



Uso da metformina na prevenção da diabetes gestacional na grávida obesa não diabética: uma revisão baseada na evidência

Cláudia Lourenço Oliveira,¹ Catarina Morais Fonseca,¹ Cristina Ramos Silva²

RESUMO

Objetivos: Esclarecer o papel da metformina na prevenção da diabetes gestacional (DG) na grávida obesa não diabética.

Fontes de dados: Bases de dados *The Cochrane Library*, *Canadian Medical Association Infobase*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *NICE Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *BMJ Clinical Evidence*, *PubMed* e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*.

Métodos: Em junho de 2020 foram pesquisadas meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e randomizados e diretrizes clínicas publicados entre maio de 2010 e maio de 2020, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram utilizados os termos MeSH *Pregnancy*, *Obesity*, *Metformin*, *Diabetes Gestational* e os termos Descritores em Ciências da Saúde "Gravidez", "Obesidade", "Metformina", "Diabetes gestacional". Para atribuição dos níveis de evidência e força de recomendação utilizou-se a escala *Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da *American Family Physician*.

Resultados: Foram encontrados 152 artigos, dos quais três cumpriam os critérios de inclusão e foram selecionados. A revisão da Cochrane de 2018, baseada em três ensaios clínicos aleatorizados e randomizados (ECAC), com um total de 1.099 grávidas, não encontrou diferenças significativas na taxa de DG nos grupos metformina vs. placebo (nível de evidência 1). A meta-análise de Chatzakis *et al.*, que avaliou quatro ECAC, incluindo 624 mulheres, concluiu que a metformina não diminui o risco de desenvolver DG (nível de evidência 1). O ECAC de Sales *et al.* incluiu 164 grávidas (82 metformina vs 82 controlo) e concluiu que o uso de metformina não é eficaz na prevenção de DG (nível de evidência 2).

Conclusão: Não há evidência disponível para recomendar o uso de metformina na prevenção da DG em mulheres grávidas obesas (força de recomendação A).

Palavras-chave: Gravidez; Obesidade; Metformina; Diabetes gestacional.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das principais epidemias do milénio, sendo atualmente considerada um problema de saúde pública que afeta um elevado número de mulheres em idade fértil.¹

Dados do 1.º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico demonstram que a prevalência de obesidade nas mulheres portuguesas é de 32,1%.²

A obesidade durante a gravidez é um fator de risco estabelecido para complicações maternas e neonatais,

sendo que o risco aumenta com o aumento do peso materno.³ Na grávida obesa existe uma maior probabilidade de desenvolvimento de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional (DG).¹

1. Médico Interno de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Santa Clara, ACeS Grande Porto IV – Póvoa de Varzim/Vila do Conde.

2. Médico Interno de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF das Ondas, ACeS Grande Porto IV – Póvoa de Varzim/Vila do Conde.



Segundo o Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência de DG em Portugal foi de 8,8% em 2018.⁴ Na prevenção da DG na grávida obesa, as estratégias possíveis são alterações de estilo de vida (nutricionais e de exercício físico), introdução de probióticos ou suplementação vitamínica e tratamento farmacológico com metformina.⁵ O médico de família, pelo seu papel na vigilância da gravidez, deve implementar estratégias de caráter preventivo para diminuir a incidência desta patologia.

A metformina é um fármaco sensibilizante da insulina que diminui a concentração de glicose no sangue, sendo utilizada como tratamento de primeira linha na diabetes *mellitus* tipo 2⁶ e na síndrome do ovário poliquístico,⁷ estando também indicada no tratamento da grávida com DG.⁶ Na grávida obesa, a utilização da metformina pode ser uma abordagem potencialmente eficaz na prevenção da obesidade materna e da DG.⁸

O objetivo desta revisão é esclarecer o papel da metformina na prevenção da diabetes gestacional na grávida obesa não diabética.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Cochrane Library*, *Canadian Medical Association Infobase*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *NICE Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *BMJ Clinical Evidence*, *PubMed* e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*, de artigos publicados entre maio de 2010 e maio de 2020, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram utilizados os termos MeSH *Pregnancy*, *Obesity*, *Metformin*, *Diabetes Gestational* e os termos Descritores em Ciências da Saúde “Gravidez”, “Obesidade”, “Metformina” e “Diabetes gestacional”.

A pesquisa foi realizada de modo independente por cada autora durante o mês de junho de 2020, com posterior cruzamento de dados através do *software* Microsoft Excel® e replicação da mesma.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- População: mulheres grávidas obesas não diabéticas;
- Intervenção: uso de metformina;
- Comparação: placebo ou nenhuma intervenção;
- *Outcome*: diagnóstico de diabetes gestacional.

Os critérios de exclusão foram: estudos em mulheres com diabetes *mellitus*, DG ou outra patologia endócrina previamente diagnosticada, estudos não reali-

zados em humanos, relatos de caso, opiniões de consenso, revisões clássicas ou artigos de opinião.

O processo de seleção de artigos iniciou-se pela exclusão de artigos repetidos; de seguida procedeu-se sequencialmente à leitura dos títulos, dos resumos e, por fim, dos artigos integrais remanescentes. Em cada etapa foram excluídos os artigos que não cumpriam critérios de inclusão ou cumpriam critérios de exclusão. Em caso de discordância, o artigo em questão foi discutido e decidida a sua inclusão/exclusão, com uma taxa de concordância final de 100%. Os artigos selecionados para leitura integral foram lidos por todas as autoras, sendo a seleção final discutida e decidida unanimemente.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram divididos por tipologia e atribuídos os seus níveis de evidência (NE) e força de recomendação, de acordo com a escala SORT.⁹

RESULTADOS

Na pesquisa inicial foram encontrados 152 artigos. Após a leitura do título e resumo foram excluídos 135 e após leitura integral foram excluídos 14 artigos. Dos artigos excluídos, 17 eram repetidos, 127 divergiam do objetivo do trabalho, não cumpriam os critérios de inclusão ou cumpriam pelo menos um critério de exclusão e cinco estavam incluídos em revisões mais recentes. Obtiveram-se três artigos, entre os quais, um ensaio clínico aleatorizado e controlado e duas revisões sistemáticas (Figura 1).

Revisões sistemáticas

A revisão sistemática da Cochrane coordenada por Dodd e colaboradores, publicada em 2018, inclui três ECAC e avaliou o papel da metformina nas grávidas obesas, em *outcomes* maternos e neonatais, incluindo o diagnóstico de DG (Tabela 1).⁸ Todos os estudos incluídos tinham como comparador o placebo e como intervenção a prescrição de metformina no início do 2.º trimestre, em doses que variaram entre 500mg a 3000mg por dia. Os autores afirmam, com evidência de qualidade moderada, que a metformina não reduz o risco das grávidas desenvolverem DG. Assim, concluem que a evidência é insuficiente para apoiar o uso de metformina em mulheres com obesidade durante a gravidez.

A meta-análise de Chatzakis e colaboradores, publicada em 2019, inclui quatro ECAC. Os autores

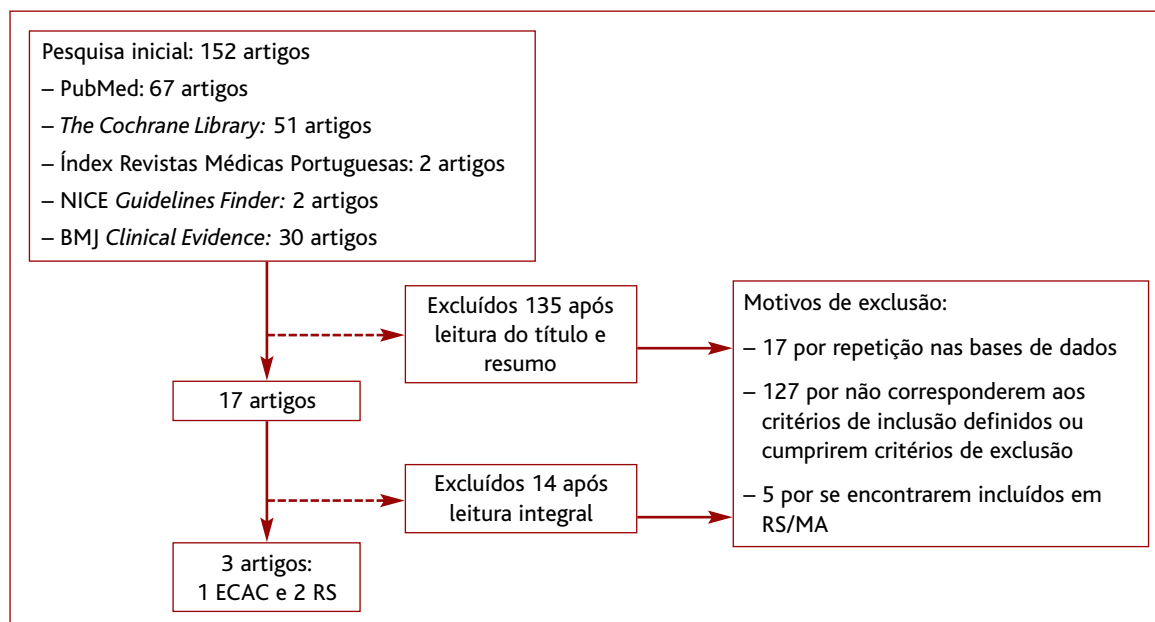


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

Legenda: ECAC = Ensaio clínico aleatorizado e controlado; RS = Revisão sistemática; MA = Meta-análise.

estabeleceram como objetivo primário o desenvolvimento de DG nas mulheres grávidas obesas. Todos os estudos compreendidos nesta revisão envolveram grávidas obesas, com exceção de um estudo que incluiu também grávidas com excesso de peso.⁸ À semelhança da revisão da Cochrane, os ECAC incluídos compararam intervenções com metformina em doses entre os 500mg e 3000mg por dia, administradas entre a 12.^a e a 18.^a semana de gestação ou na primeira consulta pré-natal, com placebo ou nenhuma intervenção. Na prevenção da DG, nenhuma das intervenções farmacológicas demonstrou ser superior em comparação com placebo/nenhuma intervenção.⁵

Ensaio clínico aleatorizado e controlado

O estudo de Sales e colaboradores, publicado em 2018, envolveu 164 grávidas obesas de uma maternidade pública brasileira, com o objetivo de avaliar a eficácia da metformina na incidência de DG nestas mulheres (Tabela 2). As participantes foram avaliadas em dois momentos: o primeiro às 20 semanas e o segundo entre as 24 e 28 semanas de gestação. O grupo de controlo recebeu orientações sobre dieta e exercício físico, sendo que o grupo de intervenção recebeu também

1000mg de metformina por dia. Este estudo concluiu que a metformina não é eficaz na prevenção do desenvolvimento de DG em mulheres grávidas obesas.¹

Diferenças metodológicas entre estudos

A análise comparativa dos resultados obtidos de cada um dos artigos incluídos nesta revisão não pode deixar de ser condicionada por algumas diferenças metodológicas. A heterogeneidade da amostra populacional (em particular, a idade gestacional e o IMC das gestantes), os critérios considerados no diagnóstico de DG e a posologia de metformina implementada podem limitar a generalização dos resultados.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão avaliavam exclusivamente mulheres com IMC superior a 30Kg/m². O estudo GRoW, na meta-análise de Chatzakis e colaboradores, é o único a abranger mulheres com sobrepeso, além de mulheres obesas. A diferença na idade gestacional das grávidas no primeiro momento de intervenção também é um ponto divergente. De facto, esta variou entre a 12.^a e a 18.^a-20.^a semanas de gestação, sendo nalguns estudos difícil de determinar a semana exata (administração na primeira consulta pré-natal ou no início do 2.^o trimestre).^{3,10-12}



TABELA 1. Revisões sistemáticas

Revisão sistemática	Metodologia	Resultados/conclusões	NE
Dodd <i>et al.</i> (2018) ⁸	<p>3 ECAC, N=892</p> <p>Chiswick, <i>et al.</i> (2015): Grávidas IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$ Metformina (N=142) vs Placebo (N=153) Duração: 12-16 sem até ao final de gestação Dose: 500mg a 2,5gr/dia Diagnóstico de DG: metformina 18%, placebo 24%, valor-p 0,27</p> <p>Syngelaki, <i>et al.</i> (2016): Grávidas IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$ Metformina (N=202) vs Placebo (N=195) Duração: 12-18 sem até ao final de gestação Dose: 3 gr/dia ou dose máxima tolerada Diagnóstico de DG: metformina 12,4%, placebo 11,3%, valor-p 0,74</p> <p>El Fattah (2016): Grávidas IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$ Metformina (N=100) vs Placebo (N=100) Duração: 2.º trimestre até 36 semanas Dose: 1gr a 3gr/dia Diagnóstico de DG: metformina 2%, placebo 6%, valor-p 0,279</p>	<p>Resultados: Sem diferença estatisticamente significativa na taxa de DG entre os grupos de mulheres que receberam metformina ou placebo.</p> <p>Conclusão: Evidência insuficiente para apoiar o uso de metformina em mulheres com obesidade durante a gravidez na prevenção de DG.</p>	1
Chatzakis, <i>et al.</i> (2019) ⁵	<p>4 ECAC, N=624</p> <p>Chiswick, <i>et al.</i> (2015). Syngelaki, <i>et al.</i> (2016) (vide supra)</p> <p>Brink, <i>et al.</i> (2018): Grávidas de alto risco para DG IMC grupo metformina $29,3\pm 5,2$ e grupo controlo $30,7\pm 5,2$ Metformina (N=24) vs Controlo (N=25) Duração: 14.ª semana até ao parto Dose: 500mg/dia 1.ª semana e depois 1000mg/dia Diagnóstico DG: metformina 55,6%, controlo 69,6%, valor-p 0,355</p> <p>Dodd, <i>et al.</i> (2019): Grávidas IMC 25-29kg/m² ou IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ Metformina (N=256) vs Controlo (N=258) Duração: 1.ª consulta pré-natal até ao parto Dose: 500mg/dia durante uma semana até 2000mg/dia Diagnóstico DG: metformina 27,93%, controlo 23,95%, valor-p 0,335</p>	<p>Resultados: Para a prevenção do DG, nenhuma das intervenções demonstrou ser superior em comparação com placebo/ninguma intervenção.</p> <p>Conclusão: As estratégias que visam prevenir o desenvolvimento do DG em mulheres com excesso de peso/obesas não parecem eficazes quando iniciadas durante a gravidez.</p>	1

Legenda: ECAC = Ensaio clínico aleatorizado e controlado; DG = Diabetes gestacional; NE = Nível de evidência; IMC = Índice de massa corporal.

O critério de diagnóstico de DG foi determinado pelos autores de cada estudo. Estes usaram maioritaria-

mente os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde de 2013;¹³ no entanto, alguns



TABELA 2. Ensaio clínico aleatorizado e controlado

Revisão sistemática	Metodologia	Resultados/conclusões	NE
Sales, <i>et al.</i> (2018) ¹	ECAC N=164 Grávidas com IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ Metformina (N=82) vs Controlo (N=82) Dose: 1000mg/dia (500mg pequeno-almoço e 500mg jantar) Avaliadas às ≤ 20 sem (pré-tratamento) e às 24-28 sem (pós tratamento) Ambos os grupos receberam guias sobre dieta e exercício físico	Resultados: Diagnóstico de DG: Grupo metformina 15,9% vs Grupo controlo 19,5% valor-p 0,683 Conclusão: A eficácia da metformina na prevenção do desenvolvimento de DG em mulheres grávidas obesas não foi significativa.	2

Legenda: ECAC = Ensaio clínico aleatorizado e controlado; DG = Diabetes gestacional; NE = Nível de evidência; IMC = Índice de massa corporal.

estudos utilizaram critérios de sociedades nacionais. Destaca-se que, no decorrer do estudo GRow, houve ainda uma mudança nos critérios de diagnóstico para DG em todo o sul da Austrália.³ Todavia, os critérios foram aplicados igualmente entre os dois grupos de tratamento e não existiram diferenças significativas no diagnóstico ou nas necessidades de metformina.³

O grupo de controlo nos diferentes estudos variou entre placebo e intervenções não-farmacológicas. No estudo GRow, o grupo de intervenção associou a metformina com intervenções do estilo de vida.⁽⁸⁾ De forma idêntica, ambos os grupos de participantes do estudo de Sales e colaboradores receberam aconselhamento nutricional e praticaram atividade física.¹ Brink e colaboradores estabeleceram ainda que todas as mulheres seguiriam uma dieta padrão de 2.000 kcal/dia.¹⁴ As intervenções do estilo de vida antes, durante e após a gravidez são eficazes no controlo do IMC e da glicemia, reduzindo por si só a incidência de DG.⁶

A dose diária de metformina não foi a mesma em todos os estudos. A dose inicial variou entre 500mg e 3000mg por dia, sendo que foram atingidas doses máximas que oscilaram entre os 1000mg e os 3000mg.^{1,3,10-12,14} Os estudos relatam efeitos adversos da metformina semelhantes aos descritos na literatura; contudo, estes não alteraram a sua tolerância nem potenciaram o abandono dos participantes.

Impacto na prática clínica

Nenhum dos estudos demonstrou superioridade do uso de metformina comparativamente a estratégias não-farmacológicas na prevenção da DG na grávida obesa. No entanto, as intervenções no estilo de vida, se implementadas apenas durante a gestação, têm um efeito limitado na redução de complicações maternas e neonatais, devendo ser iniciadas antes da concepção.¹⁵ A consulta pré-concepcional é um momento-chave para abordar as complicações associadas à obesidade e os benefícios da perda de peso antes de engravidar.¹⁵⁻¹⁶ Quando associados o aconselhamento nutricional e a atividade física obtém-se um maior impacto na perda de peso comparativamente a cada uma das intervenções isoladamente.^{5,16} Existe evidência de que uma perda ponderal de 2% a 5% pode melhorar os parâmetros metabólicos e a fertilidade da mulher.¹⁵

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos encontrados abordam o tratamento da DG, sendo que apenas um número reduzido avalia o impacto do uso da metformina na grávida obesa de forma preventiva. Apesar de algumas inconsistências metodológicas, os estudos incluídos na presente revisão são concordantes nos seus achados.

Assim, não há evidência disponível para recomendar o uso de metformina na prevenção da DG em mulheres grávidas obesas, atribuindo-se uma força de



recomendação A, de acordo com a escala SORT da *American Family Physician*.

As autoras consideram que são necessários mais estudos sobre a aplicação da metformina na população-alvo, de forma a avaliar o seu impacto real nos *outcomes* maternos e neonatais.

Com esta revisão reforça-se a manutenção das boas práticas preventivas do médico de família, através do aconselhamento pré-concepcional, da identificação precoce de grávidas com obesidade e da abordagem atempada de alterações de estilo de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sales WB, Nascimento IB, Dienstmann G, Souza ML, Silva GD, Silva JC. Effectiveness of metformin in the prevention of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018; 40(4):180-7.
2. Barreto M, Gaio V, Kislaya I, Antunes L, Rodrigues AP, Silva AC, et al. 1º Inquérito nacional de saúde com exame físico (INSEF 2015): estado de saúde [homepage]. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 2016. Available from: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Paginas/1INSEFrelat%C3%B3rio.aspx>
3. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(1):15-24.
4. Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes*. 2020;15(1):19-27.
5. Chatzakis C, Goulis DG, Mareti E, Eleftheriades M, Zavlanos A, Dinas K, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus in overweight or obese pregnant women: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107924.
6. Almeida M, Dores J, Ruas L. Consenso Diabetes Gestacional: atualização 2017 [Consensus on gestational diabetes: 2017 update]. *Rev Port Diabetes*. 2017;12(1):24-38. Portuguese
7. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):106-13.
8. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7): CD010564.
9. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
10. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374(5):434-43.
11. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):778-86.
12. El Fattah EA. Can metformin limit weight gain in the obese with pregnancy? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(3):818-25.
13. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [homepage]. Geneva:World Health Organization; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
14. Brink HS, Alkemade M, van der Lely AJ, van der Linden J. Metformin in women at high risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2018;44(3):300-2.
15. O'Connor DL, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S, et al. Canadian consensus on female nutrition: adolescence, reproduction, menopause, and beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(6):508-54.e18.
16. Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The role of physical activity in preconception, pregnancy and postpartum health. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):e28-37.

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DE CADA AUTOR

Cláudia Lourenço Oliveira: conceptualização, metodologia, investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição, visualização; Catarina Morais da Fonseca: conceptualização, metodologia, investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição; Cristina Ramos Silva: conceptualização, metodologia, investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cláudia Lourenço Oliveira
E-mail: claudia.usfstaclara@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8342-6298>

Recebido em 10-02-2021

Aceite para publicação em 12-12-2021



ABSTRACT

METFORMIN USE IN THE PREVENTION OF GESTATIONAL DIABETES IN OBESE NONDIABETIC PREGNANT WOMEN: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Objectives: To clarify the role of metformin in the prevention of gestational diabetes in obese non-diabetic pregnant women.

Data sources: The Cochrane Library, Canadian Medical Association Infobase, Database of Abstracts of Reviews of Effects, NICE Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, BMJ Clinical Evidence, PubMed, and Portuguese Medical Journals Index.

Review methods: In June 2020, we searched for meta-analysis, systematic reviews, controlled and randomized clinical trials and clinical guidelines published between May 2010 and May 2020, in Portuguese and English. The searched MeSH terms were: *Pregnancy, Obesity, Metformin, Diabetes Gestational* and the terms Health Sciences Descriptors 'Gravidez', 'Obesidade', 'Metformina', 'Diabetes gestacional'. We used the American Family Physician's Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT) scale to classify the evidence.

Results: The search provided 152 articles, of which three met the inclusion criteria and were selected. A 2018 Cochrane review, based on three randomized and randomized controlled trials (ECAC) with a total of 1,099 pregnant women, found no differences in the rate of gestational diabetes in the metformin vs. placebo groups (level of evidence 1). A meta-analysis by Chatzakis et al. evaluated four ECAC, including 624 women, and concluded that metformin does not diminish the risk of developing gestational diabetes (level of evidence 1). Sales et al. included 164 pregnant women (82 metformin vs 82 control) and concluded that the use of metformin is not effective in preventing gestational diabetes (level of evidence 2).

Conclusions: There is no available evidence to recommend metformin use for GD prevention in obese pregnant women (strength of recommendation A).

Keywords: Pregnancy; Obesity; Metformin; Diabetes, Gestational.
