

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**ANTIDIABÉTICOS ORAIS (METFORMINA E GLIBURIDA) NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG): Revisão sistemática com Metanálise**

BELO HORIZONTE

2013

Meira, Paulo Fernando Otaviano.

M514a

Antidiabéticos orais (Metformina e Gliburida) no tratamento da diabetes mellitus gestacional (DMG) [manuscrito]: revisão sistemática com metanálise. / Paulo Fernando Otaviano Meira. - - Belo Horizonte: 2013.

89f.: il.

Orientador: Antonio Carlos Vieira Cabral.

Área de concentração: Perinatalogia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipoglicemiantes. 2. Diabetes Gestacional. 3. Revisão. 4. Metanálise. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Cabral, Antonio Carlos Vieira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WK 825

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

PAULO FERNANDO OTAVIANO MEIRA

**ANTIDIABÉTICOS ORAIS (METFORMINA E GLIBURIDA) NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG): Revisão sistemática com Metanálise**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, área de concentração em Perinatologia, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Vieira Cabral

BELO HORIZONTE

2013

TERMO DE APROVAÇÃO

Paulo Otaviano Fernando Meira

ANTIDIABÉTICOS ORAIS (METFORMINA E GLIBURIDA) NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG): Revisão sistemática com Metanálise

Dissertação aprovada como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, área de concentração em Perinatologia, para a obtenção do título de Mestre pela Universidade Federal de Minas Gerais, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos Vieira Cabral
(Orientador do Programa de Saúde da Mulher, UFMG)

Profa. Dra. Alamanda Kfourri de Pereira. Membro da UFMG.

Prof. Dr. Alim Demian Membro Externo, UNIPAC de Juiz de Fora

Prof. Dr. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão, Hospital das Clínicas da UFMG.

Belo Horizonte, 30 de maio de 2013

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha querida esposa Mônica por estar sempre presente quando preciso, tanto afetiva quanto profissionalmente, e a meus filhos Bruno e Victor que enchem de alegria os meus dias.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus, meu mentor e maior admirador.

Muitas foram as pessoas que caminharam comigo nesta jornada, mas em especial ao meu Orientador que confiou em minha capacidade, trilhou meus caminhos e não mediu esforços para que esta pesquisa chegasse ao seu desfecho.

Minhas queridas e competentes alunas, que não tiveram medo e souberam aceitar e cumprir este desafio. Com certeza serão brilhantes médicas. Trabalharam como revisoras independentes. São elas: Alice Marina Osório, Fernanda Martins Cunha de Carvalho, Maria Carolina Lúiza Gonçalves, alunas da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

Minhas fieis epidemiologistas, que tudo sabem e não têm medo de abrir seu conhecimento para o próximo, Alessandra Almeida (Doutora em Saúde Pública, área de concentração: epidemiologia. Faculdade de Medicina - UFMG e Vania Eloisa de Araújo (Doutora em Medicina Interna e Terapêutica. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP).

A todos os alunos, mestres e doutores que conheci ao longo da minha formação, mas em especial aos professores da pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais onde reinam a pesquisa e o saber.

EPIGRAFE

“Concedei-nos, Senhor, a Serenidade necessária para aceitar as coisas que não podemos modificar, Coragem para modificar aquelas que podemos e Sabedoria para distinguir umas das outras.”

Santo Agostinho

RESUMO

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é um problema médico comum após a gravidez, principalmente no segundo e terceiro trimestres. A hiperglicemia está associada a resultados adversos na gravidez em mulheres com diabetes mellitus gestacional. A principal abordagem para o seu controle é a terapia dietética associada ou não a atividades físicas, com a adição de insulina quando estas intervenções não são suficientes. Apesar de representar uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, a administração de insulina é cara e inconveniente, necessitando de habilidades para seu manuseio. Além do custo elevado da terapia com insulina, verifica-se a alta complexidade em relação ao seu uso e a rejeição das pacientes ao tratamento. Dessa forma, o uso de antidiabéticos orais tem sido recomendado como uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação para o tratamento do DMG. No entanto, a segurança, os riscos e as possíveis opções de tratamento não são completamente conhecidos, acarretando dúvidas para a indicação dessa terapêutica. No total, 1819 mulheres grávidas com diagnóstico de DMG participaram dos 9 estudos incluídos. Destas, 621 foram tratadas com metformina, 454 com gliburida e 744 com insulina. O número total de participantes por estudo variou de 23 a 733. A idade gestacional média de entrada em cada grupo de intervenção nos estudos variou entre 25,44 e 30,8 semanas. O IMC variou entre 22,82 e 39,70kg/m². Estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado que comparam regimes farmacológicos para tratamento de pacientes com diabetes mellitus gestacional (DMG) incluindo: antidiabético oral (gliburida e metformina) e insulina em qualquer dose. Não foram encontradas evidências de aumento de desfechos adversos maternos e neonatais com o uso de gliburida e metformina comparados com insulina.

Palavras chaves: Gliburida, metformina, revisão sistemática, metanálise, diabetes mellitus gestacional.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common medical problem after pregnancy, especially in the second and third quarters. Hyperglycemia is associated with adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. The main approach for its control is dietary therapy with or without physical activity, with the addition of insulin when these interventions are not enough. Despite representing an effective therapy to control maternal glycemia, insulin administration is costly and inconvenient, requiring skill to handling. In addition to the high cost of insulin therapy, there is a high complexity in relation to their use and rejection of patients to treatment. Thus, the use of oral hypoglycemic agents has been recommended as a cheaper option, simple and easy to accept for treatment of GDM. However, security risks and possible treatment options are not completely known, leading questions for this therapeutic indication. In total, 1819 pregnant women diagnosed with GDM participated in 9 studies included. Of these 621 were treated with metformin, glyburide with 454 and 744 insulin. The total number of participants per study ranged 23-733. The mean gestational age of entry in each intervention group in the studies ranged between 25.44 and 30.8 weeks. The BMI ranged between 22.82 and 39.70. Type studies randomized controlled trial comparing drug regimens for treatment of patients with gestational diabetes mellitus (GDM) including: oral antidiabetic (glyburide and metformin) and insulin at any dose. There was no evidence of increased adverse maternal and neonatal outcomes with the use of glyburide and metformin compared with insulin.

Keywords: Glyburide, Metformin, systematic review, meta-analysis, gestational diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos	43
Figura 2 - Representação gráfica do risco de viés dos estudos incluídos	58
Figura 3 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.1: Hipoglicemia neonatal	60
Figura 4 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. -Desfecho 1.2: Macrossomia ou GIG	60
Figura 5 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.3: Necessidade UTI neonatal	61
Figura 6 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.4: Peso ao nascer	61
Figura 7 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.5: Glicemia materna em Jejum	62
Figura 8 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.6: Glicemia materna pós-prandial 2 horas.....	62
Figura 9 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.1: Hipoglicemia neonatal	63
Figura 10 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.2: Peso ao nascer	63
Figura 11 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.3: Falha tratamento - Substituído por insulina	64
Figura 12 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.4: Necessidade de UTI Neonatal.....	64
Figura 13 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.5: Macrossomia ou GIG.....	64
Figura 14 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.6: Glicemia materna em jejum	64
Figura 15 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.7: Glicemia materna pós-prandial 2 horas.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário dos ECR em andamento no ClinicalTrials.gov, sem publicação	444
Tabela 2 - Características maternas basais.....	53
Tabela 3 - Resultados dos principais desfechos avaliados nos estudos incluídos	56
Tabela 4 - Risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com critérios sugeridos pela Colaboração Cochrane	57
Tabela 5 - Sumário das Metanálises da Comparação Antidiabéticos Orais x Insulina ..	59
Tabela 6 - Sumário das Metanálises da Comparação Gliburida x Metformina	63

LISTA DE SIGLAS

ADA – American Diabetes Association
DMG - Diabetes Mellitus Gestacional
DP – Desvio padrão
DPP-IV - Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)
ECR – Estudos Clínicos randomizados
FEBRASGO – Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
GIG – Grande para Idade Gestacional
GIP (gastric inhibitory polypeptide)
GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
GLUT 1 - Transportador de glicose tipo 1
GLUT 4 - Transportador de glicose tipo 4
HbA1c – Hemoglobina glicada
IADPSG - International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group
IMC – Índice de Massa Corporal
MIG - In the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) trial
OMS – Organização Mundial da Saúde
PPAR γ - Peroxisome proliferator-activated receptor
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses MP –
Diferença da média ponderada
RR – Risco relativo
SDB – Sociedade Brasileira de Diabetes
SUR – Receptor de sulfuniluréia
SUS – Sistema Único de Saúde
TTOG – Teste Tolerância Oral à Glicose
UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 MÉTODOS	38
2.1 Critérios de inclusão	39
2.2 Critérios de exclusão	40
2.3 Estratégia de busca	40
2.4 Seleção dos estudos	40
2.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	41
2.6 Processo de coleta de dados	41
2.7 Análise estatística e apresentação dos dados	41
2.7.1 Dados dicotômicos	42
2.7.2 Dados contínuos	42
2.7.3 Avaliação da heterogeneidade	42
3 RESULTADOS	43
3.1 Resultados da Busca	43
3.2 Descrição dos estudos incluídos	42
3.3 Participantes	54
3.4 Intervenções	54
3.5 Desfechos	54
3.6 Estudos Excluídos	54
3.7 Conflitos de interesse	55
3.8 Qualidade metodológica e risco de viés	57
3.9 Metanálises	59
3.9.1 Antidiabéticos Orais (Gliburida e Metformina) vs Insulina	59
3.9.2 Gliburida vs Metformina	61
4 Discussão	66
5 Conclusão	70
5.1 Limitações	70
5.2 Implicações para a prática clínica	70

REFERÊNCIAS.....	72
ANEXO 1 – Estratégias de busca	88
ANEXO 2 – Ata da defesa	91
ANEXO 3 - Declaração de aprovação	92

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação de mestrado tem como objetivo avaliar a eficácia no uso de antidiabéticos orais na gravidez baseada em uma revisão sistemática com metanálise cujos principais pontos a serem analisados serão os desfechos maternos e fetais.

Se traçarmos uma linha de tempo, cujo marco zero seria a resistência insulínica e o extremo oposto o diagnóstico final do Diabetes Mellitus Gestacional, passaríamos por vários momentos, tais como glicemia alterada de jejum, intolerância aos carboidratos, obesidade visceral e alterações lipídicas, hoje definidos como risco aumentado de Diabetes ou simplesmente pré-diabetes e levando-se em conta os métodos atuais de análise laboratorial onde a glicemia de jejum ainda é usada rotineiramente para pesquisa não estaríamos enxergando o desfecho destas variabilidades glicêmicas, assim como os próprios profissionais de saúde não estão atentos para estas alterações, em uma mulher, que possivelmente pensa em uma gravidez futura.

Inicialmente será dada ênfase ao período pré-gestacional. Momento em que esta mulher encontra-se exposta a fatores de riscos para o desenvolvimento da resistência insulínica, fase esta sabidamente muito precoce e na maioria dos casos desconsiderada como um processo patológico, extremamente prematuro, no desenrolar das alterações glicêmicas da gravidez.

Em seguida será demonstrado como as alterações glicêmicas tais como a glicemia alterada de jejum e a intolerância aos carboidratos, assim como a obesidade já estão presentes nas mulheres com riscos metabólicos ou como um fator de gatilho para o surgimento do diabetes gestacional.

Mais será discutido sobre o Diabetes Gestacional propriamente dito e sua terapêutica, dando ênfase ao uso de medicamentos orais, uma vez que sabidamente a insulino terapia sempre foi medicação de escolha para esta fase metabólica gestacional. A revisão sistemática e a metanálise será baseada no uso destes medicamentos e sua eficácia, segurança, assim como os possíveis efeitos positivos e negativos na sua utilização.

Como conclusão final pretende-se demonstrar que os antiabéticos orais são tão eficazes e seguros quando comparado a insulina no manejo dos desfechos maternos e fetais na vigência do Diabetes Mellitus Gestacional.

Para a saúde da mulher há de se esperar uma gestação sem intercorrências, utilização de medicamentos mais fáceis de serem utilizados, menores riscos de complicações, tais como hipoglicemias, cetacidose, macrosomia fetal e melhor controle glicêmico

A- Mecanismos da hiperglicemia. A Síndrome Metabólica como centro da questão.

Por que uma plethora de condições mórbidas resolve se juntar num único indivíduo e promover sua morte prematura ? O que determina o início da apoptose celular e da síndrome metabólica, que ao cabo de algum tempo culmina tanto com a morte celular como com eventos cardiovasculares e a morte do indivíduo ?

Existe alguma analogia entre obesidade, resistência insulínica e hiperinsulinismo e o acúmulo de gordura intracelular e deprivação de glicose ?

E entre sedentarismo e inatividade celular, e dificuldade de lidar com stress e tensão intracelular ?

B- O Controle Hipotalâmico da Fome e da Termogênese – Implicações no Desenvolvimento da Obesidade.

Não é difícil concluir a partir de uma observação simples das pessoas que transitam pelas ruas, que a obesidade é hoje um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. Os inúmeros estudos que abordam as diferentes apresentações epidemiológicas desta doença revelam números que nos surpreendem mais a cada ano. Partindo de uma prevalência global de 10% em 1960, a população dos Estados Unidos possui hoje mais de 30% de pessoas com obesidade (1,2). No Brasil, dados coletados em 1975 mostravam que 7% das mulheres e 2,8% dos homens estavam obesos (3). Tais prevalências chegaram respectivamente, a 12,5% em 2000 (3). Projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam para prevalências maiores que 50% nos Estados Unidos e maiores que 25% no Brasil, no ano de 2025.

Nos últimos dez anos, avanços consideráveis foram obtidos na caracterização dos mecanismos hipotalâmicos de controle da fome e da homeostase energética. Em grande parte, tais avanços foram possíveis graças à identificação do hormônio leptina e dos estudos de sua ação no sistema nervoso central.

C- Os mecanismos moleculares de ação da leptina no hipotálamo.

A leptina é um hormônio com características estruturais de citocina, produzida predominantemente pelo tecido adiposo branco em relação proporcional direta à massa de tecido adiposo. A sinalização da leptina depende de sua ligação a um receptor monomérico trans-membrana da família dos receptores de citocina da classe I. A ligação da leptina ao seu receptor promove o recrutamento de outra unidade de receptor que se encontra nas adjacências, formando assim uma estrutura transitoriamente diédrica. A modificação conformacional induzida pela ligação da leptina e pela dimerização de receptores induz a atividade catalítica da enzima Janus quinase (JAK-2) associada, a qual se auto-fosforila em vários resíduos tirosina, tornando-se assim ativa para que, a seguir, fosforila e ative a outra molécula JAK-2 ligada ao segundo receptor. Subsequentemente, as JAK-2 ativas catalisam a fosforilação dos receptores ObRb nas tirosinas 985 e 1138. Desta forma, criam-se três sítios ativos que darão continuidade ao sinal da leptina. O primeiro sítio encontra-se na molécula de JAK-2 fosforilada. Este sítio promove o recrutamento e a fosforilação das proteínas da família dos substratos do receptor de insulina (IRSs). O IRSs (principalmente IRS-2) fosforilados são responsáveis pela ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que desempenha um papel relevante na transdução do sinal da leptina em direção ao controle do ritmo de disparos neuronais, o que, em última instância, regula a liberação de neurotransmissores relacionados ao controle da fome e termogênese nos terminais sinápticos. O segundo sítio encontra-se na adjacência do resíduo tirosina 985 fosforilado no ObRb. Este sítio é responsável pelo recrutamento e ativação da enzima SHP-2, a qual atua como intermediário na ativação de p21 ras e da via MAP quinase, culminando com a ativação das ERKs, que desempenham papel pouco conhecido no controle da expressão gênica neuronal controlada pela leptina. Por fim, o terceiro sítio

encontra-se nas adjacências da tirosina 1138 do ObRb fosforilado. Este sítio promove o recrutamento de moléculas da família de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs, predominantemente STAT-3) responsáveis por induzir o sinal gerado pela leptina ao núcleo, onde coordenarão a transcrição de genes de neurotransmissores responsivos ao sinal hormonal.

Os avanços na caracterização dos mecanismos de ação da leptina no hipotálamo logo revelaram que a transdução do sinal deste hormônio sofre importante controle por vias paralelas de sinalização celular, sendo que, até o presente momento, a insulina se destaca como principal modulador do sinal de leptina.

D- Os mecanismos moleculares de ação da insulina no hipotálamo.

Diferente da leptina, os mecanismos moleculares de sinalização da insulina vêm sendo estudados desde o início dos anos 80, quando da caracterização da atividade tirosina quinase intrínseca do seu receptor (IR). Entretanto, a maioria dos estudos que geraram este conhecimento evidencia esta ação em tecidos periféricos, tais como músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo. Somente nos últimos 10 anos obtiveram-se avanços importantes no conhecimento da ação central, ou mais especificamente, hipotalâmica da insulina.

Não existem diferenças estruturais entre IR expresso em tecidos periféricos e no sistema nervoso central. Assim, após ligar-se ao IR expresso no hipotálamo, a insulina promove, através de modificações conformacionais, a ativação de um sítio catalítico localizado na região que compreende as tirosinas 1145, 1150 e 1151 da sub-unidade β do receptor. Uma vez ativo, este sítio catalisa a fosforilação em tirosina dos receptores 953, 960, 1136 e 1322, o que torna o receptor apto a dar continuidade à transdução do sinal. No hipotálamo, a insulina promove a ativação de pelo menos duas vias distintas de sinalização. A primeira depende do recrutamento e fosforilação em tirosina de substratos clássicos do IR, os IRSs (17). Aqui, como no caso da leptina, o IRS-2 parece desempenhar um papel predominante, o que pode ser explicado em parte pela sua expressão preferencial em regiões que possuem maior número de neurônios que portam o IR. A fosforilação de IRSs promove a ligação e ativação da enzima PIK3 que,

como no caso da leptina, conecta o sinal da insulina ao controle do ritmo de disparos neuronais, o que é condicionado à ativação de canais de potássio ATP-dependente (19). A segunda via depende da ativação da enzima JAK-2. Apesar de possuir atividade tirosina quinase intrínseca, o IR é capaz de interagir com, e ativar, a JAK-2 em vários tecidos, inclusive no hipotálamo. Uma vez fosforilada e ativa, a JAK-2 recruta e fosforila STAT-3, a qual conecta o sinal da insulina ao controle da transcrição de genes de neurotransmissores envolvidos com o controle da fonte e da termogênese.

Avaliando as proteínas ativadas pela leptina e pela insulina no hipotálamo, fica claro que ambas atuam em vias semelhantes. Este fenômeno de comunicação entre as vias de sinalização e modulação de eventos celulares denomina-se cross-talk molecular. Parece que esta comunicação entre as vias de sinalização da leptina e da insulina exerce importante efeito regulador sobre os efeitos fisiológicos finais de cada um destes hormônios.

E- Os resultados funcionais da ação da leptina e da insulina no hipotálamo.

Na última década, as expressões de ObRb e IR no sistema nervoso central foram avaliadas por vários grupos que observaram que, apesar de ambos os receptores serem encontrados em múltiplas e distintas regiões do cérebro, a presença no hipotálamo, e mais especificamente no núcleo arqueado, é a mais marcante. Até o presente, duas sub-populações de neurônios foram bem caracterizadas no núcleo arqueado. Uma expressa os neurotransmissores orexígenos NPY e AgRP, enquanto a outra expressa os neurotransmissores anorexígenos α -MSH (clivado a partir de POMC) e CART (22). Neurônios α -MSH/CARTérgicos do núcleo arqueado possuem conexões inibitórias longas com neurônios localizados no núcleo hipotalâmico lateral (LH), além de possuírem também conexões excitatórias longas com neurônios do núcleo paraventricular (PVN). As características das conexões dos neurônios NPY/AgRPérgicos são mais controversas. Na visão tradicional, tanto neurônios NPY/AgRPérgicos quanto neurônios α -MSH/CARTérgicos expressam ObRb e IR, estes neurônios possuem apenas conexões inibitórias longas com o PVN e excitatórias longas com o LH.

Num ambiente onde predominam os baixos níveis de leptina e insulina, como por exemplo, durante o jejum prolongado e em indivíduos com baixo percentual de gordura corporal, a maior parte dos receptores ObRb e IR no núcleo arqueado está desocupada. Nesta situação, predominam os sinais de conexão excitatórios para os neurônios NPY/AgRPérgicos e os sinais e conexões inibitórios para os α -MSH/CARTérgicos. Como resultado, há aumento da expressão de orexina e MCH no LH e CRH no PVN. Por outro lado, após uma refeição, quando principalmente os níveis de insulina se elevam, ou quando há discreto aumento da massa de tecido adiposo, que resultam no aumento dos níveis de leptina e insulina, existe uma redução da expressão de orexina e MCH no LH e aumento da expressão de TRH e CRH no PVN. Acredita-se hoje que falhas em alguns dos componentes deste complexo sistema de controle da homeostase energética possam desempenhar um papel importante no desenvolvimento da obesidade, que, como consequência, daria lugar a resistência insulínica, hipertensão arterial, dislipidemia, aterosclerose (24) e alterações glicêmicas prematuras que no período gestacional poderia ser o gatinho para o surgimento do diabetes gestacional.

F- Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica.

À medida que a doença cardiovascular foi se tornando a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos no transcorrer do século 20, o entendimento das bases fisiopatológicas da doença e a busca de fatores de risco que pudessem prevenir seu aparecimento foram se tornando importante foco de pesquisas nesta área. O entendimento de que a agregação de diversos fatores de risco, ligados por um elo comum que é a resistência insulínica, pudesse compor uma síndrome não é um conceito novo, pois foi originalmente proposto em uma publicação clássica de Reaven, em 1988.

A resistência à insulina correlaciona-se com o grau de obesidade, especialmente a obesidade abdominal, e é forte fator preditivo para o desenvolvimento do diabetes, assim como o é a presença de processo inflamatório difuso e a obesidade. A insulina, além de seus clássicos efeitos na homeostase glicêmica, também apresenta atividades

anti-inflamatórias, de forma que um estado de resistência insulínica não apenas reduz a utilização da glicose pelos tecidos insulino-sensíveis, mas também estimula a sinalização pró-inflamatória.

A resistência à insulina tem como mais importante contribuinte o excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, os quais se originam do tecido adiposo e das lipoproteínas ricas em triglicérides. Em acordo com as ações anti-lipolítica e de estímulo à lipase lipoprotéica da insulina, a resistência a este hormônio é determinante de lipólise e aumento de AGL. No fígado, ao AGL aumentam a produção de glicose, triglicérides e lipoproteínas de baixa densidade (VLDL), associando-se redução do colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumento da densidade das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c). No músculo, os AGL reduzem a sensibilidade à insulina, inibindo a captação de glicose insulino-mediada. Dados epidemiológicos demonstram papel preditivo dos AGL no desenvolvimento do diabetes suportam dos dados fisiopatológicos descritos. Aumento da glicose circulante e liberação de AGL aumentam a secreção de insulina do pâncreas, resultando em hiperinsulinemia, a qual pode levar à retenção de sódio e aumento da atividade simpática, contribuintes da hipertensão.

G- Transportadores de Glicose.

Os transportadores de glicose são uma família de 14 membros, os quais permitem a difusão facilitada de glicose, por gradiente de concentração, através da membrana das células. Estas proteínas de 50-60 kDa, denominadas GLUTs 1 a 14 em ordem cronológica de caracterização, são expressas de forma tecido e células-específicas apresentando propriedade cinéticas e reguladoras distintas que refletem seus papéis definidos no metabolismo celular da glicose e homeostase glicêmica corporal total. Além disto, a função de uma mesma isoforma pode ser diferente de um tecido para outro, em consequência do processo de diferenciação celular.

O GLUT4 é o chamado transportador de glicose insulino-sensível, cujo principal papel é proporcionar a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo e muscular, tecidos que expressam especificamente, mas não unicamente, a proteína GLUT4.

Modificações na expressão deste gen, tanto em tecido adiposo quanto em músculo esquelético, correlacionam-se de maneira direta com aumento ou redução da sensibilidade insulínica.

Nas células em repouso, o GLUT4 localiza-se principalmente no compartimento intracelular, representando em adipócitos até 95% do conteúdo celular total deste transportador. O estímulo insulínico determina a movimentação de GLUT4 deste compartimento, e sua translocação em direção à membrana plasmática agudamente aumenta a captação de glicose, participando de forma importante no controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático (31). Esse mecanismo torna a captação de glicose em músculo e tecido adiposo dependente da transmissão do sinal insulínico, e alterações nesta via, assim como a interferência de outros hormônios como angiotensina, têm sido amplamente investigados.

Ainda, embora redução no conteúdo de GLUT4 em tecido adiposo sem alterações em músculos esqueléticos tenha sido observada em humanos com obesidade e/ou diabetes, outras observações reforçam o papel chave do GLUT4 no tecido adiposo sobre a sensibilidade à insulina. Em animais transgênicos, a redução de GLUT4 seletivamente em tecido adiposo causa intolerância à sobrecarga glicídica e RI, embora haja expressão normal de GLUT4 em tecido muscular esquelético. Inversamente, em animais transgênicos com expressão elevada de GLUT4 seletivamente em tecido adiposo, ocorre um aumento global na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose, mesmo na presença de diabetes.

H- GLUT4 em obesidade, resistência insulínica e Diabetes.

A expressão de GLUT4 em tecido muscular esquelético tem sido investigada em vários modelos de obesidade, apresentando resultados nem sempre concordantes.

Em ratos, sabe-se que o aumento da idade é caracterizado pelo desenvolvimento espontâneo de um quadro de obesidade, que se acompanha de RI de forma que o estudo desta espécie é um modelo interessante para avaliar essas alterações idade-dependentes. Redução do conteúdo de proteínas total de GLUT4 em tecido muscular foi inicialmente observada em ratos obesos de 20 meses de idade, o que foi

posteriormente evidenciado ocorrer em ratas Long-Evans, já aos 10 meses de idade, permanecendo até 25 meses de idade (38).O mesmo já foi observado em músculos esqueléticos de idosos, e relacionado à instalação de RI. Além disto, em humanos com DM2, a RI envolve também um defeito na translocação do GLUT4 para o sarcolema e túbulos T. Portanto, tanto redução no conteúdo de GLUT4 como defeito na sua translocação do intracelular para a membrana celular foram observadas em modelos animais e em humanos com obesidade e/ou RI e/ou DM2.

No tecido adiposo, redução na expressão de GLUT4 associa-se com obesidade e desenvolvimento da RI, independentemente da regulação que ocorrer em músculos esqueléticos. Esta regulação negativa do GLUT4 em tecido adiposo é observada de forma consistente em estados de RI, tais como obesidade, DM2 e síndrome metabólica. Se por um lado, tanto em humanos como na maioria dos modelos experimentais, RI associa-se com obesidade, algumas situações de RI sem obesidade também já mostraram que se acompanham de redução na expressão do GLUT4, tais como gestação, DM e síndrome dos ovários policísticos.

A regulação da homeostase intra e extra celular da glicose está diretamente relacionada ao controle preciso da expressão dos genes que codificam as diferentes isoformas de proteínas transportadoras de glicose, as quais se expressam de maneira tecido-específica, em consequência deste padrão de ativação dos fatores transcricionais reguladores de cada gene, em cada tipo celular. Na síndrome metabólica, dependendo dos componentes presentes e da magnitude dos acometimentos, importantes alterações na expressão dos transportadores de glicose podem ser observados, as quais determinam mudanças nos fluxos territoriais de glicose que concorrem para alterar a homeostasia extracelular da glicose e/ou o metabolismo intracelular do substrato, este último conduzindo a alterações funcionais locais. Alterações do GLUT4 em tecido adiposo e muscular esquelético são fundamentais na sensibilidade tecidual à insulina, e repercutem em perda do controle glicêmico. Além disso, alterações na expressão de transportadores de glicose em outros tipos celulares podem determinar disfunções locais e/ou sistêmicas. Neste sentido destacam-se: redução do GLUT2 em células β pancreáticas, o que altera a secreção de insulina induzida por glicose; redução do GLUT4 em células musculares lisas vascular, o que

aumenta a contratilidade celular e o tono vascular; diminuição do GLUT1 na célula endotelial da barreira hemato-encefálica, o que altera aporte de glicose ao interstício cerebral; diminuição de GLUT4 em célula muscular cardíaca, o que altera a capacidade oxidativa da fibra; e aumento de GLUT2 e SGLT2 em células epitelial do túbulo renal e de GLUT1 em célula mesangial glomerular, o que contribui para o desenvolvimento de nefropatia. As condições metabólico-hormonais em cada tipo celular podem determinar uma regulação diferencial na expressão de um mesmo gene, por exemplo, enquanto a expressão do GLUT2 diminui na célula β pancreática, aumenta em fígado e rim, com consequências específicas para cada território. Todas essas observações demonstram que importantes alterações nos fluxos de glicose em diferentes tipos celulares ocorrem na SM.

I- O Tecido Adiposo como Centro Regulador do Metabolismo.

Se a resistência insulínica tem uma ligação direta com os transtornos glicêmicos, a obesidade relaciona-se diretamente com a síndrome metabólica.

Para garantir a sobrevivência de todas as espécies, mesmo em condições de escassez de nutrientes no meio ambiente, os mamíferos são capazes de estocar o excesso de calorias consumidas e não requisitadas para suprir suas necessidades metabólicas imediatas, como lipídios (triacilgliceróis), proteínas e carboidratos (glicogênio).

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo a sua integridade funcional. A regulação destes processos ocorre por meio por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais e depende das necessidades energéticas do indivíduo. O tecido adiposo, em mamíferos, apresenta-se sob a forma de tecido adiposo branco, cuja principal função é armazenar o triacilglicerol em seu citoplasma, já o tecido adiposo marrom é especializado na produção de calor (termogênese) e, portanto, participa ativamente na regulação da temperatura corporal.

O tecido adiposo branco apresenta funções mais abrangentes, tais como proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, adequado deslizamento entre

vísceras e feixes musculares, sem comprometer a integridade e funcionalidade dos mesmos. Outra função é sua capacidade de armazenar energia, fornecendo mais calorias por grama em comparação com os carboidratos (9 kcal/grama vs. 4 kcal/grama) respectivamente, o que confere ao tecido adiposo branco o status de importante sistema de tamponamento para o balanço energético.

A descoberta de que o tecido adiposo branco (TAB) é capaz de secretar substâncias (adipocinas) com importantes efeitos biológicos, grande importância foi dada ao seu papel endocrinológico, visto que este tecido não é apenas um fornecedor e armazenador de energia, mas sim, um órgão dinâmico envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos.

A estrutura proteica, assim como a função fisiológica das adipocinas identificadas até o momento, é altamente variada e compreende proteínas relacionadas ao sistema imune, como as citocinas clássicas – fator de crescimento tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), fatores de crescimento (fator transformador de crescimento β – TGF- β) e proteínas da via complemento alternativa (adipsina). Outras adipocinas estão envolvidas na regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), homeostase vascular (inibidor do ativador de plaminogênio 1 – PAI-1), homeostase glicêmica (adiponectina) e angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF).

Entretanto, a adipocina que tem chamado a atenção em especial é a leptina, um hormônio descoberto em 1994, produto do gene *ob* do camundongo obeso (*ob/ob*). Este camundongo apresenta comportamento e fisiologia de animais em um estado constante de jejum, com níveis séricos de corticosterona elevados, incapazes de se manterem aquecidos, com comprometimento no crescimento, reprodução e alterado limiar de apetite. O que gera a obesidade característica com distúrbios metabólicos similares àqueles de animais diabéticos resistentes à insulina.

A leptina é codificada por um gene que tem três exons e dois íntrons. A região promotora tem sítios de ligação como TATA Box, e elementos responsivos a C/EBPs (proteínas ligadoras ao amplificador CCAAT – CCAAT/ enhancer binding protein), GRE (elemento responsivo a glicocorticoides) e CREB (proteína ligadora ao elemento responsivo ao AMPc). A transcrição e tradução ocorrem no tecido adiposo, placenta e trato gastrointestinal, onde a razão de produção é diretamente relacionada a massa de

tecido adiposo. Os níveis de leptina circulantes parecem estar diretamente relacionados com a quantidade de seu RNAm no tecido adiposo. A insulina apresenta relação diretamente proporcional com os níveis de leptina. Glicocorticoides, estrógenos, citocinas inflamatórias e quadros de infecção aguda aumentam, enquanto baixas temperaturas, estimulação adrenérgica, hormônio do crescimento, hormônios tireoidianos, esteroides androgênicos, melatonina e fumo parecem diminuir os seus níveis.

Os receptores de leptina, OB-R, pertencem à família de receptores das citocinas I, que incluem os receptores para as interleucinas 2 e 7, LIF, GMS-CSF, GRH, prolactina e eritropoietina. Na presença de leptina, seus receptores dimerizam e são ativados por alterações conformacionais, levando à ativação de proteínas JAK (janus quinase) e STAT (Signal Transduction and Activation of Transcription). Os monômeros do receptor são fosforilados em resíduo tirosina do domínio intracelular por uma janus quinase 2, passando a ancorar três proteínas transdutoras do sinal e ativadoras da transcrição (STATs 3, 5 e 6). As STATs ancoradas são então fosforiladas em resíduos tirosina pela JAK, dissociando-se do receptor e formando homo ou heterodímeros que se movimentam no núcleo, onde se ligam a sequências específicas de DNA, estimulando assim a expressão de genes-alvos específicos. Outras vias de sinalização já foram demonstradas, tais como JNK (NH₂-TERMINAL C-Jun cinase), p38 (p38 MAP cinase), cinase reguladora extracelularmente (ERK), fosfolipase C (PLC), prostaglandinas E₂/F₂ (PGE₂/PGF₂) entre outras.

A leptina, proteína pequena com 167 resíduos de aminoácidos e 16 kDA, possui um importante papel na regulação do balanço energético, apresentando duas ações: a primeira, em neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico, onde estimula a expressão de neuropeptídeos ligados aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar (pro-ópio-melanocortina – POMC e transcrito relacionado à cocaína e anfetamina CART) e aumento do gasto energético total, via inervação simpática; e a segunda, em outros neurônios do mesmo núcleo, inibindo a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo agouti (AgRP), envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e na redução do gasto energético. Seus efeitos também se estendem ao metabolismo lipídico, com a ativação da adenil-ciclase e aumento da oxidação lipídica no músculo

esquelético e, no fígado, suprimindo a atividade da esterol-CoA dessaturase e reduzindo a síntese de TAG a partir de ácidos graxos moninsaturados.

Além de importante lipostato, a leptina exerce outros efeitos na reprodução angiogênica, na resposta imune, controle da pressão arterial e osteogênese. A habilidade da leptina em restaurar a puberdade e fertilidade foi evidenciada em ratos ob/ob, demonstrando que este hormônio é necessário para a maturação do eixo reprodutivo, uma vez que sua deficiência ou insensibilidade está associada a hipogonadismo hipotalâmico.

J- Metabolismo dos Adipócitos.

Em virtude de sua destacada atuação na regulação metabólica, aliada a importância que adquiriu nos últimos tempos, o tecido adiposo passou a ser considerado um órgão central no controle metabólico. Reforça esta impressão o fato de que este tecido sofre a atuação de uma imensa lista de outros hormônios que promovem efeitos diversos, não só sobre seu metabolismo como sobre a sua função endócrina, e sobre a regulação da adipogênese.

As principais ações metabólicas podem ser divididas em atividades lipogênicas e atividades lipolíticas. Entende-se com atividades lipogênicas todos os processos metabólicos que resultam em biossíntese, incorporação e armazenamento de TAG na gotícula de gordura intracitoplasmática, ao passo que atividade lipolítica se refere às ações que resultam na hidrólise do TAG armazenado e na liberação de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol.

Para a biossíntese de TAG, o adipócito necessita de uma fonte de glicerol-3-fosfato e de AGL complexado com coenzima A, constituindo o composto acilCoA. O primeiro é obtido como um produto da via glicolítica, e o segundo provém da biossíntese a partir de acetilCoA ou da captação de AGL proveniente de lipoproteínas (quilomicrons e VLDL) circulatórias que no TAG sofrem nelas contido, liberando os AGL, que são transportados para o citoplasma dos adipócitos.

A produção de glicerol-3-fosfato requer a captação de glicose, o que envolve proteínas transportadoras específicas, os GLUTs, e este processo é controlado pela insulina.

Assim, a insulina secretada durante o período prandial, estimula a translocação de GLUT4 para a membrana celular, aumentando o transporte de glicose. Além disso, o ritmo de metabolização da hexose é acelerado pela insulina, gerando mais glicerol-3 fosfato.

Parte do fluxo de metabolitos da via glicolítica segue em direção à formação de piruvato que, transportado para o interior da mitocôndria, é transformado em acetilCoA pela ação da piruvato desidrogenase (PDH). Este é acoplado a oxalacetato pela ação da citrato sintase (CS), gerando citrato. Parte do citrato é transportado de volta ao citoplasma, onde sofre a ação da enzima ATP-citratoliase (ATP-CL), gerando novamente acetilCoA. Esta sofre a ação da enzima acetil-CoA carboxilase (ACC) transformando-se em melonil-CoA. Este último produto entra em complexa via de síntese de ácidos graxos, catalisada pela enzima ácido graxo sintase (FAZ), que culmina na formação de acilCoa, que é utilizada para a esterificação com glicerol-3-P, completando a biossíntese de TAG, que é finalmente incorporado à gotícula citoplasmática de gordura. A FAZ necessita, para sua ação, da presença do co-fator NADPH₂, que é fornecido pela via do shunt das pentoses (uma via metabólica menor da glicose paralela à via glicolítica) e pela ação da enzima málica (EM).

Embora o tecido adiposo branco seja capaz de sintetizar AGL, este é fornecido ao tecido em maior quantidade pelas lipoproteínas já mencionadas. Estas são submetidas à ação da LPL por ocasião da passagem desse material pela microcirculação do tecido adiposo. Assim, os AGL são liberados das partículas e são capturados pelos adipócitos. Devido à presença de carboxila, que é uma estrutura polar, a difusão dos AGL pelas membranas dos adipócitos não é um processo simples do ponto de vista termodinâmico, pois este composto teria que atravessar a parede a região hidrofóbica apolar da bicamada lipídica da membrana celular. Desta forma, a proporção maior da captação se dá por difusão facilitada através de transportadores. Foram descritas proteínas que facilitam o transporte de AGL, entre as quais a CD36, presente em inúmeras membranas biológicas, onde atua como receptor de vários tipos de moléculas, tendo um papel de cooperar com o processo de captação. A CD36 apresenta a molécula de AGL para uma outra proteína, FATP (proteína transportadora de AGL), que, como a CD36, é uma proteína integral da membrana e atua como um facilitador da

difusão para o interior da célula. Uma vez no citosol, que é um meio aquoso, o AGL se liga a outra proteína ligadora, FABP, que transporta o produto para ser acilado com coenzima A. Este processo é executado por uma outra proteína integral da membrana, a acilCoA sintase (ACS). Finda esta etapa, a acetilCoA é levada por outra proteína, a ACBP (proteína ligadora de acetilCoA), para os locais de esterificação com glicerol-3-P. Uma vez concluída a síntese dos TAG, estes são transferidos para gotículas de óleo citoplasmática.

A síntese de TAG ocorre em vários tecidos, além dos adipócitos, nos quais o acúmulo de TAG leva a formação de gotículas intracitoplasmáticas de óleo. A ocorrência destas inclusões oleosas em outros tecidos, entretanto, é um sinal de irregularidade. O acúmulo de TAG no citoplasma de outras células que não adipócitos permite que estes substratos sejam metabolizados, levando à formação de produtos como ceramidas, que propiciam a ativação de sintase de óxido nítrico induzida (iNOS), com consequente formação de NO e indução de processos de apoptose através da ativação de fator nuclear κ B (NF κ B) (46). Isto é descrito como um fenômeno de lipotoxicidade. Entre as manifestações de lipotoxicidade citam-se a esteatose hepática e muscular, comuns em uma série de entidades patológicas. O adipócito está aparentemente imune a este processo. Uma das causas disto é o fato de que as gotículas de gordura de óleo, nos adipócitos, estão completamente envoltas por uma camada proteica de perilipinas, o que impede os TAG de serem metabolizados de forma semelhantes ao descrito em outras células.

A outra habilidade importante do adipócito é a de realizar a lipólise dos TAG, liberando AGL e glicerol. Este processo depende da ativação da enzima lipase hormônio-sensível (HSL). A sua ativação se dá por meio de fosforilação em serina, pela ação da cinase proteica A (PKA). Este processo é estimulado principalmente por catecolaminas, e ocorre durante o jejum ou em condições de grande demanda de energia metabólica, como o exercício físico e certas situações de estresse, nas quais há uma intensa solicitação simpática. Durante a ativação da lipólise, aumentam os níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPc) com a consequente ativação da PKA. Esta atua também sobre as perilipinas de forma semelhante à HSL. As perlipinas fosforiladas se deslocam da superfície das gotículas de óleo, se dispersam pelo citosol e abrem espaços para o

acesso da HSL ao seu substrato, o TAG. Ao AGL formados se ligam à FABP e são levados à membrana celular, onde são liberados para o meio extracelular mediante o transporte através da FATP. O glicerol é transportado para o exterior celular através de transportadores específicos, que são proteínas pertencentes à família das aquagliceroporinas.

K- Adipogênese.

Os estudos sobre o processo de diferenciação do tecido adiposo, fenômeno denominado de adipogênese, tem sido extensivamente realizados *in vitro*, com o intuito de desvendar a base molecular e celular do desenvolvimento do tecido adiposo e o seu comprometimento em estados fisiológicos e patológicos, de modo a permitir a formulação de estratégias terapêuticas e preventivas do excesso de tecido adiposo (obesidade) e de sua escassez (lipodistrofias e lipoatrofias).

A partir de estudos morfológicos realizados em embriões humanos, ficou comprovado que a adipogênese se inicia antes do nascimento.

Após o nascimento ocorre uma expansão rápida do tecido adiposo, como resultado do aumento do tamanho e do número celular. O potencial de gerar novas células de gordura persiste mesmo na fase adulta. Mudanças no número de adipócitos ocorrem mediante um complexo arranjo de eventos que envolvem proliferação e diferenciação de pré-adipócitos. A diferenciação do pré-adipócito em adipócito é um processo altamente controlado. Fatores de transcrição adipogênicos, incluindo o receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ), a proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis (SREBP-1c) e as proteínas ligantes ao amplificador CCAT (CCAAT/enhancer binding protein – C/EBPs) desempenham um papel-chave na complexa cascata transcricional que ocorre durante a adipogênese. Sinais hormonais e nutricionais afetam a diferenciação do adipócito de maneira positiva e negativa, e componentes envolvidos na interação célula-célula ou na matriz celular também são importantes na regulação do processo de diferenciação.

Ao pré-adipócitos são linhagens celulares derivadas de células-tronco embrionárias multipotentes de origem mesodérmica, com capacidade de se diferenciar em adipócitos, condrócitos, osteoblastos e miócitos.

A proteína SREBP é um fator de transcrição clonado originalmente do tecido adiposo de rato, que guarda as seguintes características: é do tipo hélice-alça-hélice básico (bHLH), contem uma região que forma um zíper de leucina com importante papel na adipogênese, na sensibilidade insulínica e na homeostase dos ácidos graxos (50). A família do SREBP é composta de dois membros: o SREBP-1 e o SREBP-2. Contudo existem duas isoformas do SREBP-1 (SREBP-1a e SREBP-1c), derivadas a partir de splicing alternativo do primeiro éxon dentro do mesmo transcrito primário. Os SREBPs 1 a e 1 c são controlados independentemente por regiões regulatórias que parecem responder diferentemente a fatores orgânicos e metabólicos específicos.

O fator de determinação e diferenciação depende do adipócito (ADD1) é homólogo à isoforma SREBP-1c de humanos. O SREBP-1c/ADD1 é predominantemente expresso em fígado, glândulas adrenais, tecido adiposo e músculo esquelético, enquanto o SREBP- 1 a, no baço. O principal papel do SREBP-2 é controlar a biossíntese de colesterol. In vitro, o ADD1/SREBP-1c aumenta a atividade transcricional do PPAR γ , elevando a proporção de células submetidas ao processo de diferenciação.

O PPAR γ é um membro de uma superfamília de receptores nucleares. É altamente expresso no tecido adiposo e estimula a transcrição de muitos genes específicos do adipócito, assim como os passos iniciais da adipogênese, tendo um papel crítico na regulação da diferenciação do adipócito. Existem duas isoformas de PPAR γ (1 e 2) gerados por promotores distintos e mecânicos alternativos de splicing. O PPAR γ é altamente expresso no tecido adiposo e em menor proporção em uma variedade de outros tipos celulares (macrófagos, pneumócitos e epitélio do cólon etc). P PPAR γ -2 é uma isoforma exclusiva do tecido adiposo, e tem uma região amino terminal com trinta aminoácidos a mais do que a isoforma 1. O PPAR γ pode ser ativado por compostos sintéticos denominados tiazolidionas (TZD), os quais são usados clinicamente como agentes antidiabéticos orais.

Os C/EBPs são membros da família b-zip (domínio básico de ligação do DNA), que contém um domínio zíper de leucina necessário para a dimerização. As isoformas do

C/EBP (α , β e δ) são altamente expressas no adipócito e são induzidas durante a adipogênese. O C/EBP α tem um papel importante na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e atua na conversão de fibroblastos em adipócitos. O C/EBP β também induz adipogênese, possivelmente por estimular a expressão do PPAR γ , cujo gene contém sítios C/EBP na sua região promotora. Foi demonstrado que o PPAR γ é um potente estimulante da cascata de diferenciação celular do adipócito e atua sinergicamente com C/EBP α para promovê-la (54) ou para induzir a diferenciação de fibroblastos em adipócitos. O C/EBP α e PPAR γ se ligam à região promotora e ativam genes específicos do TAB, tais como a proteína ligadora de ácidos graxos (conhecida como aP2) e a fosfo-enol-piruvato carboxilase (PEPCK).

Estas mudanças na expressão dos fatores de transcrição não influenciam apenas a diferenciação, mas também a função metabólica da célula adiposa. Com efeito, uma redução do tamanho do adipócito e uma menor expressão de C/EBPs prejudicariam a tolerância a glicose através do comprometimento da expressão da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4), entre outros mecanismos.

L- Fisiologia do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Diabetes gestacional é definida como qualquer nível de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnosticado durante a gestação. Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, contudo, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também estão envolvidos.

A incidência de DMG é de 3% a 7%, variando de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos utilizados.

O hormônio lactogênio placentário é um polipeptídeo sintetizado pela placenta. Detectável no início do desenvolvimento trofoblástico, mas as concentrações séricas detectáveis não são atingidas antes de 4-5 semanas de gestação. Este hormônio é uma

proteína formada por cerca de 190 aminoácidos cujas estruturas primárias, secundárias e terciárias são semelhantes às do hormônio de crescimento. Essas duas moléculas mostram reatividade cruzada nos imunoenaios e em alguns sistemas de bioensaio e receptores. Entretanto, o hormônio lactogênio placentário produz apenas algumas das atividades biológicas do hormônio do crescimento. É um hormônio diabetogênico. Sua função fisiológica durante a gravidez ainda é controversa e existem descrições de gestações normais sem produção detectável do mesmo.

Contribui para a alteração do metabolismo materno de glicose e para a mobilização de dos ácidos graxos livres, gera uma resposta hiperinsulinêmica à estimulação com glicose, parece estimular diretamente a secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas e contribui para a resistência periférica à insulina, típica da gestação.

A produção deste hormônio correlaciona-se grosseiramente com a massa placentária. As taxas efetivas de produção podem chegar a 1 – 1,5 g/dia. A curva de eliminação mostra vários componentes, mas resulta em uma meia vida sérica de 15 a 30 minutos. Há controvérsias sobre a indicação do rastreamento do DMG na literatura. A maioria das recomendações advém de consensos de especialistas (grau de evidência D). Até que recomendações baseadas em evidências possam substituir as condutas atuais, tem-se indicado rastreamento a todas as gestantes sem fatores de risco com glicemia de jejum.

M- Principais alterações metabólicas na gestação.

1- Primeira metade da gestação:

Inibição da alanina. Importante precursor glicogênico. Maior sensibilidade dos tecidos à insulina. Diminuição dos níveis glicêmicos em jejum.

2- Segunda metade da gestação:

Degradação da insulina por enzimas da membrana placentária (insulinases). Ligeira diminuição da tolerância à glicose. Hiperinsulinismo. Insulinorresistência. Evento pós-receptor (parcialmente relacionado com o hormônio lactogênio placentário). Estado

diabetogênico dos hormônios (estrogênio, progesterona, cortisol livre, prolactina e trofinas secretadas pela placenta).

Frente a insulino-resistência, o pâncreas aumenta a liberação de 1,5 a 2,5 vezes o volume de insulina. Nos casos de incapacidade funcional do pâncreas surgirá o Diabetes Gestacional. Foi demonstrado elevação nos níveis do Fator de Necrose Tumoral-Alfa. Agravamento da resistência insulínica. Redução nos níveis de Adiponectina. Reduzir a resistência insulínica. Aumento da oxidação de ácidos graxos livres. Inibição da produção hepática de glicose.

Recentemente, o International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) decidiu que os critérios diagnósticos do DMG deveriam basear-se nos resultados do estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), uma pesquisa internacional que tinha como meta encontrar o exato ponto de corte que liga a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.

Medidas de resultados neonatais (macrossomia, hipoglicemia e valores do peptídeo C do cordão) e glicemia de jejum (de uma e duas horas após a sobrecarga) foram identificados como preditores independentes do resultado neonatal adverso.

Isto permitiu concluir que apenas um valor anormal seria suficiente para o diagnóstico de DMG. Esta é a justificativa para a modificação nos critérios de diagnóstico, os quais passam a considerar que um ou mais valores anormais no TTGO permitem o diagnóstico de DMG.

O teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose é o teste de escolha para o diagnóstico do DMG;

O teste deverá ser aplicado a todas as gestantes entre a 24^a e a 28^a de gestação, e deverá ser incluída análise das glicemias de jejum (oito horas) e uma e duas horas após a sobrecarga de 75 g de glicose;

Diagnóstico de DMG: quando a paciente apresentar um ou mais valores maiores ou iguais aos valores de referência do TTGO 75 g, ou seja, glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL, de uma hora após a sobrecarga ≥ 180 mg/dL e de duas horas após a sobrecarga ≥ 153 mg/dL.

Estes valores de corte foram estabelecidos pela IADPSG e correspondem a 1,75 do desvio padrão da média dos valores de glicemia obtidos no estudo HAPO.

Os antidiabéticos orais são substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de reduzir a glicemia e mantê-la normal. Podem ser separados entre aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilurêias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). A estes antidiabéticos orais foi adicionada uma nova classe de substâncias cuja ação está baseada no efeito das incretinas. O efeito incretínico é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) considerados peptídeos insulíntrópicos glicose-dependente. Assim são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Por outro lado, controlam o incremento inadequado de glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução na glicemia verificada após ingestão oral de glicose em comparação com a mesma quantidade injetada via venosa em pessoas não diabéticas.

Com finalidade prática, os antidiabéticos orais serão classificados em três categorias:

1. Aumentam a secreção de insulina (antidiabéticos orais).
2. Não aumentam a secreção de insulina (anti-hiperglicemiantes).
3. Os que aumentam a secreção de insulina de forma glicose-dependente e promovem a supressão do glucagon.

1. Agentes que aumentam a secreção de insulina:

São os secretagógos de insulina e compreendem as sulfonilureias, que desenvolvem uma ação antidiabéticos orais mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, gliburida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5% a 2% na HbA1c; as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia.

Seu mecanismo de ação se faz através do estímulo da secreção pancreática de insulina. Reduzem o débito hepático e aumentam a utilização periférica de glicose. Ligam-se a receptores específicos (SUR) nos canais de potássio ATP-sensíveis (K-ATP) presentes nas células beta. Causam fechamento destes canais (subunidade Kir) e desencadeiam a despolarização.

2. Agentes que não aumentam a secreção de insulina:

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral são relacionados com um risco bem reduzido de hipoglicemia portanto, podem ser utilizados sob este ângulo desde o início da enfermidade.

Fazem parte deste grupo:

Acarbose: Inibição por competição da ação das alfa glicosidases: maltase, isomaltase, glicoamilase e sucrase. Retardam a digestão e absorção dos carboidratos complexos: oligossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos. Reduz a glicose pós- prandial.

Metformina: Não tem um efeito direto sobre as células beta e reduz a glicose pelos seguintes mecanismos: inibição da neoglicogênese, responsável por 75% de sua ação anti-hiperglicêmica e melhora da sensibilidade periférica à ação da insulina, redução da insulinemia e redução do *turnover* de glicose no leito esplâncnico. Nível celular: aumenta a atividade da tirosinaquinase do receptor de insulina. Estimula a translocação do GLUT 4. Estimula a atividade da glicogênio-sintetase. Aumenta os níveis séricos de GLP-1 (Glucagon-like peptide-1). Estimulador endógeno da secreção de insulina.

Pioglitazona: seu mecanismo de ação se deve à estimulação do PPAR γ que induz melhor sinalização insulínica pós-receptor GLUT 1 e GLUT 4, inibição da lipólise e redução dos ácidos graxos circulantes, além de reduzir a produção hepática de glicose. Estes mecanismos causam diminuição da resistência insulínica e conseqüentemente redução glicêmica.

3. Agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que diminuem a secreção de glucagon:

Os inibidores da DPP-IV (gliptinas), sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é essencialmente a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que

degrada a DPP-IV. Outros agentes desta classe são a exenatida e a liraglutida, sendo a primeira um mimético do GLP-1 e a segunda um análogo do GLP-1.

O tratamento do DMG visa o adequado controle glicêmico sendo indicada a insulino terapia diante da falha deste controle pela dieta, associada ou não a exercícios físicos. Conforme demonstrado por SILVA *et al.*, (2007), 15 a 60% das gestantes com DMG necessitam de tratamento com insulina. Apesar de representar uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, a administração de insulina é cara e inconveniente, necessitando de habilidades para seu manuseio. Além do custo elevado desta terapêutica, verifica-se a alta complexidade em relação ao seu uso e a rejeição das pacientes ao tratamento. Dessa forma, o uso de antidiabéticos orais tem sido recomendado como uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação para o tratamento do DMG. No entanto, a segurança, os riscos e as possíveis opções de tratamento não são completamente conhecidos acarretando dúvidas para a indicação dessa terapêutica.

O diabetes gestacional é uma patologia frequente durante a gestação e com graves repercussões perinatais. Seu tratamento visa bom controle glicêmico, por dieta e atividade física e quando ocorre falha nesta terapêutica inicial está indicada a insulino terapia.

O controle glicêmico é de especial importância para redução das complicações perinatais.

O aumento da morbimortalidade perinatal é atribuída à excessiva transferência de glicose materna para o feto. Esta hiperglicemia fetal estimula as células beta pancreáticas fetais resultando em hipertrofia das mesmas e com isto estimulando a liberação de insulina fetal. A hiperinsulinemia estimula o crescimento fetal. O alto peso ao nascer é fator predisponente de obesidade e diabetes na infância. Adaptações nutricionais precoces, como na vida intra-uterina, podem deixar mudanças permanentes no metabolismo dos carboidratos, resultando em distúrbios na idade adulta.

Atualmente, na literatura mundial, vários estudos apresentam uma alternativa, os antidiabéticos orais, que sempre foram contra-indicados durante a gestação devido ao

aumento na incidência de malformações, hipoglicemia neonatal e óbito. Resultados estes baseados em estudos com pequena casuística, em séries de casos não controle. Em contrapartida, os ensaios clínicos randomizados comparando a gliburida e metformina com a insulino-terapia demonstraram que esses medicamentos são eficazes no controle glicêmico e não diferem da insulino-terapia quanto às complicações perinatais (Comparison of Glyburide and Insulin in Women with Gestational Diabetes Mellitus. Oded Langer, M.D., Deborah L. Conway, M.D., Michael D. Berkus., Elly M.- J. Xenakis, M.D., and Olga Gonzales, R.N. N Engl J Med 2000; 343:1143-1138 October 19, 2000

Em um estudo clínico, nenhum recém-nascido de pacientes tratadas com gliburida apresentou hipoglicemias severas, mesmo os prematuros, e menos de 10% necessitaram de infusão de glicose após o parto. Hellmuth E, DammP, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. Diabet Med. 2000; 17(7):507-11.

Portanto, o que justifica a terapêutica oral com gliburida ou metformina para uma patologia presente em 7% das gestantes é extremamente tentadora. Pela facilidade de manuseio, baixo custo, aceitação por parte das gestantes, quando comparada à insulino-terapia utilizada de forma injetável de duas a quatro vezes ao dia.

Com os resultados dos estudos mostrando semelhante ação das drogas orais e da insulina sobre o controle glicêmico com mesmos resultados perinatais, não se trata de uma alternativa, mas sim de primeira escolha.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança do uso da metformina e gliburida no tratamento de pacientes com diabetes mellitus gestacional.

2 MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do Handbook da Colaboração Cochrane e relatada de acordo com as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.1 Critérios de inclusão.

Tipos de estudos.

Estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado que comparam regimes farmacológicos para tratamento de pacientes com diabetes mellitus gestacional (DMG) incluindo: antidiabético oral (gliburida e metformina) e insulina em qualquer dose.

Tipos de participantes.

Participantes mulheres de qualquer idade que foram diagnosticados com DMG usando critérios atuais na literatura.

Tipo de intervenção.

Monoterapia com antidiabéticos orais: gliburida ou metformina comparados entre si ou com insulina.

Medidas de resultados.

As medidas de resultado consideradas foram:

- Medidas da glicemia materna: glicemia em jejum e pós-prandial;
- Peso ao nascer;
- Efeitos adversos: Macrossomia fetal – Acima de 4000 gramas; GIG (peso superior ao percentil 90 na curva de crescimento de Lubchenko; Hipoglicemia materna, Hipoglicemia fetal, Falha no tratamento com antidiabético oral, Necessidade de UTI, Pré-eclâmpsia e Distocia de ombro.

2.2 Critérios de exclusão.

Ensaio clínico que não preencheram os critérios de inclusão. Protocolos clínicos, estudos de revisão, estudos econômicos, série de casos, estudo em animais, estudo *in vitro*, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético e estudos com grupos específicos de pacientes. Foram excluídos também estudos que comparavam doses diferentes de um mesmo medicamento.

2.3 Estratégia de busca.

A busca eletrônica foi realizada em quatro bases de dados diferentes até Julho de 2012, incluindo LILACS, EMBASE, CENTRAL (*Cochrane Controlled Trials Register*) e PubMed. Diferentes combinações de palavras chave, termos Mesh e filtros foram aplicadas (ANEXO 1). Busca manual foi realizada nas referências de todos os estudos incluídos e demais revisões sistemáticas já publicadas. Além disso, também foi realizada pesquisa manual do periódico *American Journal of Obstetrics & Gynecology* entre 1995 até 06/2012. A busca por estudos na literatura cinzenta foi feita nos anais do *World Diabetes Congress IDF 2011*, bem como no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP e no *ProQuest Dissertation & Theses Database*. Ensaio Clínico Randomizado em andamento foram pesquisados no site de registro brasileiro de ensaios clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) e no *ClinicalTrials.gov*.

2.4 Seleção dos estudos.

Dois revisores avaliaram de forma independente títulos e resumos de todos os estudos identificados. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Múltiplos artigos de um mesmo estudo foram considerados relatos de um único estudo.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés.

O risco de viés foi avaliado conforme ferramenta da *Cochrane Collaboration*. A ferramenta considera seis dimensões: Geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e pessoal, mascaramento dos avaliadores, relato de desfechos incompletos e relato seletivo de desfechos. O estudo foi considerado de baixo risco de viés se todos os critérios foram reportados e adequados. Foi considerado como “possivelmente enviesado” se pelo menos uma fonte de viés fosse encontrada dentre as dimensões avaliadas. Foi considerado alto risco de viés se pelo menos um dos critérios fosse inadequado e risco incerto de viés se um ou mais itens não fossem reportados.

O processo de avaliação do risco de viés dos estudos também foi realizado de forma independente por dois revisores com a participação de um terceiro revisor, quando não havia consenso. A confiabilidade inter-examinador da avaliação da qualidade foi mensurada com a função kappa (Landis & Kock (4)).

2.6 Processo de coleta de dados.

A seleção dos estudos recuperados nas buscas foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes – análise de títulos/resumos e textos completos. Os resultados discordantes foram resolvidos por um terceiro revisor. A coleta de dados foi conduzida de maneira independente por dois pesquisadores e utilizou-se um formulário padronizado contendo informações sobre características do estudo, intervenções e desfechos.

2.7 Análise estatística e apresentação dos dados.

Os dados dos estudos foram combinados usando o modelo de efeitos randômicos no *Software Review Manager* versão 5.1.

2.7.1 Dados dicotômicos

Para dados dicotômicos os resultados foram expressos em risco relativo (RR), que foram escolhidos para medidas de efeito usando o modelo do inverso da variância com intervalo de confiança 95% (IC 95%).

2.7.2 Dados contínuos

Os dados contínuos foram avaliados quando a média e o desvio padrão (ou intervalo de confiança) estavam disponíveis, por meio do cálculo da diferença da média ponderada (DMP), com intervalo de confiança de 95%. Quando os dados foram apresentados em escalas distintas utilizou-se a diferença das médias padronizada.

2.7.3 Avaliação da heterogeneidade

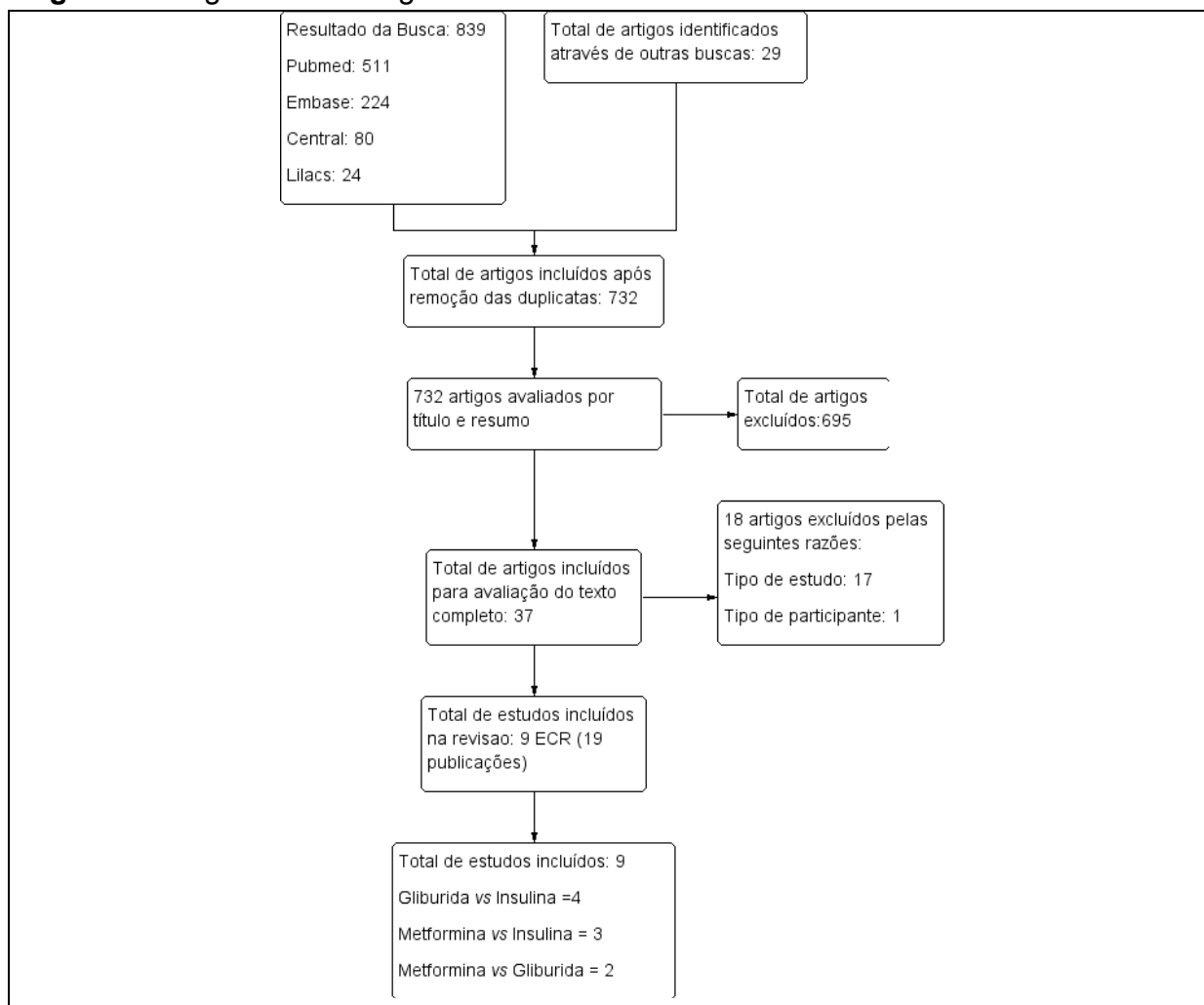
A presença de heterogeneidade entre os estudos foi considerada uma premissa e por isso foi aplicado o modelo de efeitos aleatórios. Foi considerada a existência de heterogeneidade estatística se o teste *qui quadrado* apresentasse $p < 0,10$ e/ou estatística I² maior que 40%. Em casos positivos, os potenciais fatores que influenciaram a heterogeneidade foram investigados (DEEKS, HIGGINS, ALTMAN, 2011).

3 RESULTADOS.

3.1 Resultados da Busca

A busca na literatura foi realizada em Julho de 2012 e identificou 839 artigos em quatro bases de dados eletrônicas (Pubmed, Embase, Central e Lilacs) e 29 estudos através de busca manual. Após a remoção das duplicatas foram obtidos 732 artigos, dos quais 37 foram potencialmente relevantes. Após leitura do texto completo foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados (ECR) com 19 relatos (Figura 1).

Figura 1: Diagrama dos artigos incluídos



Obs: Três estudos em andamento foram identificados no site de registro de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov) conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Sumário dos ECR em andamento no ClinicalTrials.gov, sem publicação

Identificador (nº de protocolo) Situação atual Desenho do Estudo Data estimada para término Financiador	País do estudo	N	Intervenções	Desfechos/Medidas de Resultado
NCT01563120 Recrutando pacientes ECR fase 3, Aberto 01/2014 HaEmek Medical Center, Israel	Israel	104	Metformina Gliburida	Primário: Controle Glicêmico
NCT00681460 Desconhecida ECR, aberto 05/2011* K. Marcinkowski University of Medical Sciences	Polônia	180	Insulina Metformina Nenhum tratamento	Primário: Peso ao nascer Secundários: parâmetros de controle metabólico na mãe e recém-nascido, resistência a insulina, reações inflamatórias, estresse oxidativo e crescimento fetal
NCT01731431 Recrutando pacientes ECR fase 3, Aberto 12/2015 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	França	900	Insulina Gliburida	Primários: macrosomia ou peso ao nascimento \geq percentil 90 para idade gestacional, hipoglicemia neonatal e icterícia neonatal Secundários: Taxas de cesariana, taxa de parto prematuro, taxa de mortalidade neonatal, número de trauma neonatal e materno em relação ao parto, número de desconforto respiratório, número de consultas pré-natais, o número de dias de internação hospitalar

*Informação obtida no site www.clinicaltrials.gov: última atualização do estudo foi realizada em Agosto de 2009.

3.2 Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos são descritos a seguir e as características e valores basais dos pacientes estão apresentadas na tabela 2.

Silva *et al.* (2012) foi um ensaio clínico randomizado aberto. Realizado no Brasil, em três hospitais, de julho de 2008 a setembro de 2010. Comparou o uso de **metformina** e **gliburida** em gestantes com DMG, que necessitaram de terapia complementar a dieta e atividade física, a partir da 11^a a 33^a semana de gestação. Foram incluídas 200 participantes: grupo metformina (n=104) e grupo gliburida (n=96). A média de idade em anos, no grupo da metformina foi de 32,63 (DP=5,61) e no grupo da insulina foi de 31,29 (DP=5,36). O IMC médio das participantes no momento de entrada no estudo, no grupo que usou metformina e gliburida, foi de 28,69kg/m² e 28,61kg/m²,

respectivamente. A dose de metformina utilizada foi de 500 mg de uma a duas vezes ao dia, aumentado se necessário até uma dose de 2500 mg por dia. No grupo gliburida a dose foi de 2,5 mg duas vezes ao dia, aumentando se necessário até uma dose de 20 mg por dia. Foram incluídas pacientes com idade mínima de 18 anos, diagnosticada com DMG pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), sem controle glicêmico com dieta e exercício, com feto único e circunferência abdominal normal (percentil >10% e <90%), sem outras patologias que interfiram no tratamento.

Considerando as características dos dados iniciais, não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$) em relação à idade materna, idade gestacional de entrada, índice de massa corporal (IMC), nível de glicose no teste de tolerância oral a glicose com 75 g e no controle glicêmico. Foi encontrada diferença estatisticamente significantes entre o número de gestações prévias (2,84 vs 2,47, $p: 0,04$) e ganho de peso durante a gestação (7,78 vs 9,84, $p: 0,04$) no grupo que utilizou metformina e gliburida respectivamente. Os resultados perinatais não mostraram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na porcentagem de cesarianas, idade gestacional no momento do parto, número de recém-nascidos (RN) grandes para idade gestacional (GIG), hipoglicemia neonatal, admissão em Unidade de terapia intensiva neonatal e morte perinatal. Foi relatado diferença no peso (3193g vs 3387g, $p: 0,01$) no índice ponderal (2,87 vs 2,96, $p: 0,05$) dos RN e nos níveis de glicose neonatais na 1ª hora (59,78 vs 54,08, $p: 0,01$) e na 3ª hora (61,53 VS 55,89, $p: 0,01$) após o nascimento entre os grupos que utilizaram gliburida e metformina respectivamente. O peso e o índice ponderal são menores nos RN do grupo da metformina. Os níveis de glicose na 1ª e 3ª hora após o nascimento são menores no grupo da gliburida. Os autores do estudo relatam que não houve conflito de interesses na publicação do artigo.

Moore *et al.* (2010) foi um ensaio clínico randomizado realizado em Albuquerque, no estado do Novo México - EUA, de julho de 2003 a maio de 2008. Foram selecionadas mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal, rastreadas com teste oral de tolerância à glicose de 50g, que não atingiram o controle glicêmico com dieta e exercícios. Para as mulheres com um nível de glicose de 130mg/dl ou mais foi realizado

o teste de tolerância após 3 horas com 100g de glicose. Utilizou-se a Diretriz de Carpenter e Coustan, sendo que duas ou mais glicemias alteradas são necessárias para o diagnóstico de DMG. Foi comparado o uso de **metformina** com a **gliburida** para o tratamento da DMG em gestantes com idade gestacional entre 11 e 33 semanas. Quando houve necessidade de iniciar o uso de insulina, as medicações orais foram descontinuadas. Foram incluídas 149 participantes, 75 no grupo metformina e 74 no grupo gliburida. A média de idade em anos, no grupo da metformina foi de 31 (DP=7,1) e no grupo da gliburida foi de 29,6 (DP=7,8). O IMC médio das participantes no grupo metformina e gliburida foi de 32,8 kg/m² e 32,7kg/m², respectivamente. A dose de gliburida utilizada foi de 2,5mg duas vezes ao dia, aumentado se necessário até uma dose de 20mg por dia (10mg BID). No grupo metformina foi administrado 500mg dia e aumentado quando necessário até uma dose máxima de 2g por dia.

O desfecho primário considerado foi o controle glicêmico e os desfechos secundários falha terapêutica e complicações neonatais. Nos pacientes que obtiveram o controle glicêmico adequado, a média dos níveis de glicose em jejum e 2 horas pós-prandial, não foram estatisticamente significante entre os dois grupos. Entretanto, 26 pacientes no grupo metformina (34,7%) e 12 pacientes no grupo gliburida (16,2%) não alcançaram um controle glicêmico adequado e a terapia com insulina foi requerida (p: 0,01). Neste estudo, a taxa de falha terapêutica da metformina foi 2,1 vezes maior do que a taxa de falha da gliburida (intervalo de confiança de 95%;1,2-3,9)._Os autores não relataram conflito de interesse.

Ijas *et al.* (2010) foi um estudo randomizado, realizado na Finlândia, no Hospital Universitário Oulu em nível terciário e Hospital Central Kainuu em nível secundário. Foram comparados o uso de **metformina** e **insulina** para o tratamento da DMG. Foram incluídos 149 participantes, 75 participantes no grupo metformina e 74 no grupo insulina. A média de idade do grupo da metformina foi 32.3 anos e no grupo da insulina, 31.7 anos. O tempo de gestação foi em média de 30 semanas nos dois grupos. O IMC médio das participantes no grupo metformina e insulina foram respectivamente, 31.5 e 30.8kg/m². A dose de metformina utilizada foi 750mg/dia na 1^a semana, 2x/dia na 2^a

semana e 3x/dia na 3ª semana em diante. No grupo insulina foram administrados insulina de ação prolongada e de ação rápida para correção da glicemia pós-prandial. As mulheres foram acompanhadas no ambulatório das clínicas maternidade com um intervalo de 4 semanas entre 12 e 32 semanas de gestação, em intervalos de 2 semanas entre 32 e 36 semanas de gestação e uma ou duas vezes por semana depois de 36 semanas de gestação.

Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de GIG, na média de peso ao nascer e na morbidade neonatal entre os grupos. Quinze (31,9%) das 47 mulheres do grupo metformina tiveram necessidade de insulina suplementar. As pacientes desse grupo eram mais obesas, apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum detectado em teste oral de tolerância à glicose e apresentaram necessidade de tratamento médico para DMG antes (26 vs 31 semanas de gestação, $P = 0,002$) do que as que estavam normoglicêmicas com metformina. Houve uma maior taxa de cesarianas no grupo tratado com metformina do que no grupo da insulina (RR 1,9, IC 95%; 0,99-3,71). O estudo foi financiado pela *The Foundation of Alma and K.A. Snellman, Oulu, Finland*.

Lain *et al.* (2009) foi um estudo randomizado, duplo-cego, realizado no Hospital Magee-Womens (Universidade de Pittsburgh) no período entre 2002 e 2005 com o objetivo de comparar a adiposidade de neonatos de gestantes com DMG tratados com **Insulina** ou **Gliburida** e observar seus desfechos em gestantes e neonatos. As gestantes foram selecionadas por teste de tolerância oral à glicose (TTOG) com 50g com uma hora, seguido por um teste com 100g de 3 horas (TTOG) para *screening* de valores maiores que 135 mg/dL. Dois valores anormais (95,180,155 e 140 mg/dL), uma glicemia de jejum elevada e TTOG de 3h e 1h com valor maior que 200mg/dL foi diagnóstico. Dieta e mudanças de estilo de vida foram aplicadas para todas as pacientes com glicemia alterada, terapia medicamentosa foi recomendada para glicemias que ultrapassaram as metas de glicemia de jejum 95mg/dL ou 120 mg/dL pós-prandial. Os critérios de inclusão foram: gestantes com idade gestacional entre 24 e 34 anos, gestação de feto único, sem anomalias fetais ou crescimento intrauterino restrito e que não estivessem

em uso de nenhuma medicação além da estudada que alterasse a glicemia das pacientes. As variáveis observadas no estudo foram: controle glicêmico das gestantes e medidas antropométricas neonatais como circunferências, medidas de extremidades e pregas, peso e idade gestacional ao nascer entre outros parâmetros.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na adiposidade dos recém-nascidos de mães com DMG entre os grupos. O estudo foi financiado pela *American Association of Obstetricians and Gynecologists Foundation* e *Magee-Womens Health Foundation*.

Rowan 2008 (MIG) foi um ensaio clínico randomizado e aberto realizado na Austrália e Nova Zelândia, em 10 hospitais obstétricos urbanos, de outubro de 2002 a novembro de 2006. Foi comparado o uso de **metformina**, suplementado com insulina quando necessário e **insulina** para o tratamento da DMG, em gestantes com idade gestacional entre 11 e 33 semanas. Foram incluídas 733 participantes, 363 no grupo metformina e 370 no grupo insulina. A média de idade em anos no grupo metformina foi de 33,5 (DP=5,4) e no grupo da insulina foi de 33,0 (DP=5,1). O IMC médio no momento da entrada no grupo metformina e insulina foi de 35,1 kg/m² e 34,6kg/m², respectivamente. A dose de metformina utilizada foi de 500mg de uma a duas vezes ao dia, aumentando se necessário até uma dose de 2500mg por dia. No grupo insulina foi administrado insulina conforme a prática usual. Foram incluídas pacientes entre 18 e 45 anos diagnosticadas com DMG pelos critérios da *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS), sem controle glicêmico com dieta e exercícios, feto único e idade gestacional de 20 a 33 semanas, e que preencheram os critérios propostos pelos hospitais para iniciar o tratamento com insulina.

Os desfechos primários considerados foram hipoglicemia neonatal, desconforto respiratório, necessidade de fototerapia, tocotraumatismo, Apgar de 5 minutos inferior a 7 ou prematuridade. Os desfechos secundários incluíram medidas antropométricas neonatais, controle glicêmico materno, complicações hipertensivas maternas, tolerância à glicose no pós-parto e aceitabilidade ao tratamento. Das 363 mulheres que

receberam metformina, 92,6% continuaram a receber metformina até o parto e 46,3% receberam insulina suplementar. A taxa de desfecho primário composto foi de 32,0% no grupo atribuído à metformina e 32,2% no grupo da insulina (risco relativo, 0,99; IC de 95%, 0,80-1,23). Mais mulheres no grupo da metformina que no grupo de insulina afirmaram que optariam por receber o tratamento que lhe foi atribuído novamente (76,6% vs 27,2%, $P < 0,001$). As taxas dos resultados secundários não diferiram significativamente entre os grupos. Não houve efeitos adversos graves associados ao uso de metformina. Em mulheres com DMG, a metformina (sozinha ou suplementada por insulina) não foi associada ao aumento de complicações perinatais em comparação com a insulina. As mulheres preferiram metformina para o tratamento à insulina. Este estudo foi apoiado por concessões da *Auckland Medical Research Foundation*, *National Women's Evelyn Bond Charitable Trust*, *Health Research Council of New Zealand*, e *National Health and Medical Research Council of Australia*. O autor principal relatou receber honorários da Sanofi-Aventis. Nenhum outro potencial conflito de interesse relevante foi relatado.

Moore *et al.* (2007) foi um ensaio clínico randomizado aberto, realizado na Universidade de Mississippi Medical Center, Mississippi (EUA) e conduzido por 32 meses (de 2001 a 2004). Foram selecionadas mulheres com DMG não controladas com dieta e exercícios para os grupos **Metformina** (n=32) e **Insulina** (n=31). Os níveis de controle da glicemia bem como complicações materna/neonatal foram avaliados. Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal foram selecionadas pelo teste oral de tolerância à glicose de 50g entre 24 e 30 semanas de gestação. O diagnóstico de DMG foi de acordo com a ADA (American Diabetes Association). Mulheres no grupo insulina iniciaram uma dosagem de 0,7 unidades de insulina/kg duas vezes ao dia (60 a 90 mg/dL). A dose inicial de metformina foi de 500 mg duas vezes ao dia (dose máxima 1000 mg/duas vezes ao dia). Os dados demográficos revelaram que não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os desfechos primários considerados foram avaliação dos níveis de glicose e incidência de distocia de ombro e hemorragia pós-parto. No geral, pacientes tratados com insulina

entraram no estudo uma semana antes do que pacientes tratados com metformina ($28,9 \pm 5,0$ vs $27,8 \pm 6,5$ semanas). Pacientes pesavam em média $104,28 \pm 25,45$ no grupo metformina e $67,49 \pm 19,5$ no grupo insulina e essa diferença foi estatisticamente significativa. A média de glicose sanguínea em jejum e pós-prandial (2h) não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve falha no grupo metformina requerendo insulina. A maioria foi facilmente controlada com a dosagem inicial (500 mg/duas vezes/dia). As diferenças nas taxas de cesarianas e neonatais (peso ao nascer, escore Apgar, hipoglicemia, hiperbilirubinemia, admissão na UTI Neonatal, síndrome distresse respiratório) não foram estatisticamente significante entre os grupos. A via de administração foi avaliada e a maioria das pacientes expressaram preferência pela medicação oral ao invés da via subcutânea 2 vezes ao dia. Os autores declaram não ter conflito de interesse.

Silva *et al.* (2007) foi um ensaio clínico randomizado aberto realizado no Brasil, de outubro de 2003 até 8 de março de 2005. Foi comparado o uso da **gliburida** com a **insulina** no tratamento da DMG, em gestantes com idade gestacional entre 11 e 33 semanas. Foram incluídas 68 participantes, 32 participantes no grupo da gliburida e 36 no grupo da insulina. A média de idade em anos, do grupo da gliburida foi de 31,62 (4,19) e no grupo da insulina foi de 29,94 (6,02). O IMC médio das participantes, no grupo gliburida e insulina foi de 31,62 (4,19) kg/m² e 29,94 (6,02) kg/m², respectivamente. A dose de gliburida utilizada foi de 2.5 a 5mg, aumentando de 7 em 7 dias até controle glicêmico com dose máxima de 20mg por dia. No outro grupo foi usada insulina 0,7 UI/kg no 1º trimestre, 0,8 UI/kg no segundo trimestre e 0,9 UI/kg no terceiro trimestre, sendo a insulina humana de ação rápida (regular) antes das principais refeições e a de ação lenta (NPH) ao deitar, em doses iguais. Foram incluídas pacientes com no mínimo 18 anos de idade, com diagnóstico de DMG estabelecido pelo TTOG 75g, segundo orientações do Ministério da Saúde, sem controle glicêmico com dieta e exercícios, com feto único sem malformações e ausência de outras patologias que interfeririam nos resultados perinatais e na terapêutica hipoglicêmica. As características iniciais dos grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa, com exceção dos resultados do TTOG 75 g, que apresentaram valores

maiores no grupo da gliburida ($p= 0,02$). As glicemias médias maternas não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Seis (18,75%) gestantes atingiram a dose máxima de gliburida sem o controle glicêmico. O peso dos RN foi maior no grupo tratado com gliburida ($p= 0,01$), com diferença na incidência de macrossômicos ($p= 0,01$). A hipoglicemia neonatal foi maior ($p= 0,01$) nos RN do grupo da gliburida porém, com apenas um caso de hipoglicemia persistente. Os autores do estudo declaram não possuir qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras dos equipamentos ou drogas citadas assim como concorrentes, não recebendo qualquer tipo de auxílio.

Anjalakshi *et al.* (2007) foi um estudo de RCT, randomizado com cegamento aberto. Realizado em uma clínica de pré-natal na Índia. Foram comparados o uso de **gliburida** e **insulina** para o tratamento do DMG. Foram incluídos 23 participantes, 10 participantes no grupo da gliburida e 13 no grupo insulina. A média de idade no grupo da gliburida foi 24.9 e no grupo da insulina foi 27.46. O tempo de gestação foi em média de 22 semanas nos dois grupos. O IMC médio das participantes no grupo gliburida e Insulina foram respectivamente, 22.82 e 25.32kg/m². A dose inicial da gliburida foi 0,625mg e a cada semana era titulada para manter glicemia de 2 h pós-prandial <120 mg/dl. No grupo da insulina a dose inicial utilizada foi 0.1 UI/kg aumentando semanalmente de acordo com a necessidade.

Os desfechos perinatais avaliados foram peso ao nascer, nível de insulina do sangue do cordão umbilical e glicemia no recém-nascido. Gliburida e insulina foram igualmente eficazes em obter um bom controle glicêmico e os resultados perinatais observados foram semelhantes. Os autores declaram não ter conflito de interesse ou fontes de financiamento.

Langer *et al.* (2000) foi um estudo randomizado realizado em 404 mulheres com diabetes gestacional em clínicas de saúde materna em Santo Antônio, Texas, com objetivo de comparar **gliburida** com **insulina** no controle da glicemia em gestantes com DMG e desfechos em neonatos. As pacientes foram selecionadas por teste de

tolerância oral à glicose (TTOG) com 50g de dextrosol. Mulheres com glicemias superiores a 130 mg/dL em uma hora foram submetidas a novo TTOG com 100g de dextrosol. Mulheres com 2 ou mais valores de glicemia alterados tiveram diagnóstico de diabetes gestacional. O estudo limitou-se a gestantes com 11 a 33 semanas, com gravidez de feto único e com diabetes gestacional com glicemia de jejum alterada e TTOG maior que 95 e menor que 140 mg/dL. Gestantes com glicemia de jejum menor que 95 mg/dL foram tratadas inicialmente com dieta e foram incluídas posteriormente no estudo se a glicemia de jejum foi de pelo menos 95 mg/dL e pós-prandial pelo menos de 120 mg/dL. No grupo insulina a dose inicial foi de 0.7 unidades, SC 3 vezes ao dia e aumentada semanalmente. A dose inicial de gliburida foi de 2,5mg, VO na parte da manhã e aumentada semanalmente até um total de 20mg.

Nos resultados foram observados: controle glicêmico da mãe, desfechos neonatais como peso e idade ao nascer, macrossomia, hipoglicemia, complicações pulmonares, anomalias fetais, entre outros desfechos. O estudo concluiu que a gliburida é uma alternativa clínica efetiva para o diabetes gestacional quando comparada à insulina. Os autores declaram não ter conflito de interesse ou fontes de financiamento.

Os estudos incluídos foram publicados entre 2000 e 2012, sendo que dos nove estudos incluídos, oito foram publicados a partir de 2007. Quatro estudos foram realizados nos Estados Unidos (Moore *et al.*, 2010; Lain *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2007; Langer *et al.*, 2000) e um estudo foi Multinacional (Rowan *et al.*, 2008). Três estudos foram realizados em países em desenvolvimento: 2 estudos no Brasil (Silva *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2007) e um estudo na Índia (Anjalakshi *et al.*, 2007).

A maioria dos estudos foi de centro único (Moore *et al.*, 2010; Ijas *et al.*, 2010; Lain *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2007; Anjalakshi *et al.*, 2007).

Todos os estudos incluídos foram publicados na forma de artigo completo, com exceção do estudo de Anjalakshi *et al.* (2007) que foi publicado na forma de resumo expandido.

Tabela 2 - Características maternas basais

Intervenção	Autor Principal/Ano Publicação/País	N	Idade (anos) e DP	Idade* gestacional (semanas) e DP	IMC** e DP
Metformina vs Gliburida	Silva et al. (2012) /Brasil	200			
	Metformina 500mg BID a 2500mg/dia (aumentado se	104	32,63 (5,61)	26,96 (6,44)	28,69 (5,37)
	Gliburida 2.5mg BID a 20mg BID (aumentado se	96	31,29 (5,36)	25,44 (7,13)	28,61 (5,88)
	P valor	-	0,09	0,11	0,46
	Moore et al. (2010) / EUA	149			
	Metformina (500mg /dia)	75	31,0 (7,1)	27,3 (6,8)	32,80 (5,8)
	Gliburida (2.5 mg 2x ao dia)	74	29,6 (7,8)	29,1 (5,0)	29,11 (5,0)
P valor		0,17	0,10	0,88	
Metformina vs Insulina	Ija's et al. (2010) /Finlândia	97			
	Metformina (750mg dia na 1ª semana, 2x/dia na 2ª semana e 3x/dia na 3ª	47	32,3 (5,6)	30 (4,0)	31,5 (6,5)
	Insulina (dose não especificada)	50	31,7 (6,1)	30 (4,9)	30,8 (5,4)
	P valor		ns	Ns	Ns
	Rowan et al.(2008)/Austrália e Nova	733			
	Metformina 500mg MID ou BID a 2500mg/d (aumentado se necessário)	363	33,5 (5,4)	30,2 (3,3)	32,2 (8,2)
	Insulina prática usual (30-90)	370	33,0 (5,1)	30,1 (3,2)	31,9 (7,6)
	P valor		ns	Ns	Ns
	Moore et al. (2007) / EUA	63			
	Metformina (500mg /dia)	32	27,1 (4,7)	27,8 (6,5)	39,7 (9,0)***
Insulina (0,7 UI/kg/duas vezes ao dia)	31	27,7 (6,7)	28,9 (5,0)	35,3 (6,7)***	
P valor		0,778	0,077	P<0,05	
Gliburida vs Insulina	Lain et al. (2009) / EUA	82			
	Gliburida (2.5 mg ao dia)	41	32,2 (5,0)	30,8 (2,5)	33,4 (12,9)
	Insulina (0,8 UI/kg)	41	31,2 (5,9)	30,6 (2,2)	30,9 (5,7)
	P valor		0,39	0,61	0,42
	Silva et al. (2007) / Brasil	68			
	Gliburida (2.5 a 5mg de 7/7 dias até controle glicêmico dose Max. 20mg)	32	31,62 (4,19)	26,62 (4,25)	27,53 (5,11)
	Insulina (0,7 UI/kg 1º trim., 0,8 UI/kg 2ª trim. e 0,9 UI/kg no 3ª trimestre)	36	29,94 (6,02)	25,61 (5,87)	27,94 (6,81)
	P valor		0,18	0,41	0,78
	Anjalakshi et al. (2007) /Índia	23			
	Gliburida 0,625 mg - dose titulada 1/sem., manter glicemia 2 h PG <120 mg / dl	10	24,9 (3,73)	22,5 (4,72)	22,82 (3,50)
	Insulina 0,1 UI/kg aumentando semanalmente de acordo com a necessidade	13	27,46 (5,83)	22,62 (5,62)	25,32 (5,14)
	P valor		0,437	0,730	0,251
	Langer et al. (2000) / EUA	404			
	Gliburida (2.5 mg ao dia)	201	29,0 (7,0)	24 (7)	SI (70% ≥27,3)
Insulina (0,7 UI/kg)	203	30,0 (6,0)	25 (7)	SI (65% ≥27,3)	
P valor		ns	Ns	Ns	
Total de Participantes	1819				

DP: Desvio Padrão; SI: Sem Informação; ns: não significante* Idade gestacional (em semana) na entrada do estudo; **IMC: na primeira visita pré-natal e ***IMC na entrada do estudo;

3.3 Participantes

No total, 1819 mulheres grávidas com diagnóstico de DMG participaram dos 9 estudos incluídos. Destas 621 foram tratadas com metformina, 454 com gliburida e 744 com insulina. O número total de participantes por estudo variou de 23 a 733. A idade gestacional média de entrada em cada grupo de intervenção nos estudos variou entre 25,44 e 30,8 semanas. O IMC variou entre 22,82 e 39,70kg/m².

As características maternas basais foram similares nos grupos estudados, exceto no estudo de Moore et al (2007) que o IMC foi maior no grupo que foi tratado com Metformina (P<0,05).

3.4 Intervenções

Quatro estudos compararam Gliburida vs Insulina (Lain *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2007; Anjalakshi *et al.*, 2007; Langer *et al.*, 2000). Três estudos compararam Metformina vs Insulina (Ija's *et al.*, 2010; Rowan *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2007) e dois estudos compararam Gliburida vs Metformina (Silva *et al.*, 2012; Moore *et al.*, 2010).

3.5 Desfechos

Os resultados dos principais desfechos avaliados e eventos adversos são apresentados nas tabelas 3

3.6 Estudos Excluídos

Dezoito artigos foram excluídos e a principal razão de exclusão foi o delineamento do estudo: estudos observacionais.

3.7 Conflitos de interesse

Apenas dois estudos não forneceram informações sobre fonte de financiamento ou conflito de interesse (Anjalakshi et al., 2007; Langer et al., 2000). Nenhum dos estudos relatou fonte de financiamento da indústria farmacêutica. Três estudos relataram isenção de conflito de interesse (Silva et al., 2012; Moore et al., 2010; Moore et al., 2007; Silva et al., 2007) e outros três estudos relataram que foram financiados por fundações sem fins lucrativos (Ijas et al., 2010; Lain et al., 2009; Rowan et al., 2008), entretanto no estudo de Rowan et al. (2008) o autor principal relatou já ter recebido honorários da indústria farmacêutica (Sanofi Aventis).

Tabela 3 - Resultados dos principais desfechos avaliados nos estudos incluídos

Intervenção	Estudo	N	Falha trat, Antidiabético	Necessidade de UTI	Hipoglicemia neonatal (<40mg/dL)	Hipoglicemia materna	Pré-eclâmpsia	Cesariana	GIG	Macrossômico	Distocia de ombro	Glicemia Jejum	Glicemia Pós-prandial	Idade gestacional no parto (sem.)	Peso RN ao nascimento (g)	
Metformina x Gliburida	Silva et al. (2012)	200	N	N	N	N	N	N	NN	N	N	MD (DP)	MD (DP)	MD (DP)	MD (DP)	
	Metformina	104	22	09	11	SI	SI	71	09	SI	SI	90,52 (11,78)	126,48 (20,51)	38,25 (1,41)	3193,87 (521,22)	
	Gliburida	96	28	07	13	SI	SI	63	19	SI	SI	88,23 (11,71)	126,44 (16,91)	38,41 (1,17)	3387,98 (512,16)	
	<i>P valor</i>		0,56	0,94	0,81	-	-	0,88	0,08	-	-	0,18	0,98	0,39	0,01	
	Moore et al. (2010)	149														
	Metformina	75	26	04	01	02	02	11	SI	01	0	94,3 (15)	123* (17)	38 (2)	3103 (600)	
	Gliburida	74	12	01	0	01	03	02	SI	04	01	90,9 (13)	119* (19)	38 (1)	3329,6 (334)	
<i>P valor</i>		0,01	0,37	0,32	0,56	0,5	0,02	-	0,2	0,49	0,23	0,32	0,49	0,02		
Metformina x Insulina	Ija's et al. (2010)	97														
	Metformina	47	4	7	04	SI	04	18	04	09	0	SI	SI	38,9 (1,8)	3712 (432)	
	Insulina	50	-	11	07	SI	04	10	05	11	02	SI	SI	39,3 (1,1)	3558 (593)	
	<i>P valor</i>			0,37	0,44	-	SI	0,05	0,80	0,73	SI	-	-	0,153	0,145	
	Rowan et al. (2008)	733														
	Metformina	363	27	SI	55	SI	20	SI	70	SI	SI	90 (10,8)	109,8 (12,6)	38,3 (1,4)	3372 (572)	
	Insulina	370	-	SI	69	SI	26	SI	69	SI	SI	82,2 (12,6)	111,6 (18)	38,5 (1,3)	3413 (569)	
	<i>P valor</i>		-	-	0,21	-	0,4	-	0,83	-	-	0,16	0,19	0,02	0,33	
	Moore et al. (2007)															
Metformina	32	0	2	0	0	SI	7	SI	3	1	92,6 (10)	108,1* (13,8)	37,9 (2,5)	3451,8 (727,5)		
Insulina	31	-	4	2	0	SI	10	SI	6	0	96,8 (12,2)	109,2* (22,5)	38,1 (1,4)	3500,2 (700,5)		
<i>P valor</i>			0,368	0,144	-	-	0,10	-	0,62	0,32	0,400	0,887	0,412	0,806		
Gliburida x Insulina	Lain et al. (2009)	82														
	Gliburida	41	3	6	4	SI	SI	SI	SI	09	2	90,4 (21,8)	124,8* (23,6)	38,5 (1,2)	3603,7 (607)	
	Insulina	41	-	5	0	SI	SI	SI	SI	01	1	90,9 (7)	115,7* (9,7)	38,2 (1,1)	3363,2 (385)	
	<i>P valor</i>			-	-	-	-	-	-	0,01	-	0,89	0,03	0,40	0,04	
	Silva et al. (2007)															
	Gliburida	32	6	SI	8	SI	SI	14	06	05	SI	88,13 (8,83)	102,52 (24,89)	SI	3372,18 (501,04)	
	Insulina	36	-	SI	1	SI	SI	20	01	0	SI	88,48 (11,45)	105,14 (17,91)	SI	3082,78 (423,23)	
	<i>P valor</i>			-	0,01	-	-	0,33	0,1	0,02	-	0,89	0,62	-	0,01	
	Anjalakshi et al. (2007)															
	Gliburida	10	SI	SI	SI	0	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95,29 (7,41)	SI	2720 (340)	
	Insulina	13	-	SI	SI	0	SI	SI	SI	SI	SI	SI	93 (9,75)	SI	2600 (430)	
	<i>P valor</i>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,733	-	0,363	
	Langer et al. (2000)															
Gliburida	201	8	12	18	SI	12	46	24	14	SI	98 (13)	113 (22)	SI	3256 (543)		
Insulina	203	-	14	12	SI	12	49	26	9	SI	96 (16)	112 (15)	SI	3194 (598)		
<i>P valor</i>			0,68	0,25	-	ns	ns	0,76	0,26	-	0,17	0,60	-	0,28		

SI: sem informação; ns: não significante estatisticamente *2hs pós jantar;

3.8 Qualidade metodológica e risco de viés.

A avaliação baseada nos critérios de risco de viés sugeridos pela Colaboração Cochrane está sumarizada na tabela 4 e figura 2. Apesar de todos os nove estudos incluídos terem sido descritos como randomizados, os métodos para a randomização e para o sigilo de alocação das intervenções após a aleatorização foram descritos para seis estudos. Dessa forma, esses estudos apresentaram baixo risco de viés de seleção (geração aleatória da sequência de alocação e sigilo de alocação). O sigilo de alocação é um aspecto importante no delineamento de um estudo, pois quando esse procedimento é realizado adequadamente é possível evitar viés de seleção na atribuição de intervenção, ao proteger a sequência de alocação até que as intervenções sejam alocadas (HIGGINS, GREEN; 2011).

O nível de concordância intra-examinador foi excelente ($\kappa = 0,87$, DP = 0,62) na análise de risco de viés (LANDIS, KOCH; 1977).

De forma geral, os estudos não apresentaram boa qualidade metodológica, sendo que a maioria dos estudos foi classificada como alto risco de viés na maioria das dimensões avaliadas.

Tabela 4 - Risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com critério sugeridos pela Colaboração Cochrane

Estudos	Risco de viés						
	Geração da sequência de alocação	Sigilo da alocação	Mascaramento de participantes e pessoal	Mascaramento dos avaliadores	Dados de desfechos incompletos	Relato seletivo dos desfechos	Risco de viés global
Anjalakshi 2007	I	I	I	I	I	I	I
Ijas 2010	B	B	A	A	B	B	A
Lain 2009	B	B	I	B	B	I	I
Langer 2000	B	B	A	I	B	I	A
Moore 2010	B	B	A	A	B	B	A
Rowan 2008 (MIG)	I	I	A	A	B	B	A
Moore 2007	B	B	A	A	B	B	A
Silva 2007	I	B	A	A	B	I	A
Silva 2012	B	B	A	A	I	I	A

I – Incerto A- Alto risco e B- Baixo risco

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Anjalakshi 2007	?	?	?	?	?	?
Ijas 2010	+	+	-	-	+	+
Lain 2009	+	+	?	+	+	?
Langer 2000	+	+	-	?	+	?
Moore 2007	+	+	-	-	+	+
Moore 2010	+	+	-	-	+	+
Rowan 2008	?	?	-	-	+	+
Silva 2007	?	+	-	-	+	?
Silva 2012	+	+	-	-	?	?

Figura 2 - Representação gráfica do risco de viés dos estudos incluídos

3.9 Metanálises.

3.9.1 Antidiabéticos Orais (Gliburida e Metformina) vs Insulina.

A tabela 5 e as figuras 3 a 8 apresentam as metanálises da comparação entre antidiabéticos orais (Gliburida e Metformina) vs insulina.

Tabela 5 - Sumário das Metanálises da Comparação Antidiabéticos Orais x Insulina

Desfechos	Nº Estudos	N	Método estatístico	Tamanho do Efeito	I ² †	Valor p‡
1.1 Hipoglicemia Neonatal	6	1480	RR (M-H, Random, IC95%)	1.18 [0.57, 2.42]	60%	0,03
1.1.1 Gliburida vs Insulina	3	554	RR (M-H, Random, IC95%)	3.37 [0.83, 13.73]	50%	0,14
1.1.2 Metformina vs Insulina	3	926	RR (M-H, Random, IC95%)	0.72 [0.53, 0.99]	0%	0,65
1.2 Macrossomia ou GIG	5	714	RR (M-H, Random, IC95%)	1.52 [0.62, 3.72]	60%	0,04
1.2.1 Gliburida x Insulina	3	554	RR (M-H, Random, IC95%)	3.84 [0.87, 16.95]	53%	0,12
1.2.2 Metformina x Insulina	2	160	RR (M-H, Random, IC95%)	0.74 [0.38, 1.46]	0%	0,45
1.3 Necessidade UTI Neonatal	4	646	RR (M-H, Random, IC95%)	0.81 [0.50, 1.31]	0%	0,78
1.3.1 Gliburida x Insulina	2	486	RR (M-H, Random, IC95%)	0.96 [0.52, 1.78]	0%	0,63
1.3.2 Metformina x Insulina	2	160	RR (M-H, Random, IC95%)	0.63 [0.29, 1.35]	0%	0,72
1.4 Peso ao nascer	7	737	MD (IV, Random, 95% CI)	129.36 [44.96, 213.76]	7%	0,37
1.4.1 Gliburida x Insulina	4	577	MD (IV, Random, 95% CI)	154.32 [35.35, 273.28]	32%	0,22
1.4.2 Metformina x Insulina	3	160	MD (IV, Random, 95% CI)	102.65 [-74.96, 280.26]	0%	0,33
1.5 Glicemia em Jejum	5	1350	MD (IV, Random, 95% CI)	1.39 [-3.27, 6.06]	88%	<0.0001
1.5.1 Gliburida x Insulina	3	554	MD (IV, Random, 95% CI)	1.19 [-1.12, 3.50]	0%	0,63
1.5.2 Metformina x insulina	2	796	MD (IV, Random, 95% CI)	2.10 [-9.65, 13.84]	94%	<0,0001
1.6 Glicemia Pós-prandial 2h	6	1305	MD (IV, Random, 95% CI)	0.98 [-2.26, 4.22]	52%	0,08
1.6.1 Gliburida x Insulina	4	509	MD (IV, Random, 95% CI)	3.19 [-1.24, 7.62]	41%	0,18
1.6.2 Metformina x Insulina	2	796	MD (IV, Random, 95% CI)	-1.76 [-3.94, 0.42]	0%	0,89

IC: intervalo de confiança

RR: risco relativo.

MD: Diferença da média

† estatística I² >40% indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

‡ valor p <0,10 do teste χ^2 indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

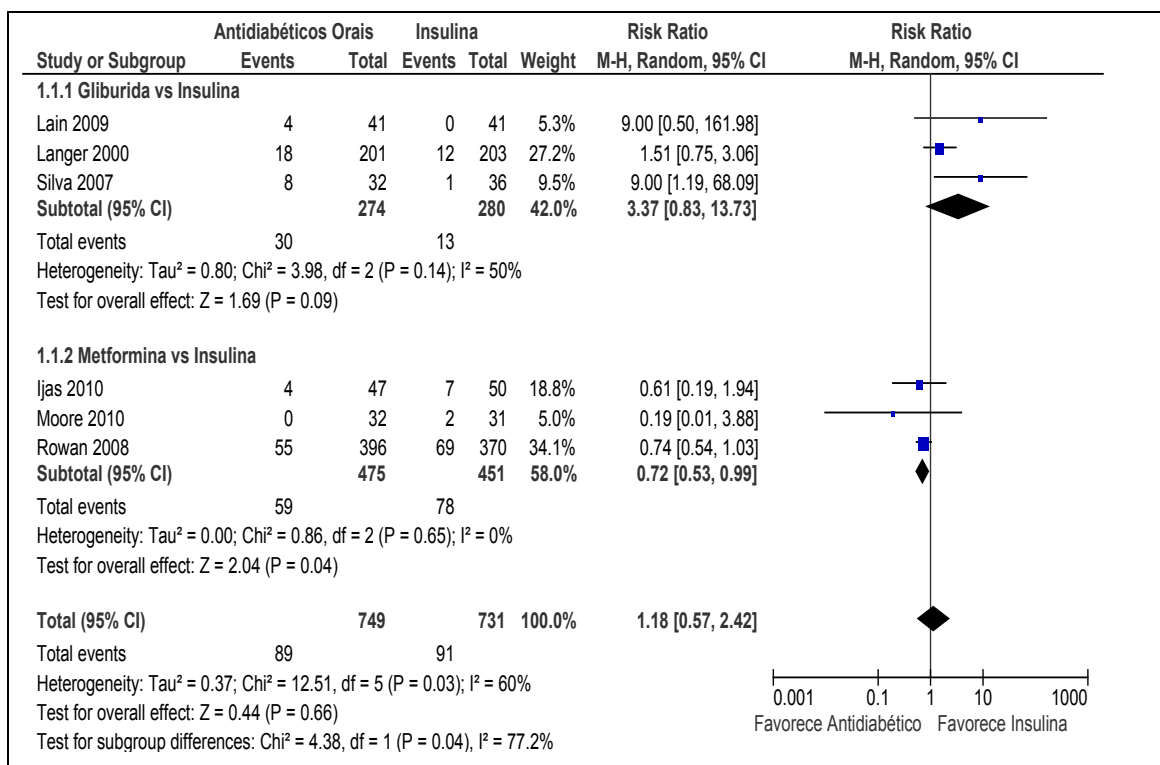


Figura 3 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. Desfecho 1.1: Hipoglicemia neonatal

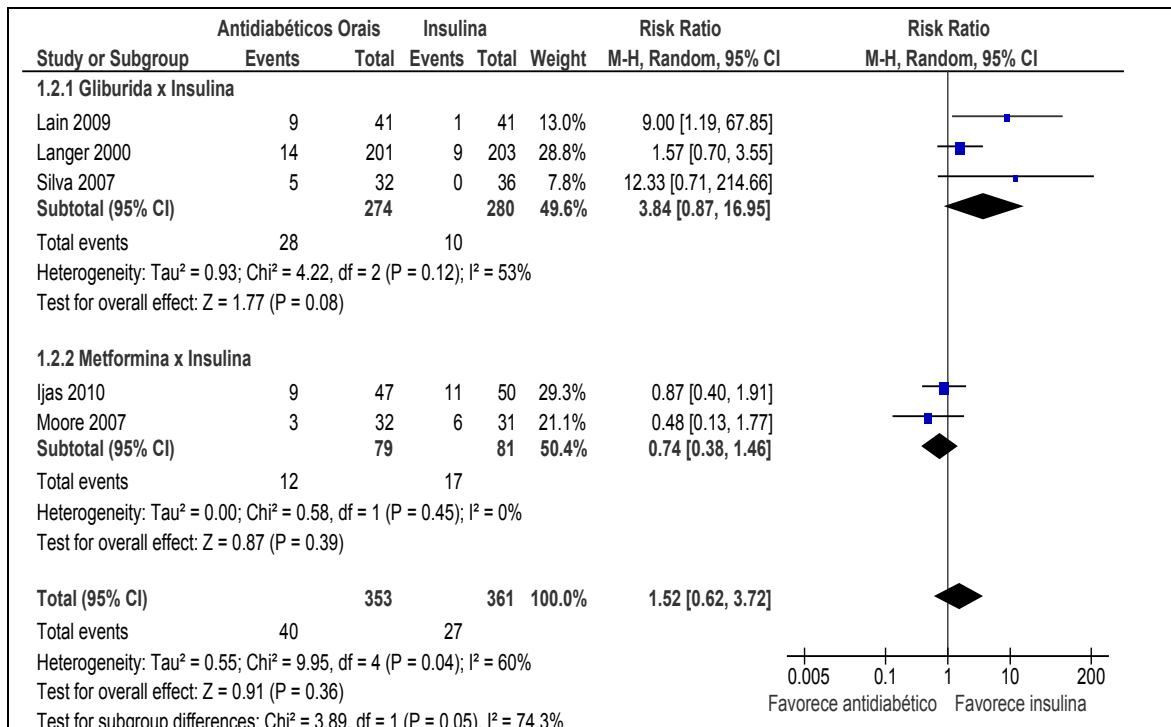


Figura 4 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina. - Desfecho 1.2: Macrossomia ou GIG

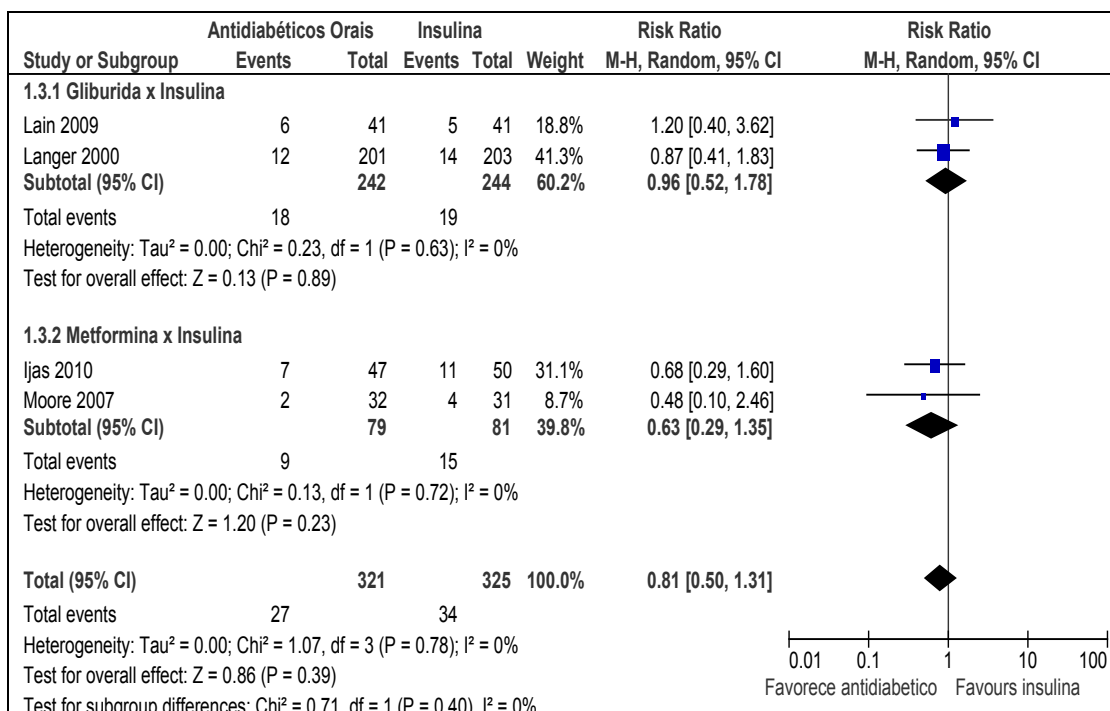


Figura 5 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina.

Desfecho 1.3: Necessidade UTI neonatal

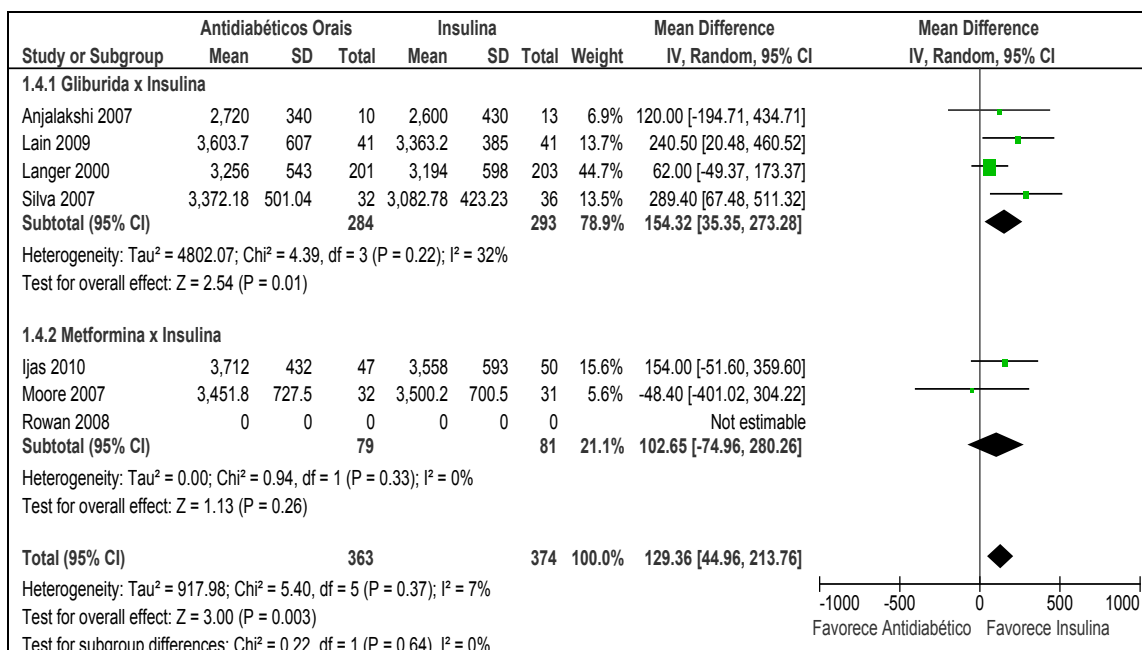


Figura 6 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina.

Desfecho 1.4: Peso ao nascer

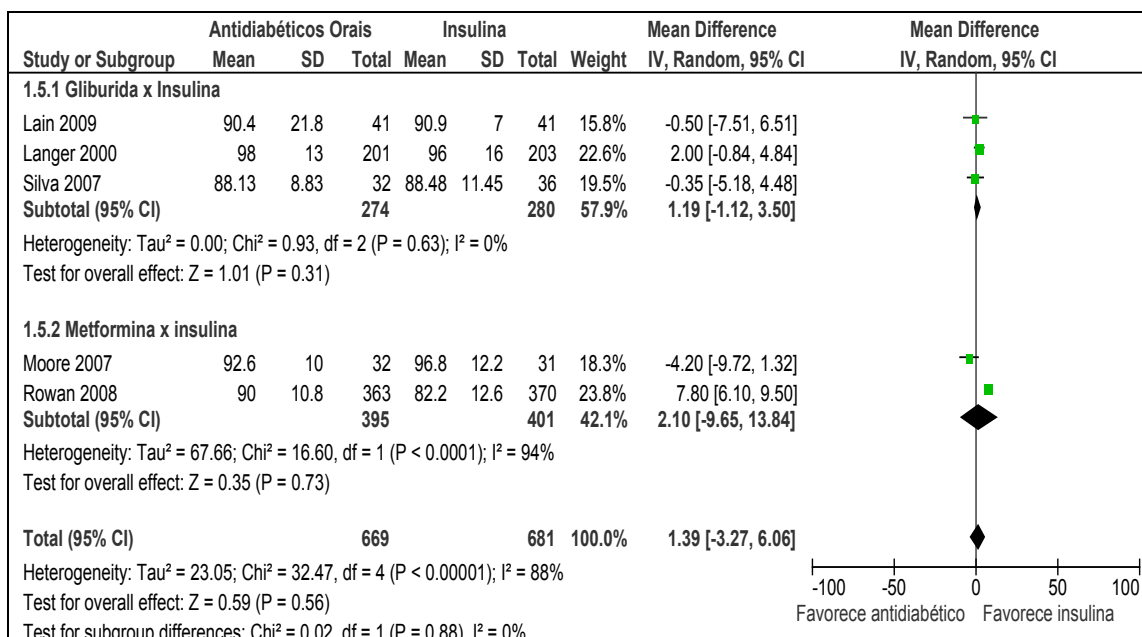


Figura 7 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina.
Desfecho 1.5: Glicemia materna em Jejum

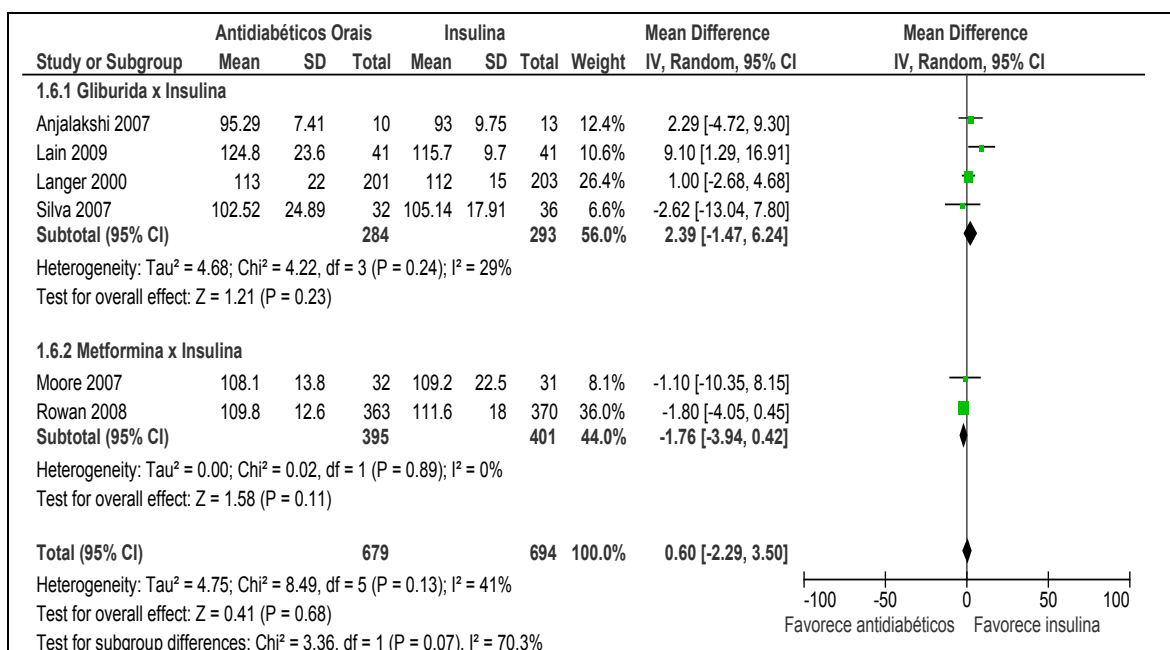


Figura 8 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais vs insulina.
Desfecho 1.6: Glicemia materna pós-prandial 2 horas

3.9.2 Gliburida vs Metformina.

A tabela 6 e as figuras apresentam as metanálises da comparação entre os antidiabéticos orais: Gliburida e Metformina.

Tabela 6 - Sumários das Metanálises da Comparação Gliburida x Metformina

Desfechos	Nº Estudos	N	Método estatístico	Tamanho do Efeito	I ² †	Valor p‡
2.1 hipoglicemia neonatal	2	349	RR(M-H, Random, IC95%)	1.19 [0.57, 2.48]	0%	0,42
2.2 Peso ao nascer	2	349	MD(IV, Random, 95% CI)	205.68 [90.71, 320.64]	0%	0,79
2.3 Falha tratamento	2	349	RR(M-H, Random, IC95%)	0.82 [0.28, 2.36]	87%	0,006
2.4 Necessidade UTI neo	2	349	RR(M-H, Random, IC95%)	0.69 [0.29, 1.66]	1%	0,32
2.5 Macrossomia ou GIG	2	349	RR(M-H, Random, IC95%)	2.43 [1.20, 4.91]	0%	0,62
2.6 Glicemia em Jejum	2	349	MD(IV, Random, 95% CI)	0.33 [-5.23, 5.89]	75%	0,04
2.7 Glicemia Pós-prandial 2hs	2	349	MD(IV, Random, 95% CI)	-1.81 [-5.67, 2.06]	0%	0,32

IC: intervalo de confiança

RR: risco relativo.

MD: Diferença da média

† estatística I² >40% indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

‡ valor p <0,10 do teste χ^2 indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

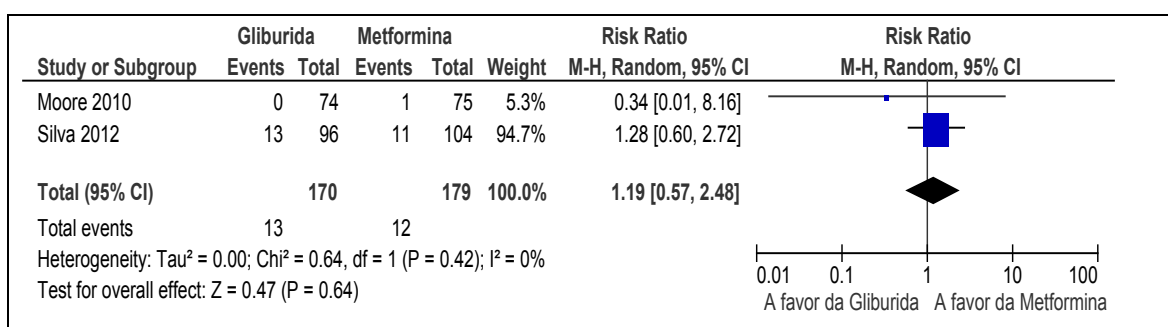


Figura 9 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.1: Hipoglicemia neonatal

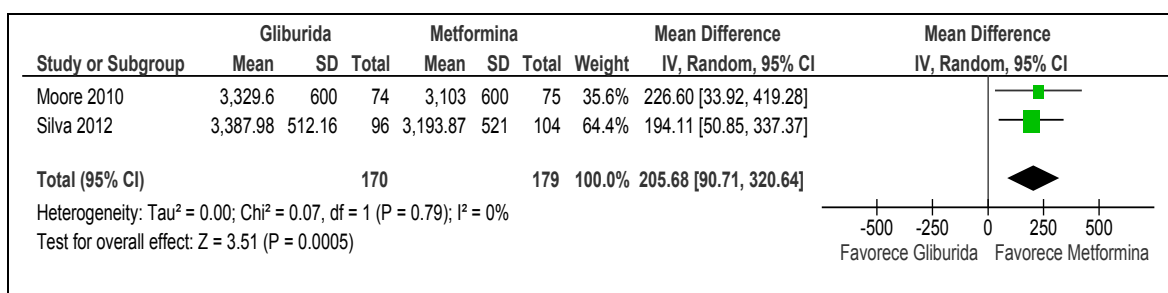


Figura 10 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.2: Peso ao nascer

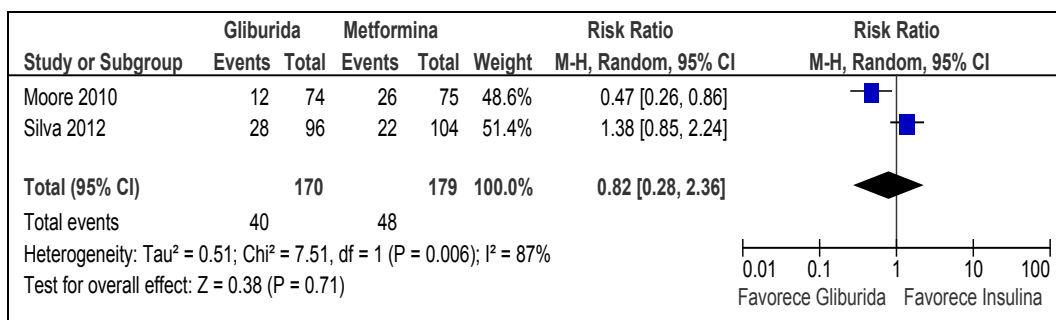


Figura 11 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.3: Falha tratamento - Substituído por insulina

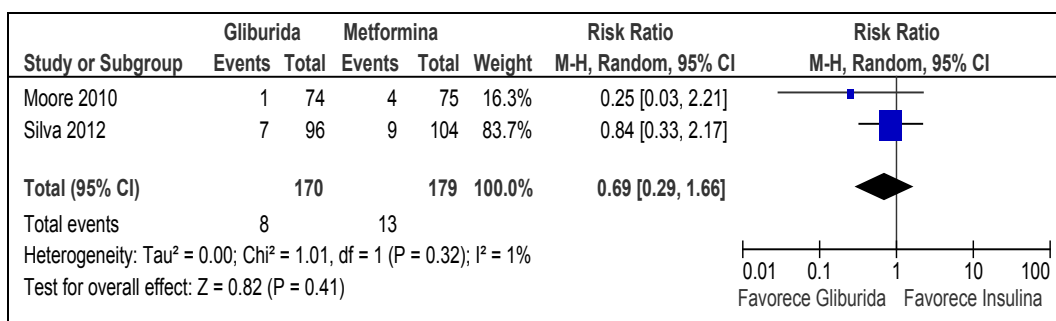


Figura 12 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.4: Necessidade de UTI Neonatal

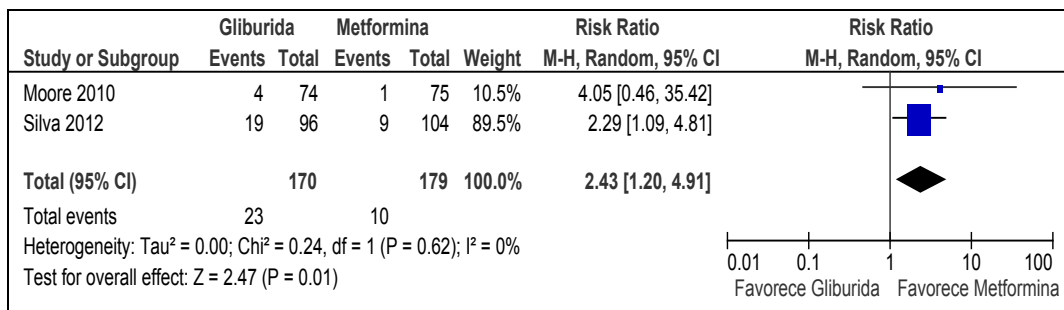


Figura 13 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.5: Macrossomia ou GIG

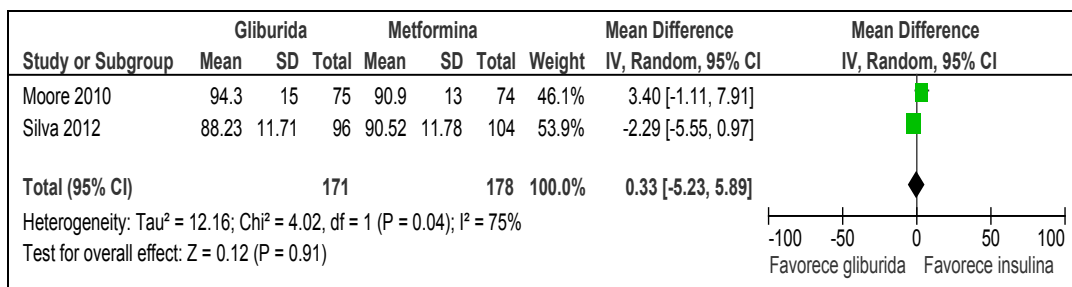


Figura 14 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.6: Glicemia materna em jejum

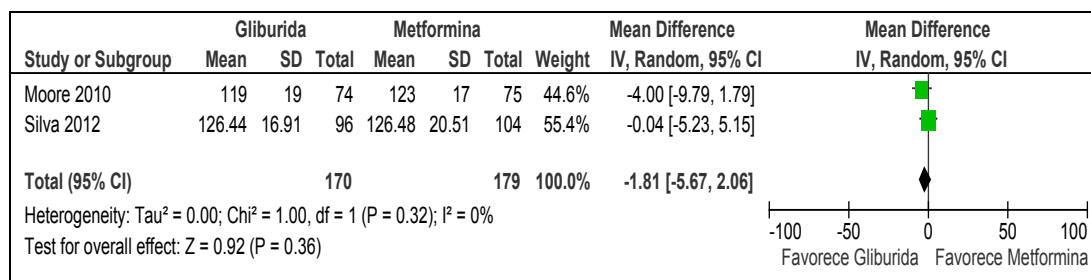


Figura 15 - Metanálise da comparação entre antidiabéticos orais Gliburida vs Metformina. Desfecho 2.7: Glicemia materna pós-prandial 2 horas

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou nove ensaios clínicos controlados e randomizados que cumpriram os critérios de inclusão.

No total, 1819 mulheres grávidas com diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional. 621 tratadas com Metformina, 454 tratadas com gliburida, 744 tratadas com insulina. Idade gestacional variou de 25,44 a 30,8 semanas. IMC variou de 22,82 a 39,7 kg/m². Nenhum dos estudos incluídos relatou haver diferença estatisticamente significativa entre as características dos pacientes na linha de base.

Para uma melhor entendimento foi feita uma análise utilizando os vários desfechos comparando os fármacos utilizados.

Silva *et al.* (2012) foi um ensaio clínico randomizado aberto. Realizado no Brasil, em três hospitais, de julho de 2008 a setembro de 2010. Foi encontrada diferença estatisticamente significantes entre o número de gestações prévias (2,84 vs 2,47, p: 0,04) e ganho de peso durante a gestação (7,78 vs 9,84, p: 0,04) no grupo que utilizou metformina e gliburida respectivamente. Os resultados perinatais não mostraram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na porcentagem de cesarianas, idade gestacional no momento do parto, número de recém-nascidos (RN), grandes para idade gestacional (GIG), hipoglicemia neonatal, admissão em Unidade de terapia intensiva neonatal e morte perinatal.

Foi relatado diferença no peso (3193g vs 3387g, p: 0,01) e no índice ponderal (2,87 vs 2,96, p:0,05) dos RN e nos níveis de glicose neonatais na 1^a hora (59,78 vs 54,08, p:0,01) e na 3^a hora (61,53 VS 55,89, p:0,01) após o nascimento entre os grupos que utilizaram gliburida e metformina respectivamente.

Moore *et al.* (2010) foi um ensaio clínico randomizado realizado em Albuquerque, no estado do Novo México - EUA, de julho de 2003 a maio de 2008. O desfecho primário considerado foi o controle glicêmico e o desfecho secundário falha terapêutica e complicações neonatais. Nos pacientes que obtiveram o controle

glicêmico adequado a média dos níveis de glicose em jejum e 2 horas pós-prandial, não foram estatisticamente significantes entre os dois grupos. Entretanto, 26 pacientes no grupo metformina (34,7%) e 12 pacientes no grupo gliburida (16,2%) não alcançaram um controle glicêmico adequado e a terapia com insulina foi requerida ($p: 0,01$). Neste estudo, a taxa de falha terapêutica da metformina foi 2,1 vezes maior do que a taxa de falha da gliburida (intervalo de confiança de 95%; 1,2-3,9).

Ijas *et al.* (2010) foi um estudo randomizado, realizado na Finlândia, no Hospital Universitário Oulu em nível terciário e Hospital Central Kainuu em nível secundário. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de GIG, na média de peso ao nascer e na morbidade neonatal entre os grupos. Quinze (31,9%) das 47 mulheres do grupo metformina tiveram necessidade de insulina suplementar.

Lain *et al.* (2009) foi um estudo randomizado, duplo-cego, realizado no Hospital Magee-Womens (Universidade de Pittsburgh) no período entre 2002 e 2005 com o objetivo de comparar a adiposidade de neonatos de gestantes com DMG tratados com **Insulina** ou **Gliburida** e observar seus desfechos em gestantes e neonatos. As variáveis observadas no estudo foram: controle glicêmico das gestantes e medidas antropométricas neonatais como circunferências, medidas de extremidades e pregas, peso e idade gestacional ao nascer entre outros parâmetros. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na adiposidade dos recém-nascidos de mães com DMG entre os grupos.

Rowan 2008 (MIG) foi um ensaio clínico randomizado e aberto realizado na Austrália e Nova Zelândia, em 10 hospitais obstétricos urbanos, de outubro de 2002 a novembro de 2006. Os desfechos primários considerados foram hipoglicemia neonatal, desconforto respiratório, necessidade de fototerapia, toco-traumatismo, Apgar de 5 minutos inferior a 7, ou prematuridade. Os desfechos secundários incluíram medidas antropométricas neonatais, controle glicêmico materno, complicações hipertensivas maternas, tolerância à glicose no pós-parto e

aceitabilidade ao tratamento. A taxa de desfecho primário composto foi de 32,0% no grupo atribuído a metformina e 32,2% no grupo da insulina (risco relativo, 0,99; IC de 95%, 0,80-1,23). Mais mulheres no grupo da metformina que no grupo de insulina afirmaram que optariam por receber o tratamento que lhe foi atribuído novamente (76,6% vs 27,2%, $P < 0,001$). As taxas dos resultados secundários não diferiram significativamente entre os grupos. Não houve efeitos adversos graves associados ao uso de metformina. Em mulheres com DMG, a metformina (sozinha ou suplementada por insulina) não foi associada ao aumento de complicações perinatais em comparação com a insulina. As mulheres preferiram metformina para o tratamento à insulina.

Moore *et al.* (2007) foi um ensaio clínico randomizado aberto, realizado na Universidade de Mississippi Medical Center, Mississippi (EUA) e conduzido por 32 meses (de 2001 a 2004). Os desfechos primários considerados foram avaliação dos níveis de glicose e incidência de distocia de ombro e hemorragia pós-parto. . A maioria foi facilmente controlada com a dosagem inicial (500 mg duas vezes/dia). As diferenças nas taxas de cesarianas e neonatais (peso ao nascer, escore Apgar, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, admissão na UTI neonatal, síndrome distresse respiratório) não foram estatisticamente significante entre os grupos.

Silva *et al.* (2007) foi um ensaio clínico randomizado aberto realizado no Brasil, de outubro de 2003 até 8 de março de 2005. O peso dos RN foi maior no grupo tratado com gliburida ($p = 0,01$), com diferença na incidência de macrossômicos ($p = 0,01$). A hipoglicemia neonatal foi maior ($p = 0,01$) nos RN do grupo da gliburida.

Anjalakshi *et al.* (2007) foi um estudo de RCT, randomizado com cegamento aberto. Realizado em uma clínica de pré-natal na Índia. Apenas um caso de hipoglicemia persistente. Os desfechos perinatais avaliados foram peso ao nascer, nível de insulina do sangue do cordão umbilical e glicemia no recém-

nascido. Gliburida e insulina foram igualmente eficazes em obter um bom controle glicêmico e os resultados perinatais observados foram semelhantes.

Langer et al. (2000) foi um estudo randomizado realizado em 404 mulheres com diabetes gestacional em clínicas de saúde materna em Santo Antônio, Texas, com objetivo de comparar **gliburida** com **insulina** no controle da glicemia em gestantes com DMG e desfechos em neonatos. Nos resultados foram observados: controle glicêmico da mãe, desfechos neonatais como peso e idade ao nascer, macrossomia, hipoglicemia, complicações pulmonares, anomalias fetais entre outros desfechos. O estudo concluiu que a gliburida é uma alternativa clínica efetiva para diabetes gestacional quando comparada à insulina.

Quando se comparou os antidiabéticos orais com a insulina, a macrossomia fetal e os recém nascidos GIG foram mais evidente no grupo que utilizou gliburida comparado à insulina. O que pode ser entendido como uma maior exposição fetal a este tipo de fármaco, pois se trata de uma droga secretagoga de insulina, o que não foi observado quando se utilizou a metformina, por ter como efeito farmacológico a sensibilidade à insulina. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,05$). Necessidade de UTI não houve diferença estatisticamente significativa. O peso ao nascer quando comparou a gliburida com insulina a diferença foi estatisticamente significativa com aumento no peso em 154,32 gramas. Hipoglicemia neonatal, glicemia de jejum e glicemia 2 horas pós-prandial não houve diferença estatisticamente significativa.

Analisando as duas drogas, gliburida e metformina e os diversos desfechos pode-se observar que o peso ao nascer, assim como macrossomia fetal houve diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo metformina. Trata-se de uma droga que aumenta a sensibilidade insulínica, facilita a utilização da glicose muscular e reduz a gliconeogênese hepática. Hipoglicemia Neonatal, Glicemia de Jejum, Glicemia 2 horas pós-prandial, Necessidade de UTI Neonatal, Falha no Tratamento não houve diferença estatisticamente diferente entre as drogas utilizadas.

5- CONCLUSÃO

Não foram encontradas evidências de aumento de desfechos adversos maternos e neonatais com o uso de gliburida e metformina comparados com insulina.

5.1 Limitações

As principais limitações, apesar de todos os nove estudos incluídos terem sido descritos como randomizados, os métodos para a randomização e para o sigilo de alocação das intervenções após a aleatorização foram descritos para seis estudos. Dessa forma, esses estudos apresentaram baixo risco de viés de seleção (geração aleatória da sequência de alocação e sigilo de alocação). O sigilo de alocação é um aspecto importante no delineamento de um estudo, pois quando esse procedimento é realizado adequadamente é possível evitar viés de seleção na atribuição de intervenção, ao proteger a sequência de alocação até que as intervenções sejam alocadas (HIGGINS, GREEN; 2011).

5.2 Implicações para a prática clínica:

As drogas conhecidas como antidiabéticos orais, há muitos anos são usadas no controle dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus, portanto são substâncias seguras e bastante conhecidas no universo médico-científico.

No entanto, a utilização destes fármacos, em especial para o controle do Diabetes Mellitus Gestacional, encontrava-se esquecido, talvez pela escassez de trabalhos publicados com esta finalidade, ou talvez pela aceitação e acomodação dos profissionais que lidam com esta patologia em mudar o principal medicamento usado que é a insulina. Há sempre uma tendência a acomodação quando temos a certeza de usarmos aquilo que sempre deu certo e funciona plenamente. A insulina ocupa este conceito e o realiza com maestria. No entanto, alguns fatores não haviam sido avaliados, como as dúvidas em seu manuseio, principalmente pela gestante assim como o Obstetra, o qual sempre recorre ao especialista para

auxiliar no tratamento. Nunca houve a preocupação em se indagar à usuária deste medicamento se ela gostava ou até mesmo tinha segurança em seu uso. Se uma vez utilizada teria que continuar por toda a vida como a maioria dos diabéticos que assim o fazem.

Quanto aos profissionais e em termos de saúde pública, a utilização da insulino terapia é mais cara, pois na maioria das vezes é necessária a hospitalização para início do uso e acerto das doses. Sem contar com os vários insumos tais como seringas, agulhas, local de armazenamento e um saber mais detalhado como local de aplicação, rodízio da injeção e manipulação do medicamento.

A principal indicação dos antidiabéticos orais, em especial a metformina, tem em seu custo, maneira de utilização, segurança e efetividade os pontos fortes. Por ser uma substância tão eficaz e segura quanto a insulino terapia, passa a ser considerada uma indicação promissora para a gestante portadora de Diabetes Mellitus Gestacional.

REFERÊNCIAS

1. Green S, Higgins JPT, Alderson P et al. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Medicine. 2009 Jul; 6(7).
3. Higgins JPT AD, Sterne JAC, eds. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2012. Epub Version 5.1.0 [updated March 2011].
4. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-74. PubMed PMID: 843571. eng.
5. DEEKS, J. J., HIGGINS, J. P. .T, ALTMAN, D. G. (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
6. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. Expert Opin Investig Drugs.2006;15(4):431-42.

7. Herman GA, Stein PP, Thonberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther.*2007;81(5):761-79 e 60.
8. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2010;2:35.
9. Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar.* São Paulo: Atheneu; 2004.
10. Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo CGS. *Diabetes mellitus tipo 2: terapêutica clínica prática.* Rio de Janeiro: Med Line. 2003.
11. Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* American Diabetes Association. 4ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
12. Oppermann MLR, Reichelt AJ. *Diabete mérito e gestação.* In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editores. *Rotinas em obstetrícia.* 4a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p.407-28.
13. HIGGINS, J. P. T., GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. Acesso em 02 de maio 2011.
14. Mayer J. Obesity. *Postgrand Med* 1972;51:66-9.
15. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. *Obes Rev* 2005;6:5-7.

16. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America:Transiting from under-to overweighth. *J Nutr* 2001;131:893S-9.
17. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.
18. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
19. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor.OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
20. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vanderkerckhave J, Tavernier J. The ins and outs leptin receptor activation. *FEBS Lett* 2003;546:45-50.
21. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:994-6.
22. Munzberg H, Myers Jr.MG. Molecular and anatomical determinats of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005;8:566-70.
23. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Haring HU, Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myatubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997;40:1358-62.
24. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest* 2005;115:951-8.

25. Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptina-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001;500:119-24.
26. Carvalheira JB, Torsoni MA, Uena M, Amaral ME, Araujo EP, Velloso LA, et al. Cross-talk between the insulin and leptina signalling systems in rat hypothalamus. *Obes Res* 2005;13:48-57.
27. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982;215:185-7.
28. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
29. White MF, The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40(suppl.2):S2-17.
30. Torsoni MA, Carvalheira JB, Pereira da Silva M, de Carvalho-Filho MA, Saad MJ, Velloso LA. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E216-23.
31. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araújo EP, Guimarães RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia* 2003;46:1629-40.
32. Plum L, Schubert M, Bruning JC. The role of insulin receptor signalling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:59-65.

33. Saad MJ, Carvalho CR, Thirone AC, Velloso LA. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. *J Biol Chem* 1996;271:22100-4.
34. Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptina-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001;500:119-24.
35. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-50.
36. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr. D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
37. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
38. Associação Americana de Diabetes . Diabetes Mellitus Gestacional. *Diabetes Care*. de 2003; 26 (Suppl 1) : S103-S105.
39. Jovanovic L, Pettitt DJ . . diabetes mellitus gestacional *JAMA* . de 2001; 286 : 2516-2518.
40. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderon MM . Um aumento na incidência de diabetes mellitus gestacional: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol* . de 2004; 103 : 526-533.
41. Beischer NA, Aveia JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE . Incidência e severidade do diabetes mellitus gestacional segundo o país de nascimento, em mulheres que vivem na Austrália. *Diabetes* . de 1991; 40 (Suppl 2) : 35-38.

42. Elliott BD, Langer O, S Schenker, Johnson RF . transferência insignificantes de glibenclamida ocorre através da placenta humana. Am J Obstet Gynecol . de 1991; 165 : 807-812.
43. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Estamos otimizando o tratamento do diabetes gestacional com glibenclamida? . (A base farmacológica para uma melhor prática clínica) Clin Pharmacol Ther . de 2009; 85 : 607-614.
44. Rowan JA, Haia WM, Gao W, Battin MR, MP Moore investigadores do estudo MiG. Metformina versus insulina para o tratamento de diabetes gestacional. N Engl J Med . de 2008; 358 : 2003-2015.
45. Feig DS, Briggs GG, G Koren . Agentes antidiabéticos orais na gravidez e lactação: a mudança de paradigma?. Ann Pharmacother . 2007; 41 : 1174-1180.
46. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, L Sieve, Wang P . Altura, peso e motor de desenvolvimento social durante os primeiros 18 meses de vida em 126 recém-nascidos de mães com 109 síndrome do ovário policístico que conceberam e continuou metformina durante a gravidez. Hum Reprod . de 2004; 19 : 1323-1330.
47. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. A declaração PRISMA para relatar revisões sistemáticas e metanálises de estudos que avaliam as intervenções de cuidados de saúde: explicação e elaboração. BMJ . de 2009; 339 : B2700.
48. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al Melhorar a qualidade dos relatórios de meta-análises de ensaios clínicos randomizados: a declaração QUOROM (Texto Original). Lancet . de 1999; 354 : 1896-1900.

49. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. A declaração CONSORT revista para relatar estudos randomizados: explicação e elaboração. *Ann Intern Med* . de 2001; 134 : 663-694.
50. Moore LE, espinhoso CM, Clokey D, et ai. metformina e insulina no tratamento da diabetes mellitus gestacional: resultados preliminares de uma comparação. *J Reprod Med* . 2007; 52 : 1011-1015.
51. Silva JC, Bertini AM, Taborda W, et al . Glibenclamida no tratamento do diabete melito gestacional em estudo comparado à insulina *Arq Bras Endocrinol Metab* . de 2007; 51 : 541-546.
52. Ogunyemi D, Jesse M, M Davidson . Comparação de glibenclamida versus insulina no manejo do diabetes mellitus gestacional. *Endocr Pract* . de 2007; 13 : 427-428.
53. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V . Um estudo prospectivo comparando insulina e glibenclamida em diabetes mellitus gestacional em mulheres asiáticas indianos. *Diabetes Res Clin Pract* . de 2007; 76 : 474-475.
54. Langer O Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O . Uma comparação entre glibenclamida e insulina em mulheres com diabetes mellitus gestacional. *N Engl J Med* . de 2000; 343 : 1134-1138.
55. Rowan JA Investigadores MiG . um julgamento em andamento: diabetes gestacional (tratamento com metformina em comparação com a insulina (o Metformina em Diabetes Gestacional [MiG] julgamento)). *Diabetes Care* . de 2007; 30 (Suppl 2) : S214-S219.
56. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. resultados perinatais eo uso de antidiabéticos orais orais. *J Med Perinat* . de 2005; 33 : 519-523.

57. Letonturier P . diabetes gestacional: uma alternativa à terapia de insulina?.
Presse Med . de 2001; 30 : 169-170.
58. Hutchinson A, Haugabrook C, L Long, Mason L, Kipikasa J, Adair D . . Uma comparação de glibenclamida / metformina e insulina para o diabetes gestacional Am J Obstet Gynecol . de 2008; 199 : S200.
59. Nicholson W, S Bolen, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E . Benefícios e riscos de agentes antidiabéticos orais em comparação com a insulina em mulheres com diabetes gestacional: uma revisão sistemática. Obstet Gynecol . de 2009; 113 : 193-205.
60. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, N Goldenberg, Dharashivkar S, P Wang . . Metformina, pré-eclâmpsia, e os resultados da gravidez em mulheres com síndrome dos ovários policísticos Diabet Med . de 2004; 21 : 829-836.
61. Mayer J. Obesity. Postgrad Med 1972;51:66-9.
62. Baskin ML. Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. Obes Rev 2005;6:5-7.
63. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America:Transiting from under-to overweighth. J Nutr 2001;131:893S-9.
64. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000;404:635-43.
65. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.

66. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
67. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vanderkerckhove J, Tavernier J. The ins and outs leptin receptor activation. *FEBS Lett* 2003;546:45-50.
68. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:994-6.
69. Munzberg H, Myers Jr. MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005;8:566-70.
70. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Haring HU, Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997;40:1358-62.
71. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest* 2005;115:951-8.
72. Carnevalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001;500:119-24.
73. Carnevalheira JB, Torsoni MA, Uena M, Amaral ME, Araujo EP, Velloso LA, et al. Cross-talk between the insulin and leptin signalling systems in rat hypothalamus. *Obes Res* 2005;13:48-57.

74. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982;215:185-7.
75. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
76. White MF, The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40(suppl.2):S2-17.
77. Torsoni MA, Carvalheira JB, Pereira da Silva M, de Carvalho-Filho MA, Saad MJ, Velloso LA. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E216-23.
78. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araújo EP, Guimarães RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia* 2003;46:1629-40.
79. Plum L, Schubert M, Bruning JC. The role of insulin receptor signalling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:59-65.
80. Saad MJ, Carvalho CR, Thirone AC, Velloso LA. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. *J Biol Chem* 1996;271:22100-4.
81. Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptina-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001;500:119-24.

82. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-50.
83. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr. D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
84. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
85. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
86. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
87. Pankow JS, Duncan BB, Schimdt MI, Ballantyne CM, Couper DJ, Hoogeveen RC, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004;27:77-82.
88. Scepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: Molecular basis of normal and aberrant function. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(5):364-71.
89. Wu X, Freeze HH, GLUT14, a duplicon of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics* 2002;80:553-7.
90. Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care* 1990;13:209-18.

91. Rea S, James DE. Moving GLUT4: The biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes* 1997;46:1667-77.
92. Folli F, Saad MJ, Velloso L, Hansen H, Carandente O, Feener EP, et al. Cross-talk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Expo Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2):133-9.
93. Abel ED, Peroni O, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001;409:729-33.
94. Tozzo E, Gnudi L, Kahn BB. Amelioration of insulin resistance in streptozotocin diabetic mice by transgenic overexpression of GLUT4 driven by a adipose-specific promoter. *Endocrinology* 1997;138:1604-11.
95. Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, Kahn BB. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem* 1993;268:22243-6.
96. Machado UF, Shimizu I, Saito M. Reduced content and preserved translocation of glucose transporter (GLUT 4) in White adipose tissue of obese mice. *Physiol Behav* 1994;55:621-5.
97. Lin JL, Asano T, Shibasaki Y, Tsukuda K, Katagiri H, Ishihara H, et al. Altered expression of glucose transporter isoform with aging in rats – selective decrease in GLUT 4 in the fat tissue and skeletal muscle. *Diabetologia* 1991;34:477-82.

98. Gulve EA, Henriksen EJ, Rodnick KJ, Youn JH, Holloszy JO. Glucose transporters and glucose transport in skeletal muscles of 1- to 25-mo-old rats. *Am J Physiol* 1993;264(3Pt1):E319-27.
99. Houmard JA, Weidner MD, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Gavigan KE, Hickey MS, et al. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes* 1995;44:555-60.
100. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377-86.
101. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action – implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-57.
102. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
103. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
104. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2549-56.
105. Fruhberck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.

106. Unger RH, Zhou Y-T, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2327-32.
107. Leea DOT, Parka DB, Leea YK, Ana CS, Ohb YS, Kangc JS, et al. The effects of thiazolidinedione treatment on the regulation of aquaglyceroporins and glycerol kinase in OLETF rats. *Metabolism* 2005;54:1282-9.
108. Desnoyers F, Vadovar N. Etude histologique comparee chez le porc et l'homme du tissu adipeux perirenal au stade de son apparition. *Biol Cell* 1977;29:177-182.
109. Konieczny SF, Emerson CP. 5-azacytidine induction of stable mesodermal stem cell lineages from 10T1/2 cells: evidence for regulatory genes controlling determination. *Cell* 1984;38:791-800.
110. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPS): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000;275:32379-82.
111. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993;13:4753-9.
112. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Regulation of adipocyte gene expression. And differentiation by peroxisome proliferator activated receptor gamma. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:571-6.
113. Kletzien RF, Clarke SD, Urrich RG. Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Mol Pharmacol* 1992;41:393-8.

114. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994b;79:1147-56.
115. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR gamma and C/EBPalpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9856-60.
116. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI, for the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group: fasting plasma glucose is a useful test for detection of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21:1246-9.
117. Branchtein L, Schmit MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia*. 2000; 43:848-51.
118. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
119. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs*.2006;15(4):431-42.
120. Herman GA, Stein PP, Thonberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*.2007;81(5):761-7.
121. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:35.

122. Oliveira JEP, Milech A, editors. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
123. Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo CGS. Diabetes mellitus tipo 2: terapêutica clínica prática. Rio de Janeiro: Med Line. 2003.
124. Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association. 4ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
125. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356:2457-2471
126. EASD – European Association For the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stocklm, 23 September 2010. Available in: www.easd.org
www.ema.europa.eu.
127. ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
128. Abu-Dalu, J., I. Urca, et al. (1974). "Appendico-vesical fistula--a rare complication of acute appendicitis." Br J Urol 46(5): 586.

ANEXOS

ANEXO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para a base de dados Medline (PubMed) (Jul/2012): 511 ESTUDOS

("Diabetes, Gestational"[Mesh]) OR (Diabetes, Pregnancy-Induced) OR (Diabetes, Pregnancy Induced) OR (Pregnancy-Induced Diabetes) OR (Gestational Diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Gestational) OR (Gestational Diabetes Mellitus) OR gestational diabet*[Title/Abstract] OR gdm[Title/Abstract]

AND

("Metformin"[Mesh]) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Dimethylbiguanidine) OR (Glucophage) OR ("Glyburide"[Mesh]) OR ("Hypoglycemic Agents"[Mesh]) OR (Glybenclamide) OR (Glibenclamide) OR (Diabeta) OR (Euglucon 5) OR (Neogluconin) OR (HB-419) OR (HB 419) OR (HB419) OR (HB-420) OR (HB 420) OR (HB420) OR (Maninil) OR (Micronase) OR (Daonil) OR (Euglucon N)

AND

(((((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab]) NOT (animals[mh]) NOT humans[mh]))) OR (("Cohort Studies"[Mesh]) OR (cohort study) OR (studies, cohort) OR (study, cohort) OR (concurrent studies) OR (studies, concurrent) OR (concurrent study) OR (study, concurrent) OR (historical cohort studies) OR (studies, historical cohort) OR (cohort studies, historical) OR (cohort study, historical) OR (historical cohort study) OR (study, historical cohort) OR (analysis, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort analyses) OR (cohort analysis) OR (closed cohort studies) OR (cohort studies, closed) OR (closed cohort study) OR (cohort study, closed) OR (study, closed cohort) OR (studies, closed cohort) OR (incidence studies) OR (incidence study) OR (studies, incidence) OR (study, incidence) OR (cohort studies) OR (cohort) OR (cohort analysis) OR (cohort study) OR (prospective cohort) OR (retrospective cohort) OR (retrospective cohort study) OR (prospective cohort study) OR ("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow up studies) OR (follow-up study) OR (studies, follow-up) OR (study, follow-up) OR followup studies OR (followup study) OR (studies, followup) OR (study, followup) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh])))

A estratégia de busca utilizada para a base de dados EMBASE em Jul/2012 foi:

'pregnancy diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus gravidarum' OR 'diabetes, gestational' OR 'diabetes, pregnancy' OR 'gestational diabetes' OR 'gestational diabetes mellitus' OR 'pregnancy diabetes' OR 'pregnancy in diabetics'

'metformin'/exp OR '1 1 dimethylbiguanide' OR 'apophage' OR 'aron' OR 'benofomin' OR 'dabex' OR 'denkaform' OR 'deson' OR 'dextin' OR 'diabetase' OR 'diabetase s' OR 'diabetformin' OR 'diabetmin' OR 'diabetmin retard' OR 'diabetosan' OR 'diabex' OR 'diafat' OR 'diaformin' OR 'diaformina' OR 'diaformina lp' OR 'diametin' OR 'diamin' OR 'diformin' OR 'diformin retard' OR 'dimefor' OR 'dimethylbiguanide' OR 'dimethyldiguanide' OR 'dmgg' OR 'dybis' OR 'eraphage' OR 'espa-formin' OR 'euform retard' OR 'fluamine' OR 'flumamine' OR 'fornidd' OR 'fortamet' OR 'glaformil' OR 'glibudon' OR 'glifage' OR 'gliguanid' OR 'glucaminol' OR 'glucofage' OR 'glucofago' OR 'glucoform' OR 'glucoformin' OR 'glucohexal' OR 'glucoless' OR 'glucomet' OR 'glucomin' OR 'glucomine' OR 'gluconil' OR 'glucophage' OR 'glucophage-mite' OR 'glucophage forte' OR 'glucophage retard' OR 'glucophage sr' OR 'glucophage xr' OR 'glucophage xr extended release' OR 'glucotika' OR 'gludepatic' OR 'glufor' OR 'gluformin' OR 'glumeformin' OR 'glumet' OR 'glumetza' OR 'glupa' OR 'glustress' OR 'glyciphage' OR 'glycomet' OR 'glycon' OR 'glycoran' OR 'glyformin' OR 'glymet' OR 'haury mellin' OR 'hipoglucin' OR 'i-max' OR 'islotin' OR 'juformin' OR 'la 6023' OR 'la6023' OR 'maformin' OR meglucon OR meguan OR melbin OR melformin OR mellittin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR 'metformin hydrochloride' OR 'metformine' OR 'methformin' OR metiguanide OR metomin OR metphormin OR miformin OR 'n dimethylguanylguanide' OR 'n dimethylguanylguanidine' OR 'n n dimethyldiguanide' OR 'n n dimethyl biguanidine' OR 'n n dimethylbiguanide' OR 'n n dimethylbiguanide retard' OR 'n n dimethylbiguanidine' OR 'n n dimethyldiguanide' OR 'n n dimethylguanylguanidine' OR 'neofom' OR 'nndg' OR 'reglus-500' OR 'riomet' OR 'siamformet' OR 'siofor' OR 'thiabet' OR 'vimetrol' OR 'walaphage'

'glibenclamide'/exp OR '1 [[para [2 (5 chloro o anisamido) ethyl] phenyl] sulfonyl] 3 cyclohexylurea' OR '1 [4 [2 (5 chloro 2 methoxybenzamido) ethyl] benzenesulfonyl] 3 cyclohexylurea' OR '1 [4 [2 (5 chloro 2 methoxybenzamido) ethylenyl] benzenesulfonyl] 3 cyclohexylurea' OR '1 [4 [beta (5 chloro 2 methoxybenzamido) ethylenyl] benzenesulfonyl] 3 cyclohexylurea' OR 'amecladin' OR 'apo glibenclamide' OR 'azuglucon' OR 'bastiverit' OR 'benclamin' OR 'betanase' OR 'betanese 5' OR calabren OR clamide OR clibenclamide OR dangbinol OR daonil OR daono OR debtan OR diabasan OR diabet OR diabeta OR dibelet OR duraglucon OR euclamin OR euglucon OR euglucon OR 'euglucon n' OR 'g.b.n.' OR gilemal OR glencamide OR gliban OR glibeclamid OR glibemid OR gliben OR gliben puren OR glibenclamid OR glibenhexal OR glibenil OR glibens OR glibesyn OR glibet OR glibetic OR glibil OR gliboral OR glicem OR glidiabet OR gliformin OR glikeyer OR glimel OR glimide OR glimidstada OR glisulin OR gluben OR glucolon OR glucomid OR gluconic OR glukoreduct OR glulo OR glyamid OR glyben OR glybencamidum OR glybencenamide OR glybenclamid OR glybenclamide OR glybendamine OR glybenzyclamide OR glyburide OR 'glyburide (micronized)' OR 'glycolande' OR 'glycomin' OR 'glycron' OR glynase OR 'glynase pres tab' OR 'glynase prestab' OR 'hb 419' OR hb419 OR 'hemi daonil' OR 'hemidaonil' OR 'humedia' OR 'insol' OR 'libanil' OR 'lisaglucon' OR 'locose' OR 'lodulce' OR 'maninil' OR 'manoglucon' OR 'med glionil' OR melix OR 'micronase' OR 'miglucon n [4 (2 (5 chloro 2 methoxybenzamido) ethyl) phenylsulfonyl] n' cyclohexylurea' OR 'n [4 (beta 2 methoxy 5 chloro benzamidoethyl) benzene sulfonyl] n' cyclohexylurea' OR 'n [4 (beta (2 methoxy 5 chlorobenzamido) ethyl) benzosulfonyl] n' cyclohexylurea' OR neogluconin OR orabetic OR pira OR praeciglucon OR prodiabet OR renabetic OR 'semi daonil' OR 'semi euglucon' OR 'semi euglucon' OR 'semi euglucon n' OR sugril OR suraben OR tiabet OR trodeb OR u 26452 OR u26452 OR xeltic

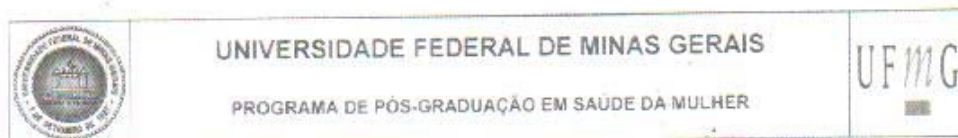
A estratégia de busca utilizada para a base de dados LILACS em JUL/2012 foi: 24 ARTIGOS

((MH:"Diabetes Gestational" OR "Diabetes Gestacional" OR "Diabetes Mellitus Gestacional" OR "Diabetes Induzida pela Gravidez" OR "Diabetes Induzida por Gravidez" OR MH:C13.703.170\$ OR MH:C18.452.394.750.448\$ OR MH:C19.246.200\$) AND (MH:Metformin OR Metformina OR Metformina OR "Dimetil Guanil Guanidina" OR MH:D02.078.370.141.450\$ OR MH:Glyburide OR Gliburida OR Glibureto OR Gliburida OR MH:D02.886.590.795.575\$ OR MH:D02.948.828.575\$ OR Antidiabéticos orais))

A estratégia de busca utilizada para a base de dados CENTRAL em JUL/2012 foi: 80 ARTIGOS

#1	MESH descriptor Diabetes, Gestational explode all trees
#2	"Gestational Diabetes" or "Diabetes, Pregnancy-Induced" or "Diabetes, Pregnancy Induced" or "Pregnancy-Induced Diabetes" or "Diabetes Mellitus, Gestational" in Trials
#3	"Gestational Diabetes Mellitus" or "gestational diabet*":ti,ab,kw or "gdm":ti,ab,kw in Trials
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MESH descriptor Metformin explode all trees
#6	MESH descriptor Glyburide explode all trees
#7	(Dimethylguanylguanidine) or (Dimethylbiguanidine) or (Glucophage) or (Glybenclamide) or (Glibenclamide) in Trials
#8	(Metformin) or (Hypoglycemic Agents) or (Diabeta) or (Euglucon 5) or (Neogluconin) in Trials
#9	(Maninil) or (Micronase) or (Daonil) or (Euglucon N) in Trials
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#4 AND #10

ANEXO 2 – Ata de defesa



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO PAULO FERNANDO OTAVIANO MEIRA - 2011656405

Realizou-se, no dia 05 de julho de 2013, às 09:00 horas, Sala 526 - 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "*Antidiabéticos orais (metformina e gliburida) no tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional. Revisão sistemática com metanálise*", apresentada por PAULO FERNANDO OTAVIANO MEIRA, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral - Orientador (UFMG); Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira (UFMG); Prof(a). Alim Alves Demian (UNIPAC).

A Comissão considerou a dissertação:

- () Aprovada
 () Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações anexa
 () Reprovada

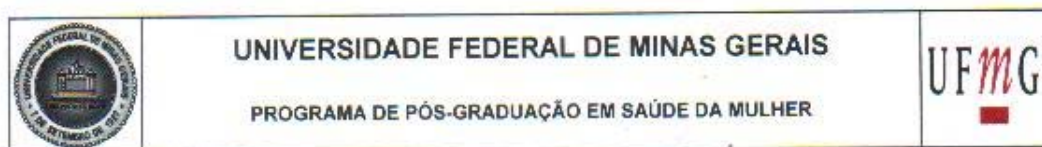
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 05 de julho de 2013.


 Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral
 Doutor - Escola Paulista de Medicina


 Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira
 Doutora - UFMG


 Prof(a). Alim Alves Demian
 Doutor - UFMG

ANEXO 3 – Declaração de aprovação**FOLHA DE APROVAÇÃO**

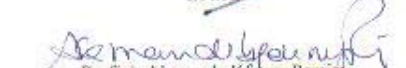
"Antidiabéticos orais (metformina e gliburida) no tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional. Revisão sistemática com metanálise"


PAULO FERNANDO OTAVIANO MEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 05 de julho de 2013, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cahral - Orientador
UFMG


Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira
UFMG


Prof(a). Alim Alves Demian
UNIPAC

Belo Horizonte, 5 de julho de 2013.