

# CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICA DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA DIABETES GESTACIONAL

Talles Antônio Coelho de Sousa<sup>1</sup>

Paula Janólio Cardoso Silva<sup>2</sup>

Carlos Eduardo Ximenes da Cunha<sup>3</sup>

Ítalo Arão Pereira Ribeiro<sup>4</sup>

Michele Fraga de Santana<sup>5</sup>

Medicina



ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar a produção científica sobre os aspectos farmacológicos da metformina e seus riscos/benefícios no tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) comparados à insulino-terapia. Foi realizada busca e seleção de artigos científicos nas plataformas *Scielo*, *Pubmed* e *Lilacs*; utilizando os descritores: diabetes gestacional, farmacologia, tratamento farmacológico, metformina, insulina e insulino-terapia. A inclusão se deu pelos critérios: livre acesso por completo na base de dados, tratar sobre diabetes gestacional e a terapia medicamentosa com metformina e/ou insulina. Excluídos aqueles que não atenderam o tema e perspectiva desse estudo. Foram selecionados 32 artigos, onde observou-se que a insulina, por possuir menor passagem transplacentária, é ainda o fármaco de primeira escolha no tratamento da DMG, porém, a necessidade de várias doses diárias, dificuldade na autoadministração, estresse decorrentes do uso e ganho de peso dificultam a adesão. Contudo, o uso da metformina durante o primeiro trimestre de gestação, quando utilizada previamente em ovários policísticos, não apontou efeitos teratogênicos e demonstrou como benefícios a diminuição de partos prematuros e de cesarianas, diminuição da obesidade materna e menos casos de macrossomia, icterícia e hipoglicemia neonatal. Não foram encontradas diferenças entre a metformina e insulina para o risco de pré-eclâmpsia. Diante dessas evidências, mais estudos farmacológicos e toxicológicos devem ser realizados para melhor compreensão do emprego da metformina em pacientes gestantes.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Insulina. Diabetes Mellitus. Gestantes.

## **ABSTRACT**

The present study aims to analyze a scientific production on the pharmacological aspects of metformin and its risks/benefits in the treatment of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) compared to insulin therapy. For this, a search and selection of scientific articles was carried out on the Scielo, Pubmed and Lilacs platforms; using the descriptors: gestational diabetes, pharmacology, pharmacological treatment, metformin, insulin and insulin therapy. Inclusion was based on the following criteria: full free access to the database, treating gestational diabetes and drug therapy with metformin and/or insulin. Those that did not meet the theme and perspective of this study were excluded. Thirty-two articles were selected, where it was observed that insulin, as it has a lower transplacental passage, is still the drug of choice in the treatment of GDM, however, the need for several daily doses, difficulty in self-administration, stress resulting from use and gain of weight make adherence difficult. However, the use of metformin during the first trimester of pregnancy, when previously used in polycystic ovaries, did not show teratogenic effects and demonstrated the benefits of reducing premature births and cesarean sections, reducing maternal obesity and fewer cases of macrosomia, jaundice and hypoglycemia neonatal. No differences were found between metformin and insulin for the risk of pre-eclampsia. Metformin is a pharmacological option with a similar profile to insulin in glycemic control. However, as it crosses the placental barrier and has less evidence of short- and long-term safety, there is still a need for more pharmacological and toxicological studies to better understand the use of metformin in pregnant patients.

## **KEYWORDS**

Insulin Antagonists. Diabetes Mellitus. Pregnant Women.

## **1 INTRODUÇÃO**

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado pela intolerância à glicose, com início ou diagnóstico realizado durante a gestação. A gravidez é associada a um estado hiperinsulinêmico, em que há uma diminuição da sensibilidade à insulina, devido a presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário. O estresse causado pela gravidez, juntamente com outros fatores genéticos e/ou nutricionais, são as principais causas do DMG (NUNES; FLÓRES; SEEMANN; TRAEBERT; TRAEBERT, 2020).

A prevalência do DMG varia, dependendo dos critérios de diagnósticos empregados e da população estudada. A prevalência geral de DMG é de 3-5%, podendo chegar a 18%. No Brasil, a prevalência estimada varia de 2,4% a 7,2%. Embora a maior parte dos casos dessa doença se resolva no período pós-parto, a definição se aplica independentemente de a condição clínica persistir após a gravidez (NUNES; FLÔRES; SEEMANN; TRAEBERT; TRAEBERT, 2020).

Frequentemente, o diagnóstico é realizado por meio de testes que empregam sobrecarga de glicose, a partir do segundo trimestre da gestação. Recomenda-se a triagem antecipada para gestantes de alto risco na primeira consulta pré-natal para identificar os casos de diabetes preexistente para que não sejam rotulados como diabetes gestacional (NASCIMENTO; FLEIG; SOUZA; SILVA, 2020).

O tratamento inclui dieta, prática de exercício físico e, quando indicado, uso de medicação. A indicação de dieta e atividade física se dá na etapa inicial e, se as metas glicêmicas não forem alcançadas em duas semanas, o tratamento farmacológico é estabelecido. A insulino terapia é o tratamento padrão no que diz respeito ao controle da glicemia, contudo, tem menor aceitação pelas pacientes; podendo, adicionalmente, acarretar ganho de peso. Uma alternativa é a administração oral do fármaco metformina (KINTIRAKI; GOULIS, 2018).

Contudo, há uma certa carência em estudos que comparem o perfil de eficácia farmacológica e de segurança da metformina versus insulino terapia em pacientes gestantes, o que dificulta o emprego do fármaco para o controle da diabetes mellitus gestacional. Isso reduz as opções terapêuticas para o controle da glicemia nesse tipo de paciente. Visto que, não há outras opções medicamentosas de administração oral com perfil de segurança e eficácia bem estabelecidos o que dificulta a adesão ao tratamento e por consequência aumenta os riscos de complicações da diabetes tanto para a paciente quanto para o feto.

Assim, este trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão de literatura sobre os aspectos farmacológicos da metformina e os principais riscos/benefícios no tratamento da diabetes gestacional comparados à insulina.

## 2 MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura, a qual teve como fonte norteadora a busca pela resposta para o seguinte questionamento: “Por que não configurar a Metformina como 1ª (primeira) opção de escolha para o tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional?”

Para tanto, utilizou-se o Método de Procedimento Comparativo com o intuito de investigar as diferenças e similaridades existentes entre a Metformina e a Insulina – atualmente o principal fármaco voltado ao controle dos níveis glicêmicos em gestantes – bem como seus pontos positivos e negativos, confrontando-os de modo a proporcionar uma análise robusta a respeito do tema em questão.

Desse modo foi realizada a busca de artigos científicos no período de janeiro a dezembro de 2020 para auxiliar no processo de pesquisa e desenvolvimento deste trabalho,

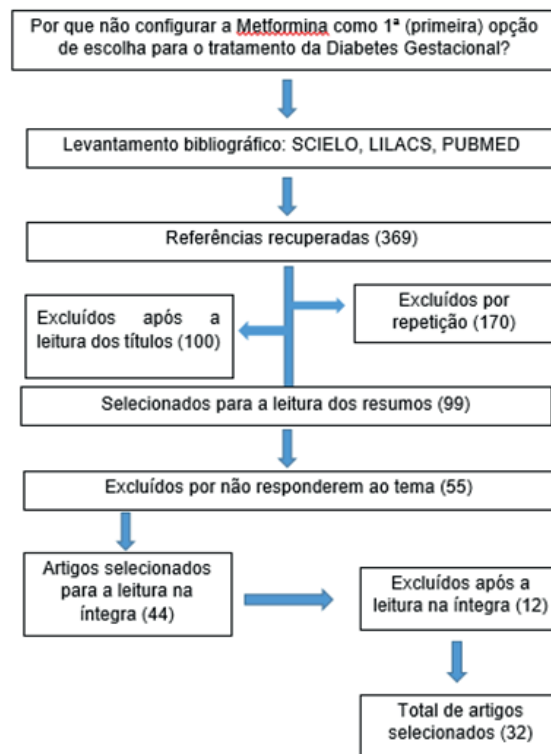
nos idiomas português, inglês e espanhol nas plataformas *Scielo*, *Pubmed* e *Lilacs*; utilizando os seguintes descritores: diabetes gestacional, metformina, insulino terapia.

Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos com texto completo e de livre acesso em base de dados on-line que tratem sobre diabetes durante a gestação e quais as terapias medicamentosas utilizadas para o tratamento. Para os critérios de exclusão definiu-se: artigos que não abordassem o tema desejado por não atenderem a perspectiva desse estudo.

### 3 RESULTADOS

Após busca, conforme os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 32 artigos, sendo estes 20 (SCIELO), 8 (PUBMED) e 4 (LILACS).

**Figura 1** – Estrutura de desenvolvimento da pesquisa, processo de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Dados da pesquisa.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 DIABETES GESTACIONAL

Diabetes Gestacional é caracterizada por intolerância à glicose que apresenta grave hiperglicemia e que é descoberta durante a gravidez. Essa hiperglicemia materna acontece pela alteração da secreção hormonal e resistência à insulina normalmente relacionada a função pancreática insuficiente (ARIAS-HERNÁNDEZ; RINCÓN-CASTILLO, 2015; SILVA *et al.*, 2017). As complicações geradas por secreções hormonais ou resistência à insulina pode provocar problemas tanto na própria gestante quanto no feto, recém-nascido, bem como, na juventude e na vida adulta (VIGIL-DE GRACIA; OLMEDO, 2017).

Segundo Vigil-de Gracia, Olmedo (2017) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), existe uma diminuição dos níveis pré-prandiais de glicose no começo e durante a gestação, no qual a insulina é sensibilizada em aproximadamente 50%, comparando o estado livre da gravidez. Dessa forma, no fígado, a produção de glicose aumenta ao qual sugere um déficit da ação da insulina no fígado. Os altos níveis de insulina pré-prandiais estão associados ao aumento da glicose endógena no fim da gestação. Os hormônios da placenta como: lactogen, progesterona e estrógenos controlam as alterações fisiológicas durante a gestação. Essas alterações ocasionam efeitos lipolítico e reorientam o metabolismo materno que vão favorecer o uso de glicose pelo feto em preferência aos lipídios. Desse modo, a sensibilidade à insulina é alterada, aumentando também os ácidos graxos livres.

As gestantes vão apresentar as mesmas características metabólicas dos pacientes que possuem diabetes mellitus tipo 2 (DM2). As duas entidades clínicas são vistas como sendo a mesma doença, mas que possuem nomenclaturas diferentes, e é retratada por um agravamento da intolerância à glicose, que pode evoluir da diabetes mellitus gestacional para uma diabetes mellitus tipo 2 (SILVA *et al.*, 2013).

Diante disso, a diabetes gestacional apresenta riscos que devem ser monitorados por profissionais com sensibilidade para identificar e investigar suspeitas. O histórico médico e familiar, bem como outros fatores de risco relacionados a diabetes gestacional fazem parte do rastreamento básico para o diagnóstico. Porém, nem todas as mulheres que apresentam fatores de risco chegam a investigar ou tem seu diagnóstico confirmado (VIGIL-DE GRACIA; OLMEDO, 2017).

As consequências da diabetes gestacional afetam a mãe e o feto, uma vez que, os dois são capazes de apresentar complicações. Alguns riscos como a macrossomia, sofrimento fetal, distúrbios metabólicos, hiperbilirrubinemia, desequilíbrio no crescimento são complicações que sensibilizam o recém-nascido (SILVA *et al.*, 2017). Sendo que, na adolescência e na idade adulta também pode ocorrer o risco de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 como consequências tardias (COUTINHO *et al.*, 2010). Já os distúrbios hipertensivos da gravidez, partos por cesariana e morbidade relacionada a diabetes são riscos que as gestantes sofrem devido a esse distúrbio. Aproximadamente 50% das gestantes correm um elevado risco de apresentar diabetes DM2 nos próximos 10 anos. Sendo fundamental realizar o diagnóstico e o manejo de complicações de forma precoce (VIGIL-DE GRACIA e OLMEDO, 2017).

A partir do segundo trimestre da gestação, o diagnóstico do DMG é realizado por busca ativa, com testes provocativos que empregam sobrecarga de glicose e na primeira consulta pré-natal recomenda a triagem preliminar em gestantes de alto ris-

co que vai detectar casos preexistente de diabetes e que não carece serem rotulados como diabetes gestacional (SCHWERZ *et al.*, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) e Sales e outros autores (2018), as gestantes que não possuem diagnóstico prévio de diabetes são sujeitas à triagem para diabetes mellitus gestacional com o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) entre a 24 e 28 semanas de gravidez depois de 8 horas de jejum. Gestantes que apresentam valores de glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, com jejum em 1 hora  $\geq$  180 mg/dL e com jejum em 2 horas de  $\geq$  153 mg/dL, são diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional.

## 4.2 CONTROLE DA DIABETES GESTACIONAL

Controlar os níveis de açúcar no sangue e reduzir os riscos de complicações é o principal objetivo no tratamento da diabetes gestacional. As alterações na dieta, atividade física e monitoramento da glicose é o tratamento inicial durante uma ou duas semanas, mas 50% das gestantes não conseguem alcançar os níveis normais de glicose (ARIAS-HERNÁNDEZ; RINCÓN-CASTILLO, 2015).

Segundo Sales e outros autores (2018), para estabelecer os níveis de glicose no sangue com valores dentro do normal, aquelas que desenvolvem diabetes mellitus gestacional, precisam manter a atenção no decorrer do pré-natal. De início é recomendado o tratamento não farmacológico com terapia nutricional, quando o controle glicêmico falha pode ser usado a terapia medicamentosa. A insulino terapia é o tratamento farmacológico padrão para o diabetes gestacional; todavia, a metformina é um agente anti-hiperglicemiante oral que também pode ser utilizado, especialmente se a gestante apresentar sobrepeso ou obesidade.

## 4.3 INSULINOTERAPIA

Quando as gestantes não conseguem controlar a glicemia, ou seja, não conseguem alcançar as metas de controle glicêmico o tratamento com a insulina é iniciado (SCHWERZ *et al.*, 2011). Se com a terapia nutricional os níveis de glicemia persistirem elevados: jejum  $>$  95 mg/dL e pós-prandial de 1 hora  $>$  140 mg/dL ou pós-prandiais de 2 horas  $>$  120 mg/dL, é recomendado o uso da insulina (COUTINHO *et al.*, 2010; SOCIEDADE..., 2019).

Os tipos de insulina que possuem segurança e eficácia comprovadas para gestantes são as insulinas humanas *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) e regular por serem menos imunogênicas. As insulinas que são semelhantes a insulina regular no controle da glicemia e na formação de anticorpos como a lispro e a aspartat também manifestam efetividade clínica, com pouca transferência transplacentária e ausência de evidências de teratogenicidade (REICHELT *et al.*, 2017).

O cálculo da dose diária total da insulina se baseia no índice da massa corporal (IMC) e, frequentemente, são usados dois terços da insulina NPH e um terço da insulina regular. A dosagem inicial no primeiro trimestre de gestação é 0,5 a 0,7 U/kg/dia,



sendo que, dois terços do total em jejum é administrado pela manhã e um terço pela noite antes de dormir (SALLES *et al.*, 2018).

O tratamento da diabetes mellitus gestacional com insulina possui vantagens e desvantagens. As vantagens é que a insulina não atravessa a barreira placentária e é eficaz no tratamento da glicemia das gestantes. As desvantagens da insulina é que ela possui uma terapia de alto custo, deve ser administrada mais de uma vez ao dia, de difícil administração e necessita de treinamento (via subcutânea e ajuste de dose), além disso requer armazenamento especial sob refrigeração. Diante dos poucos recursos essas desvantagens geram baixa adesão no tratamento e são difíceis de implementação (PAVLOVIC; CARVAJAL, 2013; CARROLL; KELLEY, 2014).

Posto que a insulina é a terapia medicamentosa adotada para a maioria das mulheres no diabetes gestacional, mesmo mostrando sua eficácia e segurança, ela expõe algumas inconveniências. Em decorrência disso, algumas publicações têm estudado a eficácia e segurança dos agentes antidiabéticos orais durante a gestação como é o caso da metformina (SOUZA *et al.*, 2019).

#### 4.4 METFORMINA

A metformina é um anti-hiperglicemiante oral que pertence à classe das biguanidas considerada de classe B para uso em gestantes (NETO *et al.*, 2015). E que atua na redução da produção de glicose no fígado, aumentando a captação de glicose e síntese de glicogênio no músculo com consequente redução da glicemia (ANTUNES; BAZOTTE, 2015). A indicação desse fármaco para o tratamento da diabetes mellitus gestacional é metabolicamente igual a diabetes mellitus 2 e se mostra eficaz na prevenção e tratamento das duas condições clínicas (GRAY; MCGUIRE; COHEN; LITTLE, 2017).

À priori, por apresentar maior segurança e bons resultados quanto à diminuição dos níveis da glicemia ela se torna a escolha mais confiável dos pacientes. Contudo o fármaco difere da maioria dos antidiabéticos orais por controlar a glicemia com menor chance de causar hipoglicemia, efeito explicado, pelo menos em parte, a partir fato de não induzir a secreção de insulina (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Convém lembrar que é um fármaco de fácil administração e com menor custo que favorece a adesão ao tratamento; apresenta efeitos adversos no trato gastrointestinal como diarreia, flatulência, náuseas e vômitos; contudo, tais efeitos podem ser reduzidos com o aumento gradual da sua dose ou com preparações especiais de liberação controlada do fármaco. Alguns pacientes se queixam, também, do sabor de metal que fica na boca após a ingestão do medicamento. A metformina possui tempo de meia vida de 6,2 horas, e em 4 horas a concentração máxima no organismo é alcançada; tem como dose inicial 500mg a 850mg por dia, mas pode aumentar para 2500 mg por dia gradualmente (ISABEL; RAMALHO, 2016).

Dessa forma, a metformina é considerada um fármaco seguro e pode ser usado em gestantes pois não apresenta riscos de anormalidades fetais. Podendo ser usada no controle da glicemia e na diminuição do IMC, ela diminui os níveis de colesterol e

suas frações e possibilita uma melhora no estilo de vida controlando a obesidade e a diabetes gestacional (SALES *et al.*, 2018).

A metformina é segura principalmente no primeiro trimestre de gravidez sendo semelhante a eficácia da insulina no desfecho da gestação (WEINERT *et al.*, 2011). Ela consegue atravessar a barreira placentária, mas durante o primeiro trimestre de gestação, quando utilizada em ovários policísticos não apontou efeitos teratogênicos. Mesmo que o cordão umbilical possa obter 50% das concentrações maternas de metformina, o fármaco não impacta o feto de forma significativa, não sendo encontrados indícios de efeitos adversos no período gestacional ou neonatal (PAVLOVIC; CARVAJAL, 2013).

Já no último trimestre da gestação a metformina não causou malformações congênitas e hipoglicemia e nem mortes neonatais. Além disso durante a amamentação esse fármaco é bastante seguro, sendo que, a exposição média é de 0,11% do fármaco no recém-nascido e 0,65% é a exposição da mãe. Por isso horas depois da amamentação não existe evidências sanguíneas da redução dos níveis de glicose nos bebês (ARIAS-HERNÁNDEZ e RINCÓNCASTILLO, 2015).

#### 4.5 INSULINA X METFORMINA

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), a droga de primeira escolha terapêutica é a insulina, além de ser eficaz possui pequena passagem placentária, porém, a necessidade de altas doses diárias de insulina, dificuldade na autoadministração, estresse decorrentes ao seu uso e ganho de peso dificultam a adesão à insulino terapia.

Contudo, vale ressaltar que apesar da metformina atravessar a barreira placentária, o uso da mesma durante o primeiro trimestre de gestação, quando utilizada previamente em ovários policísticos, não apontou efeitos teratogênicos (AINUDIN *et al.*, 2015).

A metformina demonstra como benefícios a diminuição de partos prematuros e de cesarianas, diminuição da obesidade materna e com menos resultados de macrosomia, icterícia e hipoglicemia (SILVA *et al.*, 2017). Há também um aumento de casos de hipoglicemia neonatal em pacientes que utilizaram a insulina e não foram encontradas diferenças significativas entre a metformina e a insulina para o risco de pré-eclâmpsia (BROWN *et al.*, 2017).

Apesar de muito semelhantes no controle da glicemia em gestantes, a insulina e a metformina possui suas peculiaridades que as tornam únicas fazendo com que existam pontos fortes e fracos entre ambas. Alguns autores afirmam que o uso da insulina na diabetes gestacional é inconveniente e cara, principalmente para alguns pacientes que tem fobia de injeções diárias, o que pode diminuir a adesão e fazer com que o tratamento não seja tão eficaz. E como há uma resistência quanto a administração subcutânea, devido a dor ou receio da injeção, as gestantes tendem a optar por fazerem uso da metformina, já que essa é administrada por via oral (PAVÃO, 2012).

Quanto ao controle glicêmico a metformina e a insulina são eficazes e apresentam resultados semelhantes com a glicemia em jejum. Porém, a metformina obtém um efeito melhor pela diminuição dos níveis glicêmicos após o jantar. Já a insulina



obteve diferença significativa apresentando maior média glicêmica após o jantar (PEIXOTO; RAMALHO, 2016).

Dentre os efeitos colaterais, algumas gestantes que fizeram uso da metformina apresentaram náuseas como sintomas mais frequente seguido de aumento na frequência de evacuações. As gestantes que utilizaram metformina obtiveram menor ganho de peso entre o início do uso medicamento e o parto quando comparada a insulina (REICHELT *et al.*, 2017).

## 5 CONCLUSÃO

Portanto, verifica-se que o fármaco metformina apresenta-se uma opção farmacológica eficaz no controle da diabetes mellitus gestacional, com fácil administração e menor custo que favorece a adesão ao tratamento. Além disso, a metformina tem perfil semelhante à insulina no controle glicêmico, porém, devido eficácia e perfil de segurança bem esclarecidos, a insulina é a primeira escolha para o tratamento da Diabetes Mellitus gestacional e a metformina, por atravessar a barreira placentária e ter menor evidência quanto a segurança a curto e longo prazo, ainda necessita de mais estudos farmacológicos e toxicológicos para melhor compreensão do emprego em pacientes gestantes.

## REFERÊNCIAS

AINUDIN, J. A.; KARIM, N.; ZAHEER, S.; ALI, S. S.; HASAN, A. A. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, random-ized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. **J Diabetes Res.**, v. 2015, n. 1, p. 325851, 2015.

ANTUNES, Marina Masetto; BAZOTTE, Roberto Barbosa. Efeitos da metformina na resistência insulínica: aspectos fisiopatológicos e mecanismos de ação farmacológica. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 10, n. 3, p. 105-112, 2015.

ARIAS-HERNÁNDEZ, Andersson; RINCÓN-CASTILLO, Diego, Metformin and glyburide in the treatment of gestational diabetes, **Medicas UIS**, v. 28, n. 3, p. 337-343, 2015.

BALANI, J. *et al.* Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study, **Diabetic Medicine**, v. 26, n. 8, p. 798-802, 2009.

BROWN, Julie *et al.* Insulin for the treatment of women with gestational diabetes, **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2017.

CARROLL, Dana G.; KELLEY, Kristi W., Revisión de la metformina y la gliburida en el

- manejo de la diabetes gestacional, **Pharmacy Practice**, Granada, v. 12, n. 4, 2014.
- CHEUNG, N. Wah. The management of gestational diabetes, **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 153-164, 2009.
- COUTINHO, Tadeu *et al.* Diabetes gestacional: como tratar? **Revista Femina**, v. 38, n. 10, p. 518-525, 2010.
- FARRAR, Diane *et al.* Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis, **BMJ Open**, v. 7, n. 6, p. e015557, 2017.
- GHOMIAN, Nayereh *et al.* The efficacy of metformin compared with insulin. *In:* GHOMIAN *et al.* Regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 4, p. 4695-4701, 2019.
- GRAY, Susan G.; MCGUIRE, Treasure M.; COHEN, Neale; LITTLE, Peter J.. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, v. 19, n. 6, p. 765-772, 24 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12893>
- HEDRINGTON, Maka S.; DAVIS, Stephen N., The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations, **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 13, n. 10, p. 1029-1038, 2017.
- HWANG, Du Young; CARVAJAL, Jorge A., Uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia, **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 78, n. 5, p. 367-370, 2013.
- KINTIRAKI, Evangelia; GOULIS, Dimitrios G. Gestational diabetes mellitus: multi-disciplinary treatment approaches. **Metabolism**, [S.L.], v. 86, p. 91-101, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.025>.
- LIANG, Hui-ling *et al.* Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis, **Medicine**, v. 96, n. 38, p. e7939, 2017.
- MCFARLAND, M. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough?, **Obstetrics & Gynecology**, v. 93, n. 6, p. 978-982, 1999.
- NANKERVIS, Alison; PRICE, Sarah; CONN, Jennifer, Gestational diabetes mellitus: A pragmatic approach to diagnosis and management, **Australian Journal of General Practice**, v. 47, n. 7, p. 445-449, 2018.

NASCIMENTO, Iramar Baptistella do; FLEIG, Raquel; SOUZA, Matheus Leite Ramos de; SILVA, Jean Carl. Physical exercise and metformin in gestational obesity and prevention on gestational diabetes mellitus: a systematic review. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 20, n. 1, p. 7-16, mar. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042020000100002>.

NUNES, Rodrigo Dias; FLÔRES, Mayara Eloisa; SEEMANN, Mayara; TRAEBERT, Eliane; TRAEBERT, Jefferson. Two criteria of oral glucose tolerance test to diagnose gestational diabetes mellitus. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 2, p. 139-145, fev. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.139>.

PAVLOVIC B, Milenko; CARVAJAL C, Jorge. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Revisión sistemática de la literatura, **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 78, n. 3, p. 167-178, 2013.

PEIXOTO, Cláudia Isabel Leite da Silva; RAMALHO, Carla. A utilização da metformina durante a gravidez. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 10, n. 1, p. 43-49, 2016.

PONTES, Thaís de Carvalho *et al.* Hipoglicemiantes orais no tratamento de diabetes gestacional: análise metodológica da literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 3, 2010.

REICHEL, Angela Jacob *et al.* Clinical characteristics of women with gestational diabetes - comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 4, p. 376-382, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0332190317>.

RIBEIRO, Ana Maria Carvalho *et al.* Diabetes gestacional: determinação de fatores de risco para diabetes mellitus. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 10, n. 1, p. 8-13, jan. 2015. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.05.004>.

RODRIGUES NETO, Edilson Martins *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

RODULFO, José Ildefonso Arocha; BLANCO, Trina Navas; AURE, Gestne; PALACIOS, Anselmo, Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. **Med. Interna**. Caracas, v. 33, n. 1, p. 4-18, 2017.

ROVARIS, Diego Luiz *et al.* Metformina e Diabetes Melito Tipo 2: Passado, Presente e Farmacogética, **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, 2010.

ROWAN, Janet A. *et al.* Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes, **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 19, p. 2003-2015, 2008.  
SALEH, Hend S. *et al.* Could Metformin Manage Gestational Diabetes Mellitus instead of Insulin? **International Journal of Reproductive Medicine**, v. 2016, p. 1-8, 2016.

SALES, Willian Barbosa *et al.* Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 4, p. 180-187, 2018.

SOCIEDADE Brasileira de Diabetes. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**. Editora Clannad, p. 270-286, 2019/2020.

SILVA, Amanda L. da *et al.* Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, p. 87-93, 2017.

SILVA, Jean Carl; SOUZA, Bárbara Vicente de; SILVA, Mariana Ribeiro e, Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 13, n. 2, p. 129-135, 2013.

SOUZA, Matheus Leite Ramos de *et al.* Factors Associated with the Need for Insulin as a Complementary Treatment to Metformin in Gestational Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, v. 41, n. 12, p. 697-702, dez. 2019. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1700796>

SPAULONCI, Cristiane Pavão, **Comparação entre a metformina e a insulina no tratamento do diabetes gestacional: ensaio clínico randomizado**. 2012. Dissertação (Mestrado em Obstetrícia e Ginecologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

TARRY-ADKINS, Jane L.; AIKEN, Catherine E.; OZANNE, Susan E., Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLOS Medicine**, v. 16, n. 8, p. e1002848, 2019.

VIGIL-DE GRACIA, P. *et al.* Diabetes gestacional: conceptos actuales, **Ginecología y obstetricia de México**, v. 85, n. 6, p. 380-390, 2017.

ZHEN, Xi May; LI, Xue; CHEN, Chen, Longer-term outcomes in offspring of GDM mothers treated with metformin versus insulin. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 144, p. 82-92, 2018.

WB, Salles *et al.* Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women Efetividade da metformina na prevenção do

diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, p. 180-187, 2018.

---

**Data do recebimento:** 14 de Novembro de 2021

**Data da avaliação:** 15 de Dezembro 2021

**Data de aceite:** 15 de Dezembro de 2021

---

---

1 Acadêmico de Medicina, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: thallescsousa@outlook.com

2 Acadêmica de Medicina, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: pjanolio@hotmail.com

3 Acadêmico de Medicina, Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL. E-mail: ocaduximenes@gmail.com

4 Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí; Enfermeiro. E-mail: italoaarao@hotmail.com

5 Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Sergipe – UFS; Professora da Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: michelefrag@hotmail.com