D. Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v.33, p.322-326, 2010.

GUYTON, A. et al. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p. 827-840.

HOFF, L. et al. Diabetes mellitus gestacional – diagnóstico e manejo. **Acta. Med. Port**, v.36, n.8, 2015.

JUNIOR, R. M. et al. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino. In: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. (Orgs.). **Sistema digestório: Integração básico-clínica**. São Paulo: Blucher, 2016. P.523-574.

LIRA, L. Q.; DIMENSTEIN R. Vitamina A e diabetes gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira**. Natal, v.56, n.3, p.355-359, 2010.

LUCENA, J. B. S. **DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2**. 2007. 74 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

MARUICHI, M. A.; AMADEI, G.; ABEL, M. N. C. Diabetes mellitus gestacional. Artigo de revisão. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med**, Santa Casa São Paulo. v.57, p.124-128, 2012.

MASSA, A. C. et al. Diabetes Gestacional e o Impacto do actual rastreio. **Acta Med. Port**, v.28, n.1, p.29-34, 2015.

MILECH, A. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, São Paulo: Ac Farmacêutica, 2014.

NEGRATO, C. A. et al. Association Between Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and Hypertension in Pregnancy. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. **New Rochelle: Mary Ann Liebert Inc.**, v.7, n.1, p.53-59, 2009.

OLIVEIRA, L. C. et al. Auditoria de um Serviço de Atendimento de Gestantes Portadoras de Diabetes Mellitus Gestacional. **Revista Saúde e Pesquisa**, v.12, n. 3, p. 513-520, 2019.

OLIVEIRA, E. C. et al. Diabetes mellitus gestacional: uma revisão da literatura gestacional diabetes mellitus: a literature review. **Revista Científica FacMais**, v.5, n.1, p.129-140, 2016.

PEIXOTO, C. I. L. S.; RAMALHO, C. The use of metformin during pregnancy. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v.10, n.1, p.43-49, 2016.

PONTES, T. C. et al. Hipoglicemiantes orais no tratamento de diabetes gestacional: análise metodológica da literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.14, n.3, p.25-32, 2010.

QUEIROS, J.; MAGALHÃES, A.; MEDINA J. L. Diabetes gestacional: uma doença, duas gerações, vários problemas. **Revista Brasileira de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v.1, n.2, p.19-24, 2006.

RODRIGUES, I. M. et al. Impacto da etnia/raça na diabetes gestacional. **Acta Obstet Ginecol Port**, v.13, n.2, p.72-80, 2019.

RUDGE, M. V. C. et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.27, n.11, p.691-697, 2005.

SALES-PERES, S. H. C. et al. Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v.21, n.4, p.1197-1206, abr.2016. FapUNIFESP (SciELO).

SILVA, A. L. et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. **Jornal de pediatria**. Rio de Janeiro, v.93, n.1, p.87-93, 2016.

SILVA, J. C. et al. Preditores de Sucesso da Metformina no Tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**. Recife, v.13, n.2, p.129-135, jun., 2013.

SILVA, J. C. et al. Fatores relacionados a presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.31, n.1, jan, 2009.

SILVA, J. C. et al. Tratamento do diabetes mellitus gestacional com glibenclamida – fatores de sucesso e resultados perinatais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro. V. 29, n. 11,p. 555-560, 2007.

SILVA, R. R. et al. Desfechos materno-fetais de gestantes com e sem diabetes mellitus gestacional. **Arq. Catarinense de Medicina**, v.48, n.3, p.79-92, 2019.

WEINERT, L. S. et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**, v.55, n.7, p.435-445, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. Switzerland, 2013.