

WILLIAN BARBOSA SALES

**EFICÁCIA DA METFORMINA NA PREVENÇÃO DA INCIDÊNCIA DO DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS**

JOINVILLE  
2017

WILLIAN BARBOSA SALES

**EFICÁCIA DA METFORMINA NA PREVENÇÃO DA INCIDÊNCIA DO DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS**

Tese de doutorado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Orientador: Professor Doutor Jean Carl Silva.

JOINVILLE  
2017

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

S168e Sales, Willian Barbosa  
Eficácia da metformina na prevenção da incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas/ Willian Barbosa Sales; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2017.

92 f. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Diabetes na gravidez – Joinville (SC). 2. Metformina. 3. Obesidade. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.3

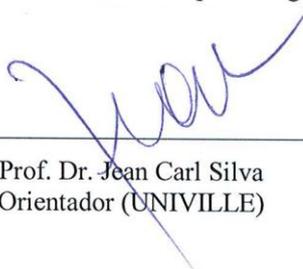
## Termo de Aprovação

### “Eficácia da Metformina na Prevenção da Incidência do Diabetes Mellitus Gestacional em Gestantes Obesas”

por

Willian Barbosa Sales

Tese julgada para a obtenção do título de Doutor em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



---

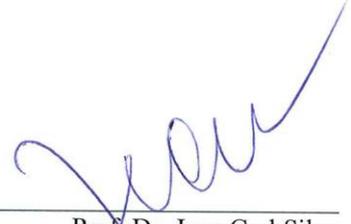
Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)



---

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

#### Banca Examinadora:



---

Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)



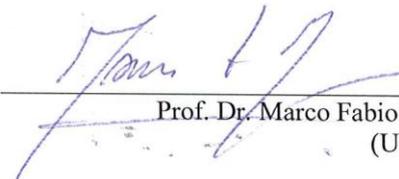
---

Prof. Dr. Roberto Zonato Esteves  
(UEM)



---

Profa. Dra. Izabel Cristina Meister Martins Coelho  
(FPP)



---

Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni  
(UNIVILLE)

Joinville, 05 de outubro de 2017

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a algumas pessoas especiais, os quais não poderiam deixar de citar...

### **Aos meus pais Valdir Ferreira Sales e Maria Lúcia Barbosa Sales**

Que sempre lutaram pela minha realização profissional, agradeço o amor, o carinho, a compreensão e o incentivo incansável. Obrigado!!! AMO VOCÊS.

### **Ao meu amigo e companheiro Cristiano Caveião**

Pela compreensão em todas as horas, pela força, incentivo, pela PACIÊNCIA, mesmo em meus momentos de mau humor e por fazer parte de minha vida nesta jornada!

### **Aos amigos e colegas de trabalho que levo em meu coração**

Pelo companheirismo, pela força e incentivo, carinho em ajudar a seguir com um sonho. E as oportunidades de trabalho que me fizeram chegar até aqui.

### **À Deus**

Meu amigo bondoso, pelo Dom da Vida, pela fé, por estar presente em minha caminhada, dando força e sabedoria para enfrentar as dificuldades.

## AGRADECIMENTOS

No decorrer deste trabalho contei com apoio, colaboração e auxílio de várias pessoas. Não sendo possível citar todos os nomes, gostaria de deixar registrado aqui, a todos eles, minha gratidão.

Em especial alguns agradecimentos...

**Ao meu orientador Professor Doutor Jean Carl Silva:** Que trilhou comigo essa caminhada de desafios, pelos ensinamentos, pela dedicação na realização deste estudo, pelo jeito especial de me acolher “WILLY”, por sua sabedoria e apoio. Você me fez crescer e acreditar que muita coisa é possível.

**A Maternidade Darcy Vargas e seus servidores:** Agradeço ao departamento de ensino, pesquisa e treinamento, ao ambulatório de obesidade gestacional, bem como todos os servidores pelo carinho, seriedade, e comprometimento em todos os momentos da pesquisa, sem vocês esse trabalho não teria sido executado com excelência.

**Aos Professores:** Doutor Roberto Zonato Esteves, Doutora Izabel Cristina Meister Martins Coelho, Doutor Marco Fabio Mastroeni, Doutora Daniela Delwing de Lima – Meus sinceros agradecimentos, pela valorosa e enriquecedora contribuição nesse estudo.

**À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES):** pelo apoio financeiro aos estudos e qualificação profissional.

**À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente:** pelo apoio oferecido.

**À todos os Professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente:** pelo compartilhamento de seus conhecimentos que consolidaram e abrilhantaram meu processo de ensino e aprendizado, e as relações complexas que permeiam o saber entre saúde e meio ambiente.

Aos membros do **Grupo Pesquisa Saúde e Doença** pelos momentos de conhecimentos compartilhados, pela convivência nestes anos de estudos, pesquisa e coleta de dados.

“A capacidade de se colocar no lugar do outro é uma das funções mais importantes da inteligência. Demonstra o grau de maturidade do ser humano”.

(Augusto Cury)

## RESUMO

**Introdução:** a obesidade é atualmente uma das grandes epidemias deste milênio. O número de mulheres acometidas tem aumentado em grande proporção, sendo associada ao desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional (DMG). A prevenção destas doenças e a promoção de uma vida saudável, para tentar reverter a epidemia de obesidade e suas consequências, é o melhor caminho a seguir. A combinação da metformina com modificações no estilo de vida, podem representar uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle dessas patologias. **Objetivo:** avaliar a efetividade da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville – Santa Catarina. **Métodos:** ensaio clínico randomizado desenvolvido com gestantes obesas, com Índice de Massa Corporal ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ), divididas em 2 grupos (grupo controle e grupo metformina), ambos os grupos receberam orientação sobre dieta e exercícios físicos. As gestantes foram avaliadas em dois momentos, na inclusão, com idade gestacional  $\leq 20$ , e entre 24-28 semanas de gestação. Os desfechos avaliados foram IMC e diagnóstico de DMG. Os dados foram avaliados utilizando o teste de Friedman para comparar as distribuições dos dados. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05 e calculado a redução absoluta de risco. **Resultados:** foram avaliadas 164 gestantes, divididas 82 em cada grupo. Não houve diferença significativa na variação do IMC entre grupo controle versus (Vs.) grupo metformina ( $0,9 \pm 1,2$  Vs.  $1,0 \pm 0,9$   $p=0,63$ ). O DMG foi diagnosticado em 15,9% (13) das pacientes alocadas no grupo metformina e 19,5% (16) no grupo controle, com  $p=0,683$ . A redução absoluta de risco (RAR) foi de 3,6 (IC 95%, 8,0-15,32) no grupo que fez uso da metformina, não sendo significativo. **Conclusões:** a metformina não foi eficaz em reduzir o IMC e prevenir o DMG em gestantes obesas.

**Descritores:** Obesidade, Diabetes Mellitus Gestacional, Prevenção, Metformina

## ABSTRACT

**Introduction:** obesity is currently one of the great epidemics of this millennium. The number of women affected has increased in a large proportion, being associated with the development of GDM (gestational diabetes mellitus). Preventing these diseases and promoting a healthy life, in order to reverse the obesity epidemic and its consequences, is the best way forward. The combination of metformin with lifestyle modifications may represent a potentially effective and safe approach to the management of these conditions. **Objective:** to assess the effectiveness of metformin in the incidence of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women from a public maternity hospital in Joinville, Santa Catarina. **Methods:** a randomized clinical trial developed with obese pregnant women, with Body Mass Index (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), divided into 2 groups (control group and metformin group), both groups received guidance on diet and physical exercises. The pregnant women were assessed in two moments, at the inclusion, with gestational age  $\leq 20$ , and between 24-28 weeks of gestation. The outcomes assessed were BMI and diagnosis of GDM. The data was assessed through the Friedman's test, in order to compare the distributions of the data. For all the analytical models, the *p* values were considered a significant value if lower than 0.05 and the absolute risk reduction was calculated. **Results:** 164 pregnant women were assessed, divided into 82 women per group. There was no significant difference in the BMI variation between the control group versus (vs.) the metformin group ( $0.9 \pm 1.2$  vs.  $1.0 \pm 0.9$   $p = 0.63$ ). The GDM (gestational diabetes mellitus) was diagnosed in 15.9% (13) of the patients allocated to the metformin group and 19.5% (16) in those from the control group, with  $p=0.683$ . The absolute risk reduction (ARD) was 3.6 (95% CI, 8.0-15.32) in the group that used metformin, which was not significant. **Conclusion:** metformin was not effective in reducing the BMI and in preventing the GDM in obese pregnant women.

Keywords: Obesity, Gestational Diabetes Mellitus, Prevention, Metformin

## LISTA DE SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
AMPK	Proteína cinase ativada por adenosina 5' monofosfato
ATP	Trifosfato de adenosina
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
GIG	Grande para idade gestacional
GJ	Glicemia de jejum
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
LPH	Lactogênio placentário humano
MATE1	Proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1
MATE2	Proteína e extrusão de fármacos e toxinas 2
MDV	Maternidade Darcy Vargas
MS	Ministério da Saúde
MTF	Metformina
OCT1	Transportador de cátions orgânicos 1
OCT3	Transportador de cátions orgânicos 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIG	Pequeno para idade gestacional
PMAT	Transportador de monoamina da membrana plasmática
POF	Pesquisa de orçamento familiar
RAR	Redução absoluta de risco
RBEC	Registro brasileiros de ensaios clínicos
RR	Risco relativo
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SC	Santa Catarina
SOP	Síndrome do ovário policístico

SPSS	Statistical Package for the Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
Vs	Versus

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Relação da obesidade com outras doenças.....	21
Figura 2	Fatores que contribuem para a resistência à insulina materna.....	24
Figura 3	Estrutura química da metformina.....	27
Figura 4	Mecanismos farmacocinéticos da metformina.....	29
Figura 5	Mecanismos de ação da metformina e suas vias de interação.....	30

## LISTAS DE FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1	Fluxograma dos participantes em cada estágio do estudo.....	49
Figura 2	Teste oral de tolerância a glicose (TOTG) em 24-28 semanas de gestação com uso de metformina versus controle em gestantes obesas, Joinville, SC, Brasil, 2017.....	51

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1	Características gerais das gestantes obesas com $\leq 20$ semanas de gestação, frequência absoluta (n) e relativa (%), Joinville, SC, Brasil, 2017.....	50
Tabela 2	Índice de massa corporal (IMC) $\leq 20$ semanas de gestação e 24-28 semanas de gestação, grupo controle Vs. grupo metformina em gestantes obesas, Joinville, SC, Brasil, 2017.....	51
Tabela 3	Redução absoluta de risco da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas (n=164), Joinville, SC, Brasil, 2017.....	52

## SUMÁRIO

RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
LISTA DE SIGLAS.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
3.1 Obesidade.....	20
3.2 Obesidade gestacional.....	22
3.3 Diabetes mellitus gestacional.....	23
3.4 Metformina.....	26
3.5 Prevenção do Diabetes Mellitus Gestacional.....	33
3.6 Interdisciplinaridade: relação entre meio ambiente, saúde e doença.....	36
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 Delineamento.....	38
4.2 Período e local de condução do estudo.....	38
4.3 Sujeitos do estudo.....	38
4.4 Critérios de inclusão e exclusão das gestantes.....	39
4.5 Acompanhamento.....	39
4.6 Randomização.....	40
4.7 Amostra.....	40
4.8 Coleta de dados.....	40
4.9 Procedimento dos dados e análise estatística.....	41
4.10 Aspectos éticos.....	41

4.11 Riscos e benefícios aos participantes do estudo.....	42
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS.....</b>	
Anexo A - Termo de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade da Região de Joinville (Univille).....	70
Anexo B - Termo de aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/Sesc/SC.....	75
<b>APÊNDICES.....</b>	
Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	78
Apêndice B - Formulário de coleta de dados.....	81
Apêndice C – Artigo: Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto: uma revisão sistemática.....	85
Apêndice D – Artigo: Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional.....	87
Apêndice E – Artigo: Identificar a influência da obesidade nos desfechos obstétricos.....	89
Apêndice F – Artigo: Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática.....	91

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das grandes epidemias deste milênio, sendo considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRASIL, 2010). É uma doença crônica com múltiplas complicações sistêmicas, algumas das quais resultam em deficiência severa de órgãos e tecidos, desencadeando assim outras patologias como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (CESARE, 2016; MAFORT et al., 2016).

No Brasil, os casos de obesidade vêm crescendo nas últimas décadas. Em 1975 eram 1.9 milhões de mulheres obesas, em 2014 passou para 18 milhões (CESARE, 2016). O número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública eleva-se em grande proporção, principalmente em mulheres com idade reprodutiva (KAMPMANN et al., 2015). A obesidade materna durante a gravidez está associada ao desenvolvimento do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), ocorrência de doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas durante o parto (VERNINI et al., 2016).

O DMG é o problema metabólico mais comum durante a gestação e possui uma incidência de 3 a 25% das gestações, dependendo dos critérios de diagnóstico utilizado, população estudada e grupo étnico (OLIVEIRA; VENCIO, 2016). A prevalência do DMG está relacionada com o aumento da obesidade em mulheres, sendo definida como uma intolerância à glicose, com primeiro aparecimento durante a gestação (MCCABE; PERNG, 2017).

As gestantes que desenvolvem o DMG ao longo dos trimestres gestacionais, devem ser acompanhadas durante o pré-natal afim de garantir níveis glicêmicos estáveis, similares as gestantes sem DMG (KAMPMANN et al., 2015). A terapia nutricional é a primeira opção, porém quando o controle glicêmico não é alcançado, a terapia medicamentosa é associada (SILVA et al., 2010). O tratamento padrão utilizado é a insulino terapia, contudo, hipoglicemiantes orais como a metformina também estão sendo utilizados para o controle glicêmico (SILVA; SOUZA; SILVA, 2013; SALES et al., 2015; LINDSAY; LOEKEN, 2017).

A incidência global do DMG tende a aumentar a níveis exponenciais à medida que a obesidade gestacional cresce (FATTAH, 2016). A prevenção da hiperglicemia durante a gestação pode reduzir os resultados adversos imediatos durante a gravidez,

riscos no parto, e diminuir a carga econômica aos sistemas de saúde, utilizada para o tratamento do DMG (ALAM; AHMED, 2015; CHISWICK et al., 2015). Estratégias de prevenção do DMG estão sendo estudadas, como a modificação do estilo de vida, intervenção nutricional e farmacológica (AGHA-JAFFAR et al., 2016).

O impacto negativo do DMG sobre a saúde materna e fetal é bem conhecido e está intimamente relacionado com a obesidade materna e a idade gestacional (IG) em que o diagnóstico é feito, contudo, a prevenção é um dos aspectos chave na luta contra a doença, e o uso de opções terapêuticas que possam prevenir a incidência do DMG tem um impacto positivo nos resultados maternos e fetais e nas taxas de morbidade e mortalidade relacionadas a doença (GIUGLIANO et al., 2013; HOD; HADAR; CABERO-ROURA, 2015).

Com a intervenção nutricional é possível reduzir grande parte dos problemas ocasionados pelo DMG como controle dos níveis glicêmicos, perda de peso e controle da pressão arterial. Contudo, a baixa adesão das pacientes não mostra uma redução significativa na incidência do DMG (KOIVUSALO et al., 2016). Porém o uso de fármacos como a metformina tem evidenciado efeito preventivo, principalmente no controle da obesidade que é uma das maiores causas do DMG. A combinação da metformina com modificação do estilo de vida representa uma abordagem potencialmente eficaz para o controle da obesidade e DMG (AL-QALLAF, 2016; FATTAH, 2016).

Desta forma, este estudo visa contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção do DMG relacionado a obesidade, bem como proporcionar uma nova alternativa para o atendimento na prática clínica de gestantes obesas com risco de DMG e, conseqüentemente na promoção da qualidade de vida em mulheres obesas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar a efetividade da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville – Santa Catarina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Verificar a influência da metformina no índice de massa corpórea de gestantes obesas;
- Determinar a incidência de diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas;
- Analisar a redução do DMG em gestantes obesas que fizeram uso da metformina durante a gestação.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Obesidade

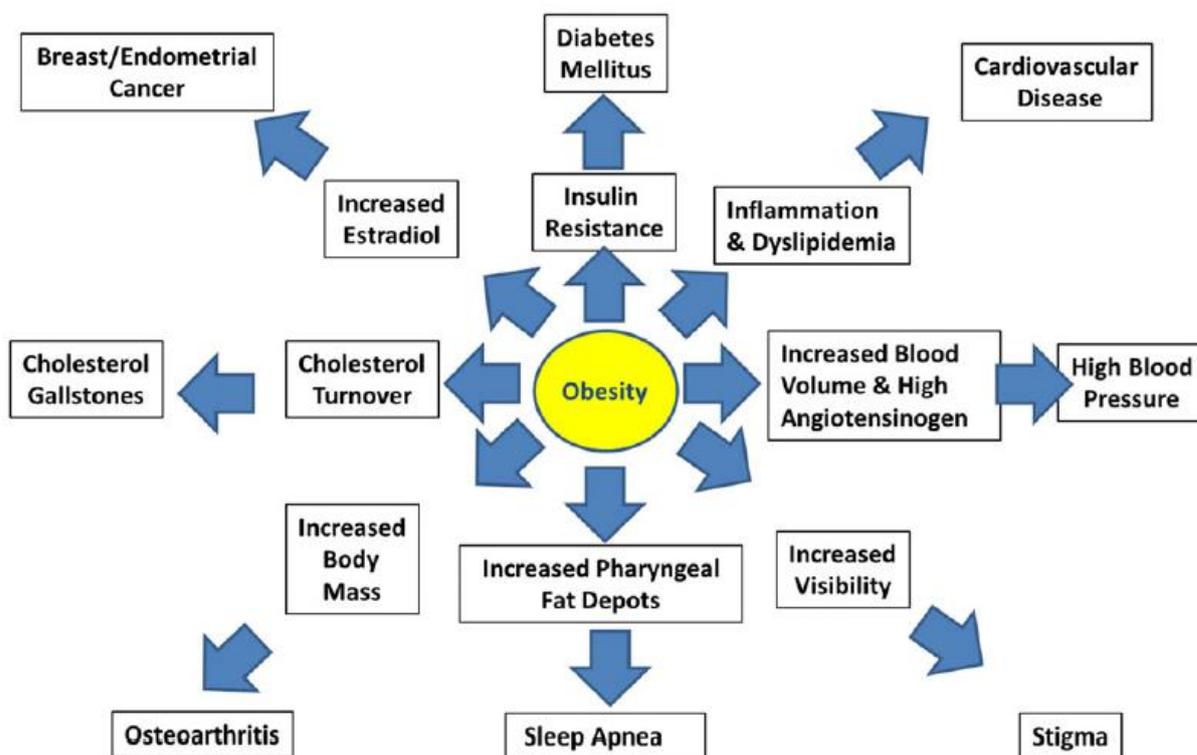
Os aumentos simultâneos na crescente epidemia de obesidade em quase todos os países do mundo parecem ser impulsionados principalmente pelas drásticas mudanças ocorridas nas indústrias de alimentos, com o surgimento de alimentos processados, ricos em gorduras e açúcares (SWINBURN et al., 2011; JAMES et al., 2017). O sistema alimentar global interage com fatores ambientais locais de disponibilidade de alimento, para criar uma ampla variação na prevalência da obesidade entre as populações (HALLAM et al., 2016; SINHA, 2017). Dentro das populações, as interações entre meio ambiente e os fatores individuais, incluindo a composição genética, parece explicar a variabilidade no tamanho do corpo entre os indivíduos (SWINBURN et al., 2011; LAKE, 2017). No entanto, mesmo com esta variação individual, a epidemia da obesidade tem padrões previsíveis em subpopulações acometendo principalmente indivíduos adultos de ambos os sexos, com prevalência maior em mulheres em idade reprodutiva (SWINBURN et al., 2011; MA et al., 2016).

A obesidade está intimamente associada a um aumento no risco de doenças metabólicas, entre elas estão a dislipidemia, doenças hepáticas, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, resistência à insulina e câncer (JUNG; CHOI, 2014). O tecido adiposo é reconhecido como um local de armazenamento do excesso de energia derivada da ingestão alimentar, e também como um órgão endócrino (WAKI; TONTONNOZ, 2007). O tecido adiposo produz substâncias bioativas conhecidas como adipocitocinas, as quais possuem a capacidade de provocar inflamação crônica de baixo grau e interagir com uma variedade de processos em muitos órgãos diferentes (JUNG; CHOI, 2014). Embora não esteja bem claro esses mecanismos, a produção desses compostos pode contribuir para o desenvolvimento das doenças metabólicas relacionadas com a obesidade (MAFORT et al., 2016).

A relação da obesidade com outras patologias pode ser melhor exemplificada na Figura 1, que mostra a associação da doença com os fatores fisiopatológicos envolvidos. A obesidade é um dos maiores preditores do DM2, seu desenvolvimento

depende de alterações na sensibilidade à insulina ou secreção de insulina, a obesidade possui influência direta em ambos (BRAY; KIM; WILDING, 2017).

Figura 1 - Relação da obesidade com outras doenças



Fonte: BRAY; KIM; WILDING (2017, p. 719).

A classificação da obesidade deve ser relacionada ao índice de massa corpórea (IMC), que considera obesidade quando o IMC está  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$  (ABESO, 2016). Isso ocorre devido ao aumento em larga escala dessa patologia, sendo que para 2025 as projeções serão de 2,3 bilhões de adultos que estarão com sobrepeso e mais de 700 milhões obesos (BRASIL, 2010).

Com a prevalência da obesidade, o número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública aumenta em grande proporção, principalmente em mulheres com idade reprodutiva (KAMPMANN et al., 2015; HALLAM et al., 2016). Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (POF), a ocorrência de excesso de peso e de obesidade aumentaram continuamente ao longo dos quatro inquéritos realizados, nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de obesidade aumentou em mais de duas vezes para mulheres, de 8,0% para 16,9% (BRASIL, 2010).

### 3.2 Obesidade Gestacional

O excesso de peso materno ocorre em 25 a 30% das gestações no Brasil, porém, apenas recentemente tem-se avaliado o impacto da obesidade nos desfechos da gestação (SILVA et al., 2014). A obesidade materna está associada ao desenvolvimento do DMG, ocorrência de doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas no parto (RIZZO; SEN, 2015; KIM et al., 2016). Recém-nascidos filhos de mães com diagnóstico de obesidade apresentam maiores chances de malformações congênitas, Apgar baixo, macrossomia, hipoglicemia e eventual morte neonatal (AMARAL et al., 2015; BERGLUND et al., 2016).

A obesidade em mulheres é a maior causa de morbimortalidade que pode ser prevenida, afetando cerca de 25% das mulheres norte-americanas e mais de um terço das mulheres em idade reprodutiva (HALL; NEUBERT, 2005; GADELHA et al., 2009). A tendência progressiva de aumentar a prevalência de obesidade entre mulheres grávidas é alarmante e sugere a necessidade de mais esforços na intervenção da saúde pública para o controle da obesidade gestacional (MAFFEIS; MORANDI, 2017).

O rastreio para obesidade gestacional, é o ganho de peso maior que 110 a 120% do IMC ideal na primeira consulta do pré-natal, peso da gestante maior que 90,72 Kg e IMC maior que 30 Kg/m<sup>2</sup> (HALL; NEUBERT, 2005). A obesidade na gravidez aumenta o risco de complicações maternas e fetais, estes dados justificam um tratamento específico para estas pacientes, antes e durante a gestação (MISSION; MARSHALL; CAUGHEY, 2013). No entanto, as opções terapêuticas são limitadas e trabalhos futuros são necessários para otimizar a prevenção e tratamento as gestantes obesas (DERUELLE, 2011; GUNATILAKE; PERLOW, 2011).

As consequências da obesidade na gestação estão relacionadas ao desenvolvimento do DMG, síndromes hipertensivas, elevação na taxa de cesárea, parto pré-termo, hemorragia pós-parto, infecção do trato urinário e doenças tromboembólicas (VERNINI et al., 2016; HAJAGOS-TÓTH et al., 2017).

A gravidez em pacientes obesas é considerada de alto risco devido as diversas complicações que envolvem todos os períodos da gestação e o pós-parto, levando a risco de óbito materno e fetal (GADELHA et al., 2009). A melhor alternativa a ser adotada seria o desenvolvimento de políticas públicas de saúde para tentar

reverter o ciclo, por meio da prevenção da própria obesidade (CASTAÑO et al., 2013). As pacientes obesas devem ser informadas dos principais riscos de sua gestação e serem acompanhadas por uma equipe multidisciplinar para melhor tratamento (GUNATILAKE; PERLOW, 2011; MA et al., 2016).

### **3.3 Diabetes mellitus gestacional**

O DMG está extremamente relacionado com a epidemia global de obesidade e diabetes. Estudos de base populacional verificam que a incidência pode ocorrer de 3 a 25%, podendo variar nos grupos étnicos, idade, países e dieta (WAHABI et al., 2014; OLIVEIRA; VENCIO, 2016; EGAN et al., 2017). O DMG é uma patologia de grande interesse por ser muito comum em gestações de alto risco podendo levar a resultados adversos na gravidez, afetando tanto a gestante, o feto e o recém-nascido (POULAKOS et al., 2015; SCHIAVONE et al., 2016).

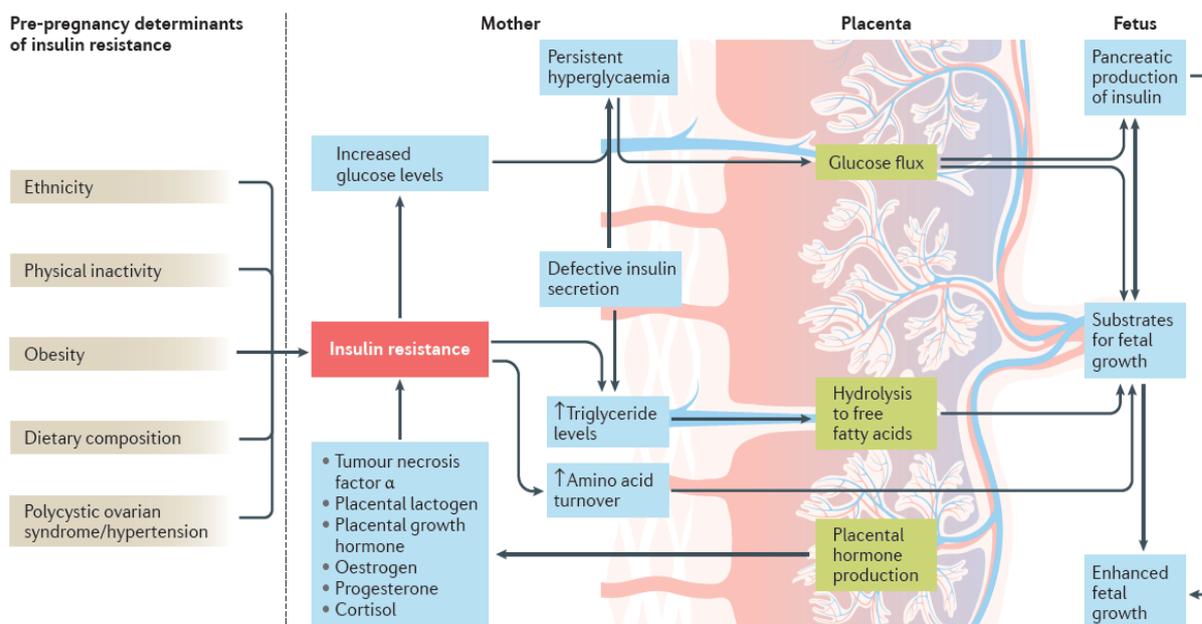
O problema crescente do DMG está relacionado com a dificuldade nos critérios de diagnóstico adotado por cada país e o aumento da obesidade em mulheres com idade reprodutiva (POULAKOS et al., 2015; KENNELLY; MCAULIFFE, 2016; OLIVEIRA; VENCIO, 2016). Estudo realizado na Suécia durante os anos de 2003-2012 com 156.144 gestantes onde, 2,2% foram diagnosticadas com DMG. Quando o efeito do tempo sobre a prevalência de DMG foi avaliado, observou-se um aumento global na prevalência de 35%, correspondendo a um aumento médio anual de 3,4%, devido a um simultâneo acréscimo na taxa de nascimento, e o número de mulheres diagnosticadas com DMG aumentou 64% (IGNELL et al., 2014).

Não existe um consenso sobre o método de diagnóstico do DMG. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), recomenda que sejam seguidos os critérios aceitos em 2013 pela OMS (AGARWAL; DHATT; SHAH, 2010; HOUSHMAND et al. 2013; NG et al. 2015; OLIVEIRA; VENCIO, 2016). Na primeira consulta do pré-natal, deve ser solicitada a glicemia de jejum. Caso a glicemia plasmática em jejum seja  $\geq 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL, é feito o diagnóstico de DMG, porém deve ser confirmado o resultado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. Contudo se a glicemia for  $< 92$  mg/dL, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre. O rastreamento do DMG é realizado em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes entre 24 e 28 semanas de gestação, com a realização do Teste Oral de Tolerância a Glicose

(TOTG) com jejum de 8 horas (OLIVEIRA; VENCIO, 2016). A SBD sugere que as gestantes sejam classificadas com DMG quando apresentarem a glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, 1h  $\geq$  180 mg/dL ou 2h de 153 a 199 mg/dL, sendo que um ponto alterado na curva já faz o diagnóstico de DMG (OLIVEIRA; VENCIO, 2016).

A gestação de um modo geral é uma condição natural que predispõe à resistência à insulina, devido a ação de hormônios placentários produzido durante esse período como o lactogênio placentário humano (LPH), o qual se apresenta sob níveis crescentes a partir do segundo trimestre e tem propósito principal, o de disponibilizar nutrientes preferencialmente para o feto (MCCANCE, 2015; POULAKOS et al., 2015). Portanto a resistência à insulina pode ser um resultado de uma combinação do aumento da adiposidade, ingestão calórica e dos efeitos hormonais (ALFADHLI, 2015; KAMPMANN et al., 2015). Como em uma cascata outros hormônios são produzidos demasiadamente durante a gestação e podem contribuir para a resistência à insulina, como por exemplo o cortisol, estrogênio e progesterona conforme apresentado na Figura 2 (AGHA-JAFFAR et al., 2016; SENAT; DERUELLE, 2016).

Figura 2 - Fatores que contribuem para a resistência à insulina materna



Fonte: AGHA-JAFFAR et al., (2016, p. 535).

No início da gestação os níveis aumentados de estrogênio e progesterona causam hiperplasia das células-pancreáticas, aumentando a partir daí uma resposta

da insulina a certa carga de glicose (POULAKOS et al., 2015; MCCABE; PERNG, 2017). Mas o objetivo desse aumento é facilitar a lipogênese e a glicogênese, auxiliando em maiores depósitos de glicogênio, triglicerídeos e proteínas (MCCANCE, 2015). Com o transcorrer do tempo, e se aproximando da segunda metade da gestação, o hormônio LPH, um polipeptídeo de estrutura e função semelhantes às do hormônio do crescimento, produz uma maior secreção de insulina, apesar de diminuir sua sensibilidade no âmbito celular, estimulando a lipólise (ALFADHLI, 2015; KAMPMANN et al., 2015). Devido a esses grandes fatores fisiológicos hormonais, no segundo trimestre de gestação começam a surgir os fatores hiperglicemiantes e contra insulínicos, elevando-se rapidamente a glicemia e, como consequência, as necessidades do aporte de insulina. Nesse momento altera-se a troca materna de nutrientes, visando atender os aportes nutricionais fetais (SILVA et al., 2009; KAMPMANN et al., 2015; MCCABE; PERNG, 2017).

No terceiro trimestre gestacional, acontece a maior alteração da glicemia, devido à alta utilização de glicogênio (KAMPMANN et al., 2015; POULAKOS et al., 2015). Portanto, gestantes com reservas pancreáticas limitadas de insulina desenvolvem o quadro de diabetes (MCCANCE, 2015). No período da gestação continuam crescentes as necessidades de insulina até as últimas semanas, quando se inicia o processo fisiológico de senescência placentária e se reduz a produção dos fatores hiperglicemiantes (FEIG et al., 2015). Diversos fatores estão relacionados com os mecanismos de resistência à insulina como idade, obesidade, estilo de vida, história familiar, genética e alteração nos receptores celulares (ALFADHLI, 2015; SENAT; DERUELLE, 2016).

Na grande parte dos casos de DMG, com a redução dos níveis de hormônios contra insulínicos no período pós-parto, as necessidades maternas de insulina e os níveis de glicemia retornam aos valores pré-gestacionais, mas por outro lado, as mulheres que apresentaram o quadro de DMG têm uma elevada porcentagem de desenvolverem DM2 posteriormente à gestação (MCCANCE, 2015). O DMG é considerado um complicador gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto gestante com DMG podem dar à luz uma criança saudável se aderirem a um tratamento de supervisão e cuidados médicos (KAMPMANN et al., 2015).

A hipoglicemia, prematuridade, peso do recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), são alguns dos principais desfechos obstétricos neonatais em gestantes diagnosticadas com DMG (AMARAL et al., 2015; KALRA, 2017). Essa patologia pode ter um forte impacto sobre a vida da mãe e do recém-nascido, e muito provável desempenhe um papel significativo na epidemia global de diabetes. No entanto, estratégias de intervenção eficazes para prevenir ou reduzir os distúrbios metabólicos na mãe e no recém-nascidos estão sendo estudados (DAMM et al., 2016).

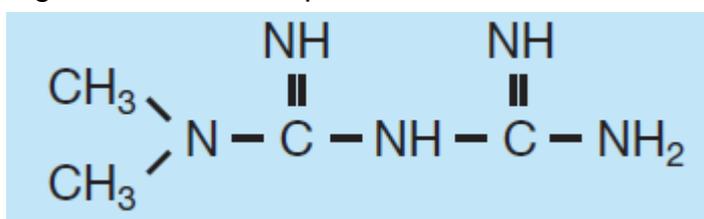
As gestantes que desenvolvem o DMG ao longo dos trimestres gestacionais, quando não tratadas, podem apresentar um aumento considerável de complicações (KAMPMANN et al., 2015; POULAKOS et al., 2015). No entanto, a finalidade do tratamento ao longo da gestação de mães que apresentaram o DMG é garantir níveis glicêmicos estáveis similares as gestantes sem DMG (SILVA et al., 2009; MCCANCE, 2015). A terapia nutricional é a primeira opção, porém quando o controle glicêmico não é alcançado requer, orientação de atividade física, e em terceira opção associação da terapia medicamentosa (CAMPOS; SILVA; MASTROENI, 2014; ALFADHLI, 2015). O tratamento padrão utilizado é a insulino terapia, contudo, é um tratamento caro, de difícil administração e exige educação para assegurar seu uso seguro, e está associada com o aumento do risco de hipoglicemia materna e ganho de peso. Apesar de terem sido evitados por muito tempo e não possuírem estudos a longo prazo, como estudos com a insulina, os hipoglicemiantes orais estão aparecendo nos últimos anos como opção de tratamento no DMG e podem oferecer vantagens sobre a insulina (LAUTATZIS; GOULIS; VRONTAKIS, 2013; SALES et al., 2015).

### **3.4 Metformina**

O cloridrato de metformina, mais conhecido como metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeito anti-hiperglicêmico, derivado da planta *Galega officinalis*, que reduz os índices de glicose plasmática pós-prandial e basal (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GOETZ; LE JEUNE, 2008; ROMERO et al., 2017). Seu histórico de uso começa em meados de 1918, quando foi relatado sua atividade anti-hiperglicêmica em ratos tratados com guanidina, mas devido aos seus efeitos

tóxicos, a guanidina sofreu alterações químicas, resultando nos primeiros fármacos da classe das biguanidas, conforme Figura 3 (BOREL, 2007). Somente em 1957 a metformina começou a ser utilizada nas terapias anti-hiperglicêmica, porém outros compostos derivados das biguanidas como fenformina e a buformina não tiveram sucesso em seu uso devido a efeitos tóxicos, ficando a metformina em uso na Europa e Canadá (BAILEY; DAY, 2004). Apenas em 1995, sua utilização em pacientes com DM2 foi aprovado, nos Estados Unidos da América (STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007).

Figura 3 - Estrutura química da metformina



Fonte: BAILEY; DAY (2004, p. 116).

Em relação às propriedades farmacocinéticas da metformina, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 40-60%, sendo rapidamente distribuída após absorção, não se ligando a nenhuma proteína plasmática. Em concentração plasmática em esquemas posológicos recomendados, as concentrações máximas são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo inferiores a 1 micrograma/ml. Sua absorção ocorre no intestino delgado superior, ou seja, no duodeno e jejuno proximal e apenas 10% é absorvida no íleo e cólon. Aproximadamente 30% do fármaco é excretado diretamente pelas fezes o restante não absorvido é eliminado nas fezes e a concentração plasmática é atingida em 35 minutos (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007; GRAY et al., 2017). Sua excreção é realizada inalterada através dos rins e da bile, com uma meia-vida de aproximadamente 6 horas. As taxas de depuração dos rins são aproximadamente 3 vezes a da creatinina, de modo que a dose de metformina deve ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GRAY et al., 2017).

A absorção intestinal da metformina pode ser mediada principalmente pelo transportador de monoamina da membrana plasmática (PMAT), codificado pelo gene (SLC29A4), que é expresso no lado luminal dos enterócitos juntamente com

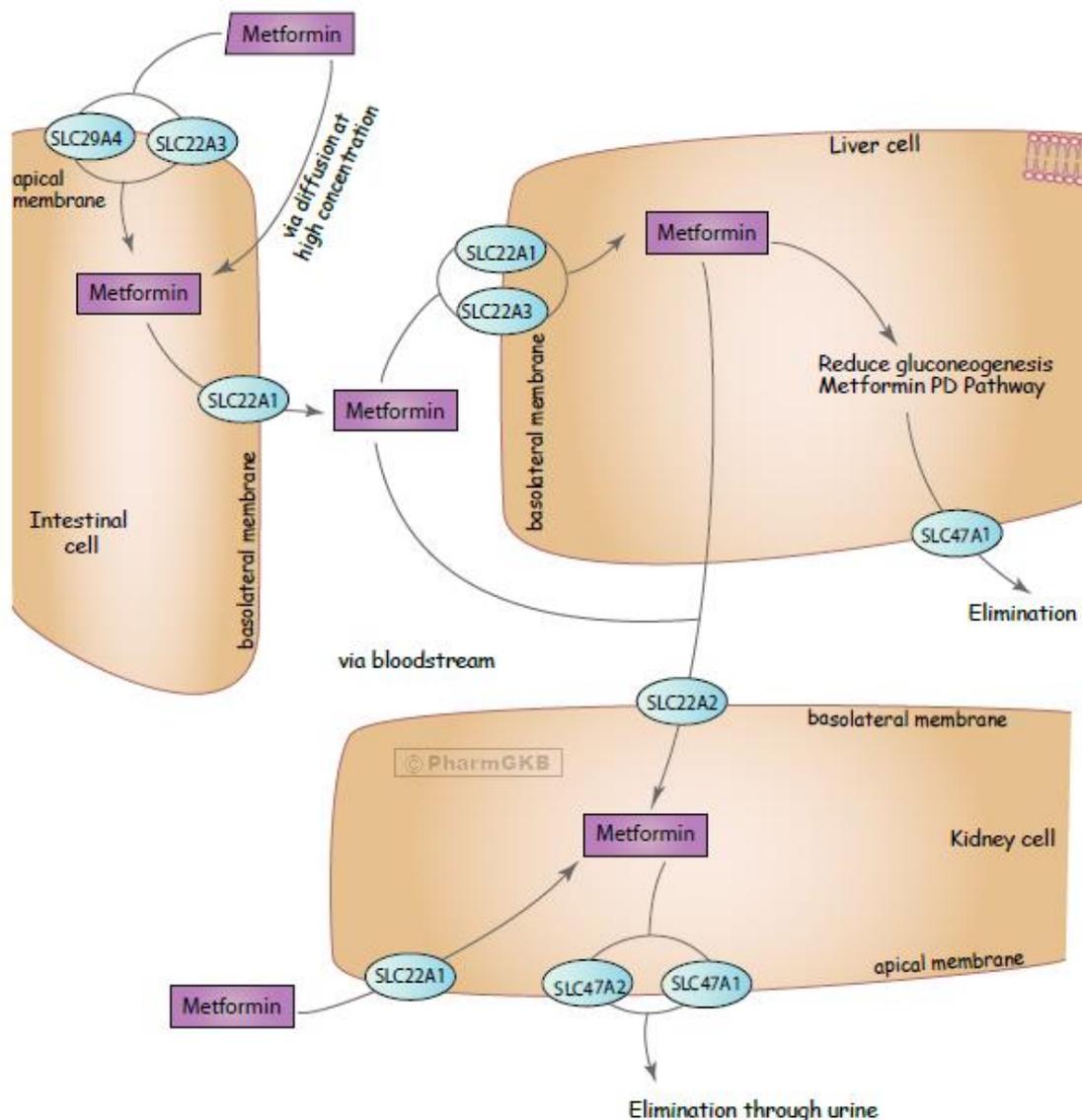
transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3) codificado pelo gene (SLC22A3), além disso o transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), codificado pelo gene (SLC22A1), que é expresso na membrana basolateral e no citoplasma dos enterócitos, pode facilitar a transferência da metformina para o líquido intersticial (GONG et al., 2012; GRAY et al., 2017; ROMERO et al., 2017).

A absorção hepática da metformina é mediada principalmente por OCT1 (SLC22A1) e OCT3 (SLC22A3). Ambos os transportadores são expressos na membrana basolateral dos hepatócitos. A metformina é eliminada do fígado via proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1 (MATE1), codificado pelo gene (SLC47A1) e proteína de extrusão de fármacos e toxinas 2 (MATE2-K), codificado pelo gene (SLC47A2) (GONG et al., 2012; GRAY et al., 2017; ROMERO et al., 2017).

A absorção da metformina da circulação sanguínea para as células epiteliais renais é principalmente facilitada por OCT2, codificado pelo gene (SLC22A2), sendo expresso na membrana basolateral dos túbulos renais. A excreção renal da metformina da célula do túbulo para o lúmen é mediada através de MATE1 (SLC47A1) e MATE2-K (SLC47A2), ambos são expressos na membrana apical das células do túbulo proximal renal contribuindo para a excreção renal da metformina. Os mecanismos farmacocinéticos podem ser melhor exemplificados na Figura 4 (GONG et al., 2012; GRAY et al., 2017; ROMERO et al., 2017).

Diversos estudos relatam que a metformina não estimula a secreção de insulina, não possuindo ação hipoglicemiante, porém é eficaz em reduzir a hiperglicemia sem causar a hipoglicemia, sendo esse um dos motivos da sua utilização (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; BAILEY; DAY, 2004; BOREL, 2007; GOETZ; LE JEUNE, 2008). A metformina possui três mecanismos de ação: na redução da produção da glicose hepática através da inibição da glicogenólise e gliconeogênese; no músculo esquelético através da sensibilidade à insulina, melhorando os sítios de captação e utilização da glicose periférica e retardando a absorção intestinal da glicose (STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007; ROMERO et al., 2017). Por quase 40 anos os mecanismos de ação do fármaco tem sido um mistério, embora diversos mecanismos celulares tenham sido descritos. Sabe-se que a metformina não atua sobre as células  $\beta$ -pancreáticas estimulando a secreção de insulina, e sim atuando nos receptores e transportadores da glicose na membrana celular (JÚNIOR et al., 2008; LINDSAY; LOEKEN, 2017).

Figura 4 - Mecanismos farmacocinéticos da metformina

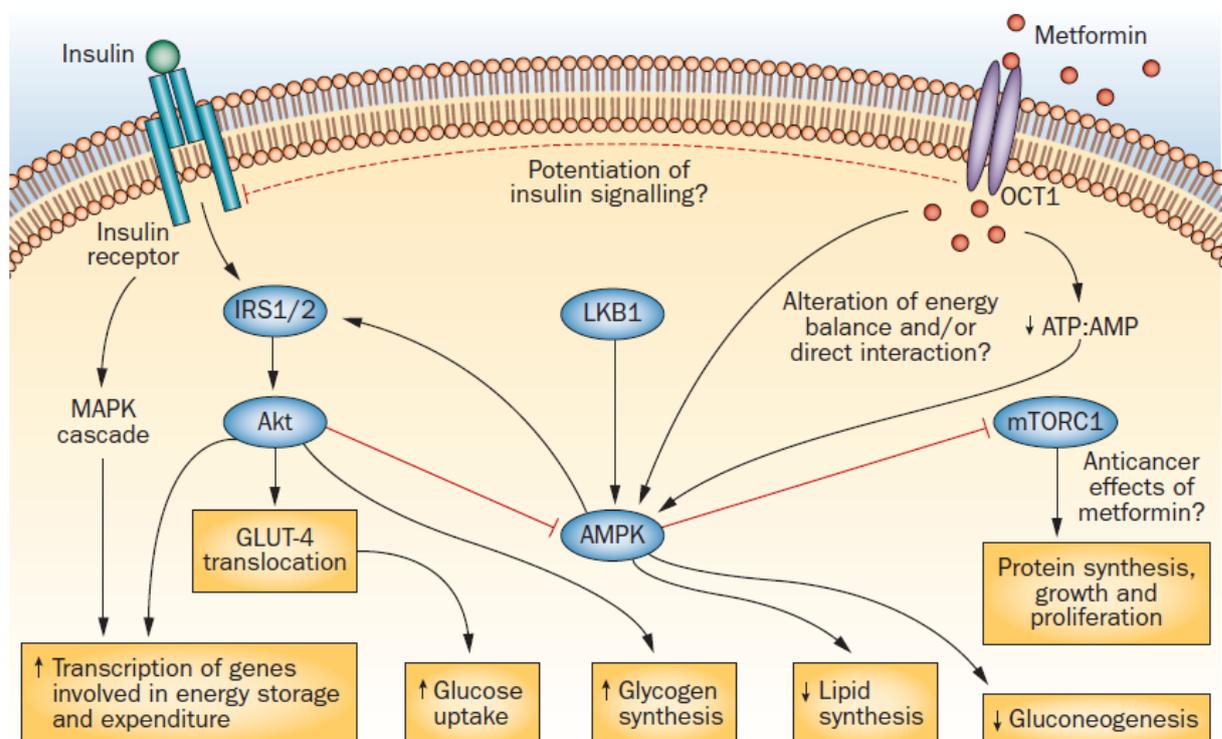


Fonte: GONG et al., (2012, p. 11).

Os mecanismos intracelulares envolvendo a farmacodinâmica da metformina parecem estar relacionados a ativação da proteína quinase ativada por AMPc (AMPK), enzima envolvida no controle de energia do corpo e substrato metabólico (JÚNIOR et al., 2008; GRAY et al., 2017). A AMPK é ativada por fármacos antidiabéticos orais, como a metformina conforme Figura 5 (BAILEY, 2012). Uma vez ativada a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo dos lipídios e da glicose, e sobre a síntese de proteína e expressão gênica (JÚNIOR et al., 2008). Sua atuação ocorre em diferentes órgãos como o fígado, tecido adiposo e músculo esquelético (HUNDAL; INZUCCHI, 2003). Ela é ativada na redução do conteúdo energético celular, sua maior ação é

desligar vias metabólicas que consomem ATP e estimular vias metabólicas que produzam ATP, sua principal função e manter a homeostase dentro da célula (BOREL, 2007). Inibe a síntese de ácidos graxos, enzimas-chaves na síntese de triacilglicerol e de colesterol, diminui a expressão de genes lipogênicos e neoglicogênicos, atua no fígado diminuindo a síntese de lipídios e estimulando a degradação de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose. No músculo atua estimulando a captação de glicose, e a sensibilidade à insulina (JÚNIOR et al., 2008; BAILEY, 2012; GONG et al., 2012).

Figura 5 - Mecanismo de ação da metformina e suas vias de interação



Fonte: Bailey (2012, p. 449).

A metformina pode provocar acidose láctica, caso os rins não estejam funcionando normalmente, sendo contraindicada para pacientes com insuficiência renal. A incidência da acidose láctica é aumentada em pacientes com diabetes não controlada, jejum prolongado ou ingestão de bebidas alcoólicas. A acidose láctica na prática clínica é muito baixa, <10 casos por 100.000 pacientes ano, sendo sugerido a realização de novos estudos para avaliar o possível benefício do medicamento para pacientes com DM2 e problemas renais frente o risco do desenvolvimento da acidose láctica (DEFRONZO et al., 2016).

Em ensaio clínico randomizado envolvendo 104 mulheres grávidas com DM2 e DMG com 20-30 semanas de gestação que utilizaram metformina e insulina, obtiveram resultados eficazes no controle da glicemia no grupo que utilizou a metformina. Sendo neste estudo a metformina mais eficaz do que a insulina, reduzindo a glicose no sangue 2 horas pós-prandial. Porém os autores sugerem que novos estudos sejam delineados com uma amostra maior a longo prazo para avaliar os efeitos do fármaco na mãe e no recém-nascido e o custo-benefício do tratamento (BEYUO et al., 2015).

Estudos randomizados controlados têm demonstrado que a metformina utilizada em gestantes com DMG tem auxiliado no controle da glicemia de jejum e na glicemia pós-prandial, sendo mais eficaz que a insulina na redução da hipoglicemia, causa menor ganho de peso materno e possui uma via facilitada de administração (KITWITEE et al., 2015; MCGRATH et al., 2016). Também foi demonstrado que o ganho de peso médio e as taxas de hipertensão arterial foram reduzidas nos grupos que utilizaram o fármaco, porém não houve diferenças significativas nas taxas de pré-eclâmpsia entre os grupos randomizados que utilizaram metformina e insulina (KALRA et al., 2015; FEIG et al., 2016).

Considerando que a metformina passa livremente pela placenta, estudos avaliaram o sangue do cordão umbilical de mulheres que tomaram a metformina durante a gestação, e os ensaios mostraram que existe a transferência placentária da metformina tanto materno-fetal, quando fetal-materno, contudo os efeitos do fármaco sobre o metabolismo do recém-nato precisam ser melhor elucidados, bem como seus efeitos na vida adulta (HEMAUER et al., 2010; TERTTI et al., 2010; AHMADIMOGHADDAM; STAUD, 2013; LINDSAY; LOEKEN, 2017). Ensaio clínico realizado em gestantes com DMG, avaliou a influência da dieta, exercício físico e uso da metformina na morfologia placentária, neste estudo foi observado que a metformina produziu efeitos benéficos sobre a morfologia da placenta quando comparado com os outros grupos, controle, dieta e exercício físico (ARSHAD et al., 2016).

Em contrapartida ensaios clínicos envolvendo 1712 gestantes com DMG, foram randomizados para o uso de insulina e metformina, porém o grupo que fez utilização da metformina obteve uma incidência menor de hipoglicemia neonatal e admissão de terapia intensiva neonatal, sendo que a eficácia da metformina foi constantemente mais elevada do que da insulina, com uma probabilidade superior a

98%, deixando claro que em gestantes com DMG o uso da metformina reduz o risco de hipoglicemia neonatal (KITWITEE et al., 2015). Não existem estudos a longo prazo para avaliar as crianças cujas mães tiveram DMG e foram tratadas com metformina durante a gestação, contudo se faz necessário mais pesquisas para avaliar esse impacto da exposição intra-útero da metformina no desenvolvimento da obesidade e da síndrome metabólica ao longo da vida dessas crianças (KALRA et al., 2015; FEIG et al., 2016).

Em um ensaio clínico randomizado que utilizou 751 mulheres com DMG entre 20-33 semanas de gestação, 363 utilizaram a metformina, e os resultados relacionados aos desfechos secundários não foram significativos, também não foi apresentado eventos adversos graves associado ao uso da metformina, porém as gestantes afirmaram escolher usar a metformina novamente para o tratamento da DMG em futuras gestações. O uso do fármaco não foi associado com aumento de complicações perinatais em comparação com a insulina (ROWAN et al., 2008).

Realizar o controle da glicose e os resultados neonatais em gestantes com DMG tratadas com metformina foi o principal objetivo de um ensaio clínico que avaliou 40 gestantes que utilizaram o fármaco, onde foi encontrado um ganho de peso menor entre as pacientes que fizeram o uso da metformina. Não foi encontrado diferenças nas falhas do tratamento, nos níveis da glicemia de jejum e pós-prandial, nas taxas de hemoglobina glicada, peso ao nascer, taxa de recém-nascidos grande para idade gestacional (GIG) ou recém-nascidos com hipoglicemia (SILVA et al., 2010).

Filhos de mulheres com DMG que utilizaram a metformina durante a gestação, tiveram maiores medidas de gordura subcutânea, porém, a gordura corporal total foi a mesma das crianças cujas mães foram tratadas apenas com insulina. Estudos a longo prazo precisam ser conduzidos para avaliar se esses achados persistem tardiamente durante a vida e se as crianças expostas a metformina desenvolveram uma menor quantidade de gordura visceral e maior sensibilidade insulínica (SILVA; SOUZA; SILVA, 2013).

Estudo de coorte retrospectivo com gestantes diagnosticadas com DMG, foi realizado para comparar os diferentes desfechos neonatais de acordo com o tratamento medicamentoso. Gestantes que fizeram o uso de metformina tiveram menor chance de terem filhos pequenos para idade gestacional (PIG) e maior chance de terem filhos adequados para idade gestacional (AIG). A modalidade de tratamento

não interferiu na via de parto, Apgar e internação em unidade de terapia intensiva (SILVA et al., 2016).

A metformina já vem sendo utilizada no tratamento do DMG há bastante tempo, no entanto, se ela é segura para utilização em gestantes com DMG há muitas controvérsias (LINDSAY; LOEKEN, 2017). Estudos de grande impacto têm encontrado resultados favoráveis ao uso do fármaco, e pacientes que utilizaram a medicação não tiveram risco aumentado de prematuridade (CHISWICK et al., 2015). Além disso o fármaco usado em gestantes obesas com DMG pode diminuir o IMC, e diminuir o risco de hipoglicemia neonatal (GRAY et al., 2017). Os dados preliminares de pesquisas randomizadas que comparam a metformina em mulheres com DMG, ainda é pequeno, no entanto, grande parte sugere que o fármaco possa ter efeitos benéficos durante a gravidez, contudo, há falta de ensaios clínicos que mostrem a eficácia da metformina na redução dos resultados adversos do DMG maternos e fetais (ZHU et al., 2016).

### **3.5 Prevenção do Diabetes Mellitus Gestacional**

A incidência do DMG e suas complicações estão aumentando à medida que fatores de risco como a obesidade cresce em mulheres grávidas (DONAZAR-EZCURRA; LÓPEZ-DEL BURGO; BES-RASTROLLO, 2017). A prevenção do DMG durante a gravidez tem vários benefícios como a redução da mortalidade materna e fetal, diminuição dos riscos de comorbidade (GIUGLIANO et al., 2013; KENNELLY; MCAULIFFE, 2016). Diferentes intervenções tem mostrado uma redução na proporção de mulheres com DMG, como alimentação saudável, dieta com atividade física, probióticos e metformina, embora estratégias para prevenir o DMG sejam ainda conflitantes (ALAM; AHMED, 2015; ARODA et al., 2015; SIMMON, 2015; AGHA-JAFFAR et al., 2016).

As intervenções relacionadas com a modificação no estilo de vida e dieta em gestantes obesas com DMG, auxiliam no controle da doença, contudo 20% das gestantes requerem tratamento mais intensivo (SINGH; SINGH, 2015). Intervenções baseadas na atividade física antes, durante e após a gravidez auxiliam na prevenção do DMG, por melhorar o metabolismo da glicose (HAYES et al., 2015; CID; GONZÁLEZ, 2016). Ensaio clínico utilizando a intervenção de atividade física

moderada e dieta, alcançaram uma incidência de 39% na redução do DMG em gestantes de alto risco (KOIVUSALO et al., 2016).

Mudanças no estilo de vida durante a gestação, são eficazes para reduzir o risco de DMG, quando ocorrem antes da 15ª semana de gestação, em mulheres com sobrepeso e obesidade (CHASAN-TABER, 2015; SONG et al., 2016). Estudo clínico demonstrou que a intervenção de exercício de ciclismo no início da gestação e realizado pelo menos 30 minutos, 3 vezes por semana, está associado a prevenção do DMG em gestantes obesas (WANG et al., 2017).

Contudo, gestantes obesas que possuem uma saúde mental abalada com humor deprimido, não aderem à atividade física como forma eficaz de intervenção para prevenção. O risco combinado de baixa saúde mental, obesidade e baixos níveis de atividade física, tornam as gestantes obesas mais vulneráveis a complicações como o desenvolvimento do DMG (WIT et al., 2015). Atividade física de baixa intensidade integrada com o pré-natal tem-se mostrado eficaz na prevenção da retenção do peso e conseqüentemente no risco do desenvolvimento do DMG em gestantes obesas (HARRISON; LOMBARD; TEEDE, 2014).

A mudança no estilo de vida em gestantes obesas é uma barreira, intervenções relacionadas a dieta e exercícios físicos não tem mostrado muita eficácia, pela dificuldade de adesão ao longo dos trimestres gestacionais. Estudos mais apurados envolvendo atividade física e dieta são necessários para expressar melhor seus efeitos durante a gestação de mulheres obesas (POSTON et al., 2013). O aconselhamento sobre a mudança no estilo de vida com orientação sobre alimentação adequada, exercício físico leve, e acompanhamento do perfil glicêmico, é praticável, porém a intervenção com dieta e exercício físico mais intenso não tem mostrado benefício pela falta de adesão por parte das gestantes (KORPI-HYÖVÄLTI et al., 2011).

Diversos estudos tem analisado a eficácia da intervenção nutricional em gestantes obesas para prevenção do DMG, contudo a falta de aderência das gestantes ao tratamento dietético é uma das maiores dificuldades. Estudos observacionais mostram que uma maior aderência a intervenção dietética, poderia prevenir a incidência de DMG, especialmente em população de alto risco (DONAZAR-EZCURRA; LÓPEZ-DEL BURGO; BES-RASTROLLO, 2017).

Intervenções no estilo de vida de gestantes obesas como dieta, atividade física e mudanças de comportamento podem reduzir os riscos do desenvolvimento do DMG, promovendo a perda de peso ou o ganho excessivo ao longo da gestação. A orientação de exercício físico aeróbico de 30-60 minutos de três a sete vezes por semana durante a gestação tem sido associado a uma significativa prevenção do DMG e portanto devem ser encorajados (MAGRO-MALOSSO et al., 2017).

A intervenção nutricional pode contribuir para a prevenção do DMG, diminuindo o risco, e prevenindo outras patologias associadas como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares (DONAZAR-EZCURRA; LÓPEZ-DEL BURGO; BES-RASTROLLO, 2017). O uso de probióticos na dieta de gestantes obesas pode auxiliar com efeito protetor no desenvolvimento do DMG (BARRETT et al., 2014; ARANGO et al., 2015). Estudos avançados apontam para uma disbiose da microbiota do intestino, com subsequente inflamação de baixo grau como um elemento contribuinte, na obesidade e suas comorbidades. Os achados sugerem um papel para os probióticos específicos na busca de aplicações preventivas e terapêuticas adjuntas no DMG (ISOLAURI et al., 2015). Intervenções baseadas em dieta podem ser benéficas em gestantes obesas e com excesso de peso, contudo há necessidade de avaliações mais aprofundadas (ROGOZIŃSKA et al., 2015).

A metformina é um fármaco benéfico para limitar alteração do IMC durante a gestação (FATTAH, 2016). A dieta juntamente com o uso da metformina durante a gravidez em mulheres com síndrome de ovário policístico (SOP) facilita a prevenção primária e secundária do DMG (GLUECK et al., 2008; HAMEED; SHREIF; MOWAFY, 2011; KHATTAB et al., 2011). Intervenções de dieta e atividade física podem ser difíceis de serem mantidas ao longo da gestação, a terapia farmacológica pode ser apropriada onde intervenções no estilo de vida não são ineficazes ou impraticáveis (SLAMA, 2003). A combinação da metformina com modificações no estilo de vida representa uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle da obesidade (AL-QALLAF, 2016).

Estudos de intervenção e mudança no estilo de vida das gestantes obesas não estão demonstrando resultados promissores no controle do peso, e no risco do desenvolvimento do DMG, no entanto, a utilização de fármacos como intervenção preventiva tem se apresentado promissora, como é o caso do uso da metformina que

melhora a sensibilidade à insulina em pacientes grávidas com obesidade, levando a menor ganho de peso (SYNGELAKI et al., 2016).

Mulheres com obesidade, glicemia elevada, tolerância a glicose diminuída, possuem um risco aumentado para DMG, porém, o risco para progressão do DMG pode ser reduzido com intensiva mudança no estilo de vida ou com a intervenção da metformina que está sendo altamente eficaz na redução do desenvolvimento do DMG (ARODA et al., 2015).

### **3.6 Interdisciplinaridade: relação entre meio ambiente, saúde e doença**

As características do ambiente alimentar (alimentos preparados e consumidos em casa, fontes fora de casa, incluindo restaurantes, supermercados, lojas de conveniência, máquinas de venda automática, cafés etc.), são fatores contextuais críticos, que podem afetar a maneira como as pessoas acessam os alimentos (JAMES et al., 2017; LAKE, 2017; SINHA, 2017). A variação sociocultural, condições e características físicas da influência do meio ambiente, podem influenciar na escolha da comida, através da exposição a alimentos com alto teor calórico, isso detalha os padrões de acesso aos alimentos, especialmente quando considerado em paralelo o aumento da obesidade nas últimas décadas (JAMES et al., 2017; NGUYEN et al., 2017).

Nos países industrializados, há uma preocupação com os efeitos da sobrenutrição fetal, pela exposição do feto ao DMG e/ou obesidade materna. As exposições ambientais adversas no início da vida estão associadas ao desenvolvimento no adulto de muitas doenças metabólicas. Esse ciclo vicioso poderia contribuir para epidemias de doenças metabólicas em todo o mundo (HAJJ et al., 2014). A crescente prevalência da obesidade no decorrer da vida é um desafio de saúde global devido à sua associação com grande parte das doenças crônicas em especial o DM e o DMG (RUSH; YAN, 2017).

A gravidez não deve ser definida principalmente pelo resultado ao nascer, mas também pelo estado de saúde na vida adulta. A acumulação de evidências sugere que a sobrenutrição fetal, cause alterações epigenéticas persistentes em genes importantes para o desenvolvimento, que influenciam as funções

neuroendócrinas, homeostase energética e metabolismo (LEHNEN; ZECHNER; HAAF, 2013; AGOSTI et al., 2017).

Uma causa primária recentemente reconhecida da epidemia de obesidade é a programação de desenvolvimento dos bebês nascidos de mães com obesidade ou DMG. Futuras estratégias para a prevenção e tratamento da obesidade deve abordar efeitos de programação desde o início da vida por influência ambiental (ROSS; DESAI, 2013). A prevenção primária em mulheres com idade fértil e o cuidado adequado com o ganho de peso durante a gestação, podem ser estratégias importantes para reduzir o número de bebês grandes para idade gestacional (GIG), e minimizar o impacto na saúde pública a longo prazo com a obesidade (MASTROENI et al., 2017).

Descendentes de mulheres expostas a obesidade, ou DMG tem risco aumentado para o desenvolvimento de doenças crônicas ao decorrer da vida, contudo os mecanismos genéticos, moleculares e fisiopatológicos, através dos quais a exposição a um ambiente alterado no útero, se traduz no desenvolvimento de doenças crônicas, ainda não são bem compreendidos, no entanto, a prevenção e a forma mais eficaz para quebrar esse ciclo na vida adulta (RUCHAT; HIVERT; BOUCHARD, 2013; AGOSTI et al., 2017).

A nutrição tem um grande impacto no estado de saúde pública e na qualidade dos alimentos ofertados a população, que são determinados por influências ecológicas e ambientais (RUSH; YAN, 2017). O alimento é o principal agente, em particular os alimentos com alta densidade de energia rico em gorduras e açúcar. Uma abundância de alimentos, baixa atividade física e vários outros fatores ambientais interagem com a susceptibilidade genética, favorecendo a obesidade e promovendo o desequilíbrio em outros sistemas corporais, através de produtos metabólicos, hormonais e inflamatórios (BRAY; KIM; WILDING, 2017).

Compreender em como modular os sistemas alimentares e a demanda dos consumidores, pode ajudar a enfrentar os problemas de saúde atuais como obesidade e DM, o principal caminho a seguir é a prevenção destas doenças e a promoção de uma vida saudável, para tentar reverter a epidemia de obesidade e suas consequências (RUSH; YAN, 2017).

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento**

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado com uso de metformina, que foi desenvolvido com gestantes obesas, as quais foram randomizadas em 2 grupos (grupo controle e grupo metformina). Ambos os grupos receberam orientação sobre dieta e exercícios físicos. As gestantes foram atendidas por uma equipe multidisciplinar: nutricionista, enfermagem, fisioterapia e médico obstetra em uma maternidade pública de referência na Cidade de Joinville/SC.

### **4.2 Período e local de condução do estudo**

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), e envolveu o período de 31 outubro de 2014 à 01 de outubro de 2016. A MDV pertence à rede pública de saúde do município de Joinville/SC, sendo considerada referência estadual, para a região Norte e Nordeste do estado em relação ao parto humanizado e no atendimento de gestantes e bebês de algo risco, com abrangência de atendimento de 7 municípios. Apresenta atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes obesas, contando com nutricionista, fisioterapeuta, equipe de enfermagem e médico obstetra que fazem o acompanhamento das gestantes (BRASIL, 2012a).

### **4.3 Sujeitos do estudo**

As gestantes com IG  $\leq$  20 semanas, com diagnóstico de obesidade (IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>), foram encaminhadas pela unidade básica de saúde, para o ambulatório de obesidade gestacional na MDV. Essas pacientes foram convidadas a participar de uma palestra no anfiteatro da MDV sobre obesidade gestacional e efetividade da metformina na prevenção do DMG, onde foram explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios. As gestantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as mesmas e uma cópia com o pesquisador principal

(APÊNDICE A). A palestra ocorreu todas as quintas-feiras às 07:30h no anfiteatro da MDV ao longo de todo estudo.

#### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão das gestantes**

Foram incluídos no estudo gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da OMS, IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, com idade igual ou superior a 18 anos, com rastreamento para DMG no início da gestação negativa, IG  $\leq 20$  semanas, diagnóstico negativo para diabetes pré-gestacional, sem alergia a metformina, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco. Foram excluídas as perdas de seguimento, intolerância ou reações alérgicas ao fármaco, recusa da gestante em continuar a participar da pesquisa.

#### **4.5 Acompanhamento**

As gestantes receberam acompanhamento do pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde (MS). O rastreamento para DMG foi realizado entre 24-28 semanas através do TOTG (75g em solução aquosa à 25%). A SBD sugere que as gestantes sejam classificadas com DMG quando apresentarem a glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, 1h  $\geq 180$  mg/dL ou 2h de 153 a 199 mg/dL, sendo que um ponto alterado na curva glicêmica já faz o diagnóstico de DMG (OLIVEIRA; VENCIO, 2016).

Todas as gestantes foram encaminhadas para atendimento nutricional, onde receberam orientação de dieta, com pequenas reduções na ingestão calórica de 24Kcal/Kg/dia, com dieta fracionada em cinco a seis refeições diárias, com composição calórica diária incluindo 40-50% de carboidratos complexos ricos em fibras, 20% de proteínas e 30-40% de gorduras não saturadas. A distribuição calórica diária foi de 10-20% no café da manhã, 20-30% no almoço, 20-30% no jantar e até 30% para lanches, incluindo um lanche ao deitar para evitar a hipoglicemia noturna. As gestantes, foram encaminhadas ao atendimento fisioterápico, e receberam orientação de atividade física, com programa de caminhadas regulares de 20 minutos por dia (BRASIL, 2012a).

No grupo de estudo da metformina foi utilizada uma dose de 1000mg sendo administrada duas vezes ao dia (500mg no café da manhã e 500mg no jantar), conforme prescrição do médico obstetra. No caso de diagnóstico de DMG a metformina não foi descontinuada, pois foi disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Gimenez Ltda, que está localizado em anexo a MDV. Todos os exames realizados no estudo fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas na MDV, e foram custeados pelo SUS.

#### **4.6 Randomização**

As gestantes foram randomizadas aleatoriamente, na primeira consulta do ambulatório de obesidade gestacional, usando um algoritmo computadorizado, gerando uma lista de ordem aleatória de alocação, sendo divididos em 2 grupos: um grupo de estudo que utilizou metformina e recebeu orientação sobre dieta e exercícios físicos, e o grupo controle que recebeu somente orientação sobre dieta e exercícios físicos.

#### **4.7 Amostra**

Considerando o risco de DMG duas vezes maior em gestantes obesas (OLIVEIRA; VENCIO, 2016; SILVA et al., 2014), e uma incidência de 18% na população geral (OLIVEIRA; VENCIO, 2016), objetivando uma redução de 50% na incidência com o uso do fármaco, com um nível de confiança de 80%, encontrou-se um tamanho amostral de 94 sujeitos em cada grupo. Considerando 10% de perda do seguimento, foram selecionadas 208 gestantes para participarem do estudo. Sendo 104 no grupo controle e 104 no grupo da metformina.

#### **4.8 Coleta de dados**

Todas as pacientes foram identificadas em um formulário (APÊNDICE B) próprio da pesquisa com nome, data de nascimento, idade, estado civil, ocupação, escolaridade, etnia, IMC, IG, alergia a metformina, número de gestações, idade que

teve o primeiro filho, intervalo interpartal, aborto, via de parto, uso de medicamentos durante a gestação, diagnóstico de doença hepática, renal ou gastrointestinal, diagnóstico de DMG em outras gestações, diagnóstico de ovário policístico. Os resultados dos exames laboratoriais, glicemia de jejum e TOTG, foram registrados ao longo do pré-natal, durante as consultas no ambulatório de obesidade sendo solicitados na chegada das pacientes com IG  $\leq$  20 semanas e com 24-28 semanas de gestação.

#### **4.9 Procedimento dos dados e análise estatística**

Para a análise estatística as informações coletadas foram inseridas no software Microsoft Excel® versão 2016 e posteriormente analisadas através do software estatístico IBM SPSS Statistics versão 22.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de médias e desvios-padrão e as qualitativas por frequências absolutas e relativas. Uma vez confirmada a normalidade de distribuição das características estudadas, aplicou-se o teste T para as variáveis quantitativas e o teste qui-quadrado para as qualitativas. Para verificar a distribuição dos valores de glicemia de jejum antes e após o tratamento, foram construídos gráficos tipo blox-plot e aplicado o teste de Friedman para comparar as distribuições dos dados. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05 e calculou-se a redução absoluta de risco.

#### **4.10 Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville (Univille), com número de aprovação através do Certificado de Apresentação para Apreciação (CAAE): 34863514.1.0000.5366 (ANEXO A), sendo viabilizado pelo CEP do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/Sesc/SC (ANEXO B), com número de aprovação CAAE: 34863514.1.3001.5363. Esta pesquisa está registrada na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBECC), com código RBR-9rpqdn e número de identificação: U1111-1162-6908.

O presente estudo teve início após a aprovação do CEP, e seguiu em seu desenvolvimento os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. As gestantes foram devidamente orientadas e esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa e informadas do direito de recusa à participação em qualquer momento desta, sem prejuízo ou penalidade de qualquer natureza para ela e para o bebê, sendo mantida a integridade, garantia e privacidade das informações obtidas durante o estudo (BRASIL, 2012b).

Todas as informações coletadas estão sob a responsabilidade do coordenador do estudo e foram utilizadas para a elaboração de produção científica sem a divulgação dos participantes. Todos os formulários com os dados coletados serão mantidos em sigilo absoluto e ficarão armazenados durante cinco anos, e posteriormente inutilizados (incinerados ou picotados). O pesquisador garantiu que todos os profissionais envolvidos no estudo obtiveram o conhecimento das informações contidas no protocolo pesquisa.

#### **4.11 Riscos e benefícios aos participantes do estudo**

Como benefícios as gestantes receberam orientações durante o período gestacional devido a obesidade e orientação sobre uma alimentação saudável e estilo de vida saudável. As informações adquiridas foram úteis para fornecer a gestante o conhecimento necessário para a elaboração de medidas preventivas de forma a evitar o desenvolvimento da obesidade tanto para a mãe como para o bebê.

Os benefícios esperados consistem na obtenção de dados sobre a eficácia da prevenção do DMG em gestantes obesas e a avaliação do estado nutricional nas complicações maternas. Estes dados poderão informar aos profissionais as possibilidades de prevenção da obesidade quando associada à gestação. Além disso, os resultados poderão servir de referência para novos estudos sobre obesidade no período gestacional.

A possibilidade de riscos desta pesquisa foi mínima, contudo caso a gestante tenha sentido algum desconforto durante a utilização da metformina, ela foi orientada a procurar o serviço da maternidade onde foi atendida e recebeu orientações médicas e a medicação foi suspensa.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO

Este capítulo, que trata dos resultados e discussão da presente pesquisa foi construído em formato de artigo.

### EFETIVIDADE DA METFORMINA NA PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

#### RESUMO

**Introdução:** a obesidade é atualmente uma das grandes epidemias deste milênio. O número de mulheres acometidas tem aumentado em grande proporção, sendo associada ao desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional (DMG). A prevenção destas doenças e a promoção de uma vida saudável, para tentar reverter a epidemia de obesidade e suas consequências, é o melhor caminho a seguir. A combinação da metformina com modificações no estilo de vida, podem representar uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle dessas patologias. **Objetivo:** avaliar a efetividade da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville – Santa Catarina. **Métodos:** ensaio clínico randomizado desenvolvido com gestantes obesas, com Índice de Massa Corporal ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ), divididas em 2 grupos (grupo controle e grupo metformina), ambos os grupos receberam orientação sobre dieta e exercícios físicos. As gestantes foram avaliadas em dois momentos, na inclusão, com idade gestacional  $\leq 20$ , e entre 24-28 semanas de gestação. Os desfechos avaliados foram IMC e diagnóstico de DMG. Os dados foram avaliados utilizando o teste de Friedman para comparar as distribuições dos dados. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05 e calculado a redução absoluta de risco. **Resultados:** foram avaliadas 164 gestantes, divididas 82 em cada grupo. Não houve diferença significativa na variação do IMC entre grupo controle versus (Vs.) grupo metformina ( $0,9 \pm 1,2$  Vs.  $1,0 \pm 0,9$   $p=0,63$ ). O DMG foi diagnosticado em 15,9% (13) das pacientes alocadas no grupo metformina e 19,5% (16) no grupo controle, com  $p=0,683$ . A redução absoluta de risco (RAR) foi de 3,6 (IC 95%, 8,0-15,32) no grupo que fez uso da metformina, não sendo significativo. **Conclusões:** a metformina não foi eficaz em reduzir o IMC e prevenir o DMG em gestantes obesas.

**Descritores:** Obesidade, Diabetes Mellitus Gestacional, Prevenção, Metformina

#### ABSTRACT

**Introduction:** obesity is currently one of the great epidemics of this millennium. The number of women affected has increased in a large proportion, being associated with the development of GDM (gestational diabetes mellitus). Preventing these diseases and promoting a healthy life, in order to reverse the obesity epidemic and its consequences, is the best way forward. The combination of metformin with lifestyle

modifications may represent a potentially effective and safe approach to the management of these conditions. **Objective:** to assess the effectiveness of metformin in the incidence of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women from a public maternity hospital in Joinville, Santa Catarina. **Methods:** a randomized clinical trial developed with obese pregnant women, with Body Mass Index (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), divided into 2 groups (control group and metformin group), both groups received guidance on diet and physical exercises. The pregnant women were assessed in two moments, at the inclusion, with gestational age  $\leq 20$ , and between 24-28 weeks of gestation. The outcomes assessed were BMI and diagnosis of GDM. The data was assessed through the Friedman's test, in order to compare the distributions of the data. For all the analytical models, the *p* values were considered a significant value if lower than 0.05 and the absolute risk reduction was calculated. **Results:** 164 pregnant women were assessed, divided into 82 women per group. There was no significant difference in the BMI variation between the control group versus (vs.) the metformin group ( $0.9 \pm 1.2$  vs.  $1.0 \pm 0.9$   $p = 0.63$ ). The GDM (gestational diabetes mellitus) was diagnosed in 15.9% (13) of the patients allocated to the metformin group and 19.5% (16) in those from the control group, with  $p=0.683$ . The absolute risk reduction (ARD) was 3.6 (95% CI, 8.0-15.32) in the group that used metformin, which was not significant. **Conclusion:** metformin was not effective in reducing the BMI and in preventing the GDM in obese pregnant women.

Keywords: Obesity, Gestational Diabetes Mellitus, Prevention, Metformin

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das grandes epidemias deste milênio, sendo considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1). No Brasil, os casos de obesidade vêm crescendo nas últimas décadas, em 1975 eram 1.9 milhões de mulheres obesas, em 2014 passou para 18 milhões (2). O número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública eleva-se em grande proporção, principalmente em mulheres com idade reprodutiva (3-4).

A obesidade materna durante a gestação está associada ao desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional (DMG) (5-6). O DMG é o problema metabólico mais comum durante a gestação e possui uma incidência de 3 a 25% das gestações, dependendo dos critérios de diagnóstico utilizado, população estudada, grupo étnico. O rastreamento do DMG é realizado em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes entre 24-28 semanas de gestação, com a realização do Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG) com jejum de 8 horas. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) sugere que as gestantes sejam classificadas com DMG quando

apresentarem a glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, 1h  $\geq$  180 mg/dL ou 2h de 153 a 199 mg/dL, sendo que um ponto alterado na curva sugere o diagnóstico de DMG (7).

A prevenção da hiperglicemia durante a gestação pode reduzir os resultados adversos imediatos durante a gravidez, riscos no parto, e conseqüentemente os gastos realizados pelo sistema de saúde pública, utilizado para o tratamento do DMG (8-9). Estratégias para prevenção do DMG estão associadas com a modificação do estilo de vida em mulheres com fatores de risco para o DMG, redução da obesidade, intervenção nutricional, atividade física e farmacológica (10-11).

As gestantes que desenvolvem o DMG ao longo dos trimestres gestacionais, necessitam ser acompanhadas durante o pré-natal afim de garantir níveis glicêmicos estáveis, similares as gestantes sem DMG (3). A terapia nutricional é a primeira opção, porém quando o controle glicêmico não é alcançado, a terapia medicamentosa é associada (12). O tratamento padrão utilizado é a insulino terapia, contudo, hipoglicemiantes orais como a metformina também estão sendo utilizados para o controle glicêmico em gestantes com sobrepeso e obesas (13-14).

A intervenção nutricional e mudança no estilo de vida das gestantes obesas, poderá reduzir grande parte dos problemas ocasionados pelo DMG. Sendo eles o controle dos níveis glicêmicos, redução do IMC e controle da pressão arterial, contudo a baixa adesão das pacientes não apresenta uma melhora significativa na incidência do DMG (15-16).

O uso de fármacos como a metformina tem apresentado efeito preventivo, principalmente no controle da obesidade que é uma das maiores causas do DMG. Em contradição com o passado, quando o uso de hipoglicemiantes não eram utilizados para gestantes com o risco de teratogenicidade, nos últimos anos, esse postulado foi desfeito. A metformina não é considerada teratogênica, sendo um fármaco seguro, auxiliando no controle da glicemia, redução do IMC e níveis de colesterol total e frações, com baixos efeitos colaterais (17-18). Além disso, quando associado com a modificação do estilo de vida representa uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle da obesidade e DMG (18-20). Portanto este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville – Santa Catarina.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado com uso de metformina, que foi desenvolvido com gestantes obesas, as quais foram randomizadas em 2 grupos (grupo controle e grupo metformina). Ambos os grupos receberam orientação sobre dieta e exercícios físicos. As gestantes foram atendidas por uma equipe multidisciplinar: nutricionista, enfermagem, fisioterapia e médico obstetra em uma maternidade pública de referência na Cidade de Joinville/SC.

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), e envolveu o período de 31 outubro de 2014 à 01 de outubro de 2016. O presente estudo teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville (Univille), com número de aprovação através do Certificado de Apresentação para Apreciação (CAAE): 34863514.1.0000.5366, sendo viabilizado pelo CEP do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/Sesc/SC, com número de aprovação CAAE: 34863514.1.3001.5363. Este estudo está registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBEC), com código RBR-9rpqdn e número de identificação: U1111-1162-6908.

As gestantes com idade gestacional (IG)  $\leq$  20 semanas, com diagnóstico de obesidade (IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>), foram encaminhadas pela unidade básica de saúde, para o ambulatório de obesidade gestacional na MDV. Essas pacientes foram convidadas a participar de uma palestra no anfiteatro da MDV sobre obesidade gestacional e efetividade da metformina na prevenção do DMG, onde foram explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios. As gestantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as mesmas e uma cópia com o pesquisador principal. A palestra ocorreu todas as quintas-feiras às 07:30h no anfiteatro da MDV ao longo de todo estudo.

Foram incluídos no estudo gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), (IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>), com idade igual ou superior a 18 anos, com rastreamento para DMG no início da gestação negativa, IG  $\leq$  20 semanas, diagnóstico negativo para diabetes pré-gestacional, sem alergia a metformina, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo

do fármaco. Foram excluídas as perdas de seguimento, intolerância ou reações alérgicas ao fármaco, recusa da gestante em continuar a participar da pesquisa.

As gestantes receberam acompanhamento do pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde (MS). O rastreamento para DMG foi realizado entre 24-28 semanas através do Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG) (75g em solução aquosa à 25%). A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) sugere que as gestantes sejam classificadas com DMG quando apresentarem a glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, 1h  $\geq$  180 mg/dL ou 2h de 153 a 199 mg/dL, sendo que um ponto alterado na curva glicêmica já faz o diagnóstico de DMG (7).

Todas as gestantes foram encaminhadas para atendimento nutricional, onde receberam orientação de dieta, com pequenas reduções na ingestão calórica de 24Kcal/Kg/dia, com dieta fracionada em cinco a seis refeições diárias, com composição calórica diária incluindo 40-50% de carboidratos complexos ricos em fibras, 20% de proteínas e 30-40% de gorduras não saturadas. A distribuição calórica diária foi de 10-20% no café da manhã, 20-30% no almoço, 20-30% no jantar e até 30% para lanches, incluindo um lanche ao deitar para evitar a hipoglicemia noturna. As gestantes, foram encaminhadas ao atendimento fisioterápico, e receberam orientação de atividade física, com programa de caminhadas regulares de 20 minutos por dia (22).

No grupo de estudo da metformina foi utilizada uma dose de 1000mg sendo administrada duas vezes ao dia (500mg no café da manhã e 500mg no jantar), conforme prescrição do médico obstetra. No caso de diagnóstico de DMG a metformina não foi descontinuada, pois foi disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Gimenez Ltda, que está localizado em anexo a MDV. Todos os exames realizados no estudo fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas na MDV.

As gestantes foram randomizadas aleatoriamente, na primeira consulta do ambulatório de obesidade gestacional, usando um algoritmo computadorizado, gerando uma lista de ordem aleatória de alocação, sendo divididos em 2 grupos: um grupo de estudo que utilizou metformina e recebeu orientação sobre dieta e exercícios físicos, e o grupo controle que recebeu somente orientação sobre dieta e exercícios físicos.

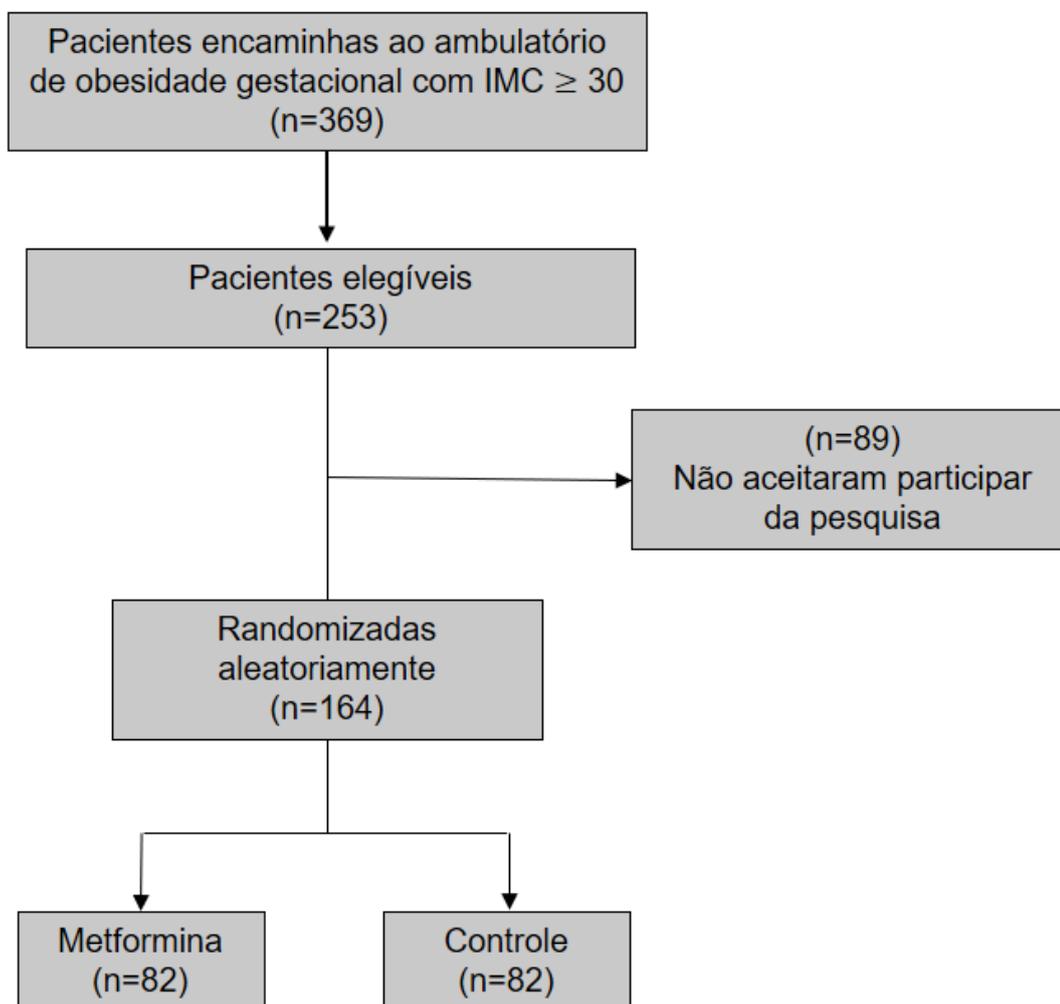
Todas as pacientes foram identificadas em um formulário próprio da pesquisa com nome, data de nascimento, idade, estado civil, ocupação, escolaridade, etnia, IMC, IG, alergia a metformina, número de gestações, idade que teve o primeiro filho, intervalo interpartal, aborto, via de parto, uso de medicamentos durante a gestação, diagnóstico de doença hepática, renal ou gastrointestinal, diagnóstico de DMG em outras gestações, diagnóstico de ovário policístico. Os resultados dos exames laboratoriais, glicemia de jejum e TOTG, foram registrados ao longo do pré-natal, durante as consultas no ambulatório de obesidade sendo solicitados na chegada das pacientes com  $IG \leq 20$  semanas e com 24-28 semanas de gestação.

Para a análise estatística as informações coletadas foram inseridas no software Microsoft Excel® versão 2016 e posteriormente analisadas através do software estatístico IBM SPSS Statistics versão 22.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de médias e desvios-padrão e as qualitativas por frequências absolutas e relativas. Uma vez confirmada a normalidade de distribuição das características estudadas, aplicou-se o teste T para as variáveis quantitativas e o teste qui-quadrado para as qualitativas. Para verificar a distribuição dos valores de glicemia de jejum antes e após o tratamento, foram construídos gráficos tipo blox-plot e aplicado o teste de Friedman para comparar as distribuições dos dados. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05 e calculou-se a redução absoluta de risco.

## **RESULTADOS**

Foram encaminhadas pela Unidade Básica de Saúde ao ambulatório de obesidade da maternidade MDV 369 gestantes obesas com ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ), classificadas com gestação de alto risco, para atendimento especializado, conforme Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma dos participantes em cada estágio do estudo



Fonte: Autor (2017).

Dentre as gestantes encaminhadas, 116 gestantes não cumpriram com os critérios de inclusão adotados pelo estudo. O número de gestantes obesas elegíveis foram de 253, destas 89 não aceitaram participar da pesquisa, portanto foram randomizadas aleatoriamente 164 gestantes, e alocadas 82 no grupo metformina e 82 no grupo controle. As principais características demográficas utilizadas no estudo foram a idade materna, estado civil, ocupação, escolaridade, etnia, número de gestações e IG na primeira consulta, como característica antropométrica o IMC e a glicemia de jejum (mg/dL) como parâmetro metabólico, conforme Tabela 1.

**Tabela 1** - Características gerais das gestantes obesas com  $\leq 20$  semanas de gestação, frequência absoluta (n) e relativas (%), Joinville, SC, Brasil, 2017.

	<b>Metformina (N=82)</b>	<b>Controle (N=82)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade (anos)</b>			
Média (DP)	28,8 (6,0)	29,7 (6,3)	0,36 †
Amplitude	18,0 - 40,0	19,0 - 44,0	
<b>Estado civil (N; %)</b>			
Casada	63 (76,8)	66 (80,5)	0,56 ‡
Solteira	19 (23,2)	16 (19,5)	
<b>Ocupação (N; %)</b>			
Trabalha	82 (100)	82 (100)	-
Não trabalha	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Escolaridade (N; %)</b>			
Ensino fundamental	27 (32,9)	25 (30,5)	0,89 ‡
Ensino médio	42 (51,2)	45 (54,9)	
Ensino superior	13 (15,9)	12 (14,6)	
<b>Etnia (N; %)</b>			
Branco	67 (81,7)	65 (79,3)	0,86 ‡
Preto	8 (9,8)	8 (9,8)	
Outro	7 (8,5)	9 (11,0)	
<b>Número de gestações</b>			
Média (DP)	2,3 (1,3)	2,6 (1,5)	0,09 †
Amplitude	1,0 - 6,0	1,0 - 8,0	
<b>IG (primeira consulta)</b>			
Média (DP)	15,1 (4,2)	17,1 (4,6)	< 0,01 †
Amplitude	5,0 - 24,0	6,0 - 26,0	
<b>Glicemia de jejum [mg/dL]</b>			
Média (DP)	79,3 (9,5)	80,4 (10,2)	0,47 †
Amplitude	52,0 - 99,0	63,0 - 120,0	
<b>IMC [kg/m<sup>2</sup>]</b>			
Média (DP)	37,5 (4,7)	37,5 (5,0)	0,99 †
Amplitude	25,3 - 50,8	25,3 - 49,5	

Fonte: Autor (2017). Abreviações: DP, Desvio padrão; IG, Idade gestacional; IMC, Índice de massa corporal. † Teste T; ‡ Teste qui-quadrado.

Quando comparados os resultados do IMC entre grupo controle versus (Vs.) grupo metformina com  $\leq 20$  semanas de gestação, antes do uso do fármaco e depois do uso com 24-28 semanas de gestação, observa-se que não houve influência no aumento do IMC entre grupo controle Vs. grupo metformina ( $0,9 \pm 1,2$  Vs.  $1,0 \pm 0,9$   $p=0,63$ ), conforme Tabela 2.

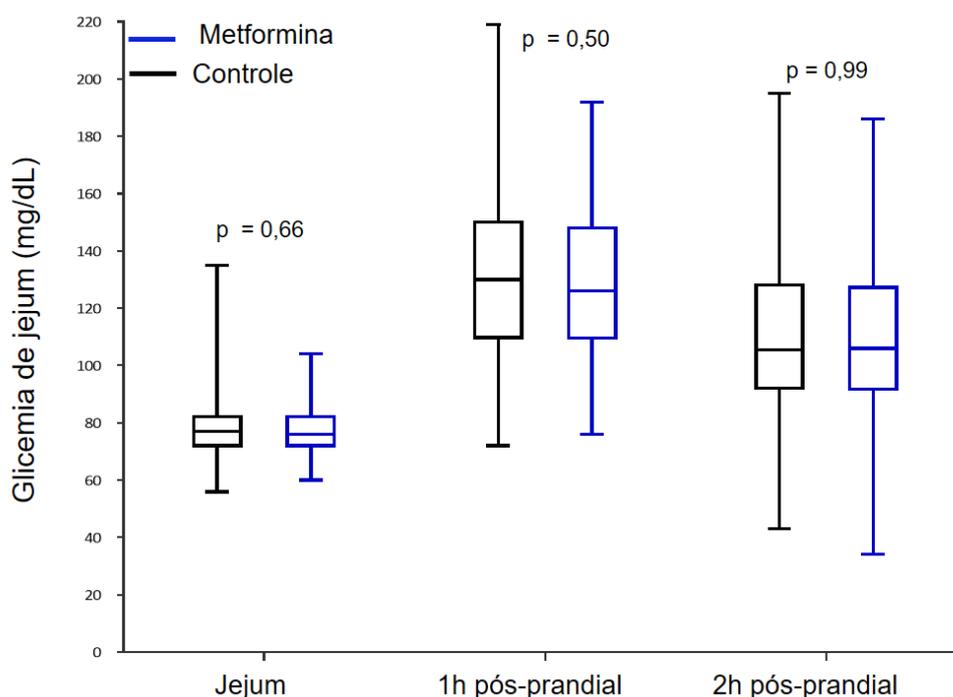
**Tabela 2** - Índice de massa corporal (IMC)  $\leq 20$  semanas de gestação e 24-28 semanas de gestação, grupo controle Vs. grupo metformina em gestantes obesas, Joinville, SC, Brasil, 2017.

	Grupo Controle (n=82)			Grupo Metformina (n=82)			$\Delta$ MTF vs $\Delta$ Controle (p)
	$\leq 20$	24-28	$\Delta$	$\leq 20$	24-28	$\Delta$	
<b>IMC</b>							
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	37,5	38,4 $\pm$		37,5	38,5 $\pm$	1,0 $\pm$	
<b>(Média <math>\pm</math>DP)</b>	$\pm 4,7$	4,9	0,9 $\pm$ 1,2	$\pm 5,0$	5,1	0,9	0,63

Fonte: Autor (2017). Testes estatísticos: \* Teste T; \*\* Qui-quadrado;  $\Delta$  Variação.

As gestantes obesas pertencentes ao grupo metformina e grupo controle, não tiveram diferenças significativas entre os valores glicêmicos do TOTG, com glicemia de jejum (mg/dL) 77,5 (9,0) grupo metformina Vs. 78,9 (12,1) grupo controle  $p=0,66$ , glicemia 1h pós-prandial (mg/dL) 129,3 (27,5) grupo metformina Vs. 134,0 (33,9) grupo controle  $p = 0,50$ , glicemia 2h pós-prandial (mg/dL) 110,6 (28,1) grupo metformina Vs. 111,7 (30,6) grupo controle  $p = 0,99$ , conforme Figura 2.

**Figura 2** - Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG) em 24-28 semanas de gestação com uso de metformina versus controle em gestantes obesas, Joinville, SC, Brasil, 2017.



Fonte: Autor (2017).

O DMG foi diagnosticado em (13) 15,9% das pacientes alocadas no grupo metformina e (16) 19,5% no grupo controle, com  $p=0,683$ . A redução absoluta de risco (RAR) foi de 3,6 (IC 95% -8,0 -15,32) no grupo que fez uso da metformina, não sendo significativo. A magnitude do risco de desenvolver DMG no grupo metformina, equivale a 80% do risco encontrado no grupo controle, ou seja, o uso da metformina reduziu em 20% o risco de desenvolver DMG em relação ao grupo controle, conforme Tabela 3.

**Tabela 3** – Redução absoluta de risco da metformina na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas (n=164), Joinville, SC, Brasil, 2017.

	<b>Grupo</b>	<b>N (%)</b>	<b>p-valor</b>
	Metformina	13 (15,9)	0,683
	Controle	16 (19,5)	
<b>Diabetes mellitus gestacional</b>	<b>Redução absoluta de risco (IC 95%)</b>		<b>NNT</b>
	3,6% (- 0,08 – 0,15)		25

Fonte: Autor (2017). Abreviações: NNT, Número necessário para tratar.

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa demonstrou que ambos os grupos (controle e metformina), não tiveram influência no aumento do IMC entre  $\leq 20$  e 24-28 semanas de gestação, e a eficácia da metformina na prevenção da incidência do DMG em gestantes obesas, não está associada de forma significativa. As características gerais das gestantes obesas não tiveram diferenças significativas entre os grupos, exceto para idade gestacional na primeira consulta. Resultados similares também foram encontrados nas características maternas e história obstétrica em ensaio clínico com 202 gestantes obesas que fizeram uso de metformina (16). Outro estudo com 43 gestantes avaliou o controle glicêmico com metformina no DMG durante a gravidez, também não apresentaram diferença significativas entre as características demográficas dos grupos (23).

A relação dos mecanismos de farmacodinâmica e farmacocinética da metformina, ainda não estão bem elucidados pela literatura científica, principalmente

a ação desses mecanismos em gestantes obesas. No entanto os estudos evidenciam a capacidade da metformina na ativação da proteína quinase ativada por AMPc (AMPK), proteína envolvida no controle de energia do corpo e substrato metabólico, auxiliando na redução do IMC (18-24). Diversos estudos têm demonstrado menor alteração no IMC em gestantes obesas e com DMG que utilizaram o fármaco (25-27).

Os resultados da presente pesquisa identificaram que tanto o grupo controle quanto o grupo metformina não tiveram aumento expressivo no IMC entre  $\leq 20$  e 24-28 semanas de gestação. Contudo, a combinação da metformina com modificações no estilo de vida, representa uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle da obesidade (19). Segundo Fattah et al., (20), a metformina limitou o ganho de peso ao longo da gestação, semelhante ao encontrado em outro estudo, em que mulheres grávidas obesas sem DMG que tomaram metformina profilática de 12-18 semanas até o parto, obtiveram menor ganho de peso gestacional, em ensaio clínico realizado por Syngelaki et al., (16), o que difere dos achados desta pesquisa.

Cabe salientar que nesta pesquisa ambos os grupos receberam orientação de dieta e exercício físico. A literatura demonstra eficácia no controle do IMC, glicemia e na redução da incidência do DMG, quando as gestantes aderem a essas práticas preventivas antes, durante e após a gestação (28-29). A orientação nutricional têm demonstrado resultados promissores para a prevenção do DMG em gestantes obesas, quando estas aderem ao tratamento (30-31).

A prática de exercício físico realizado precocemente durante a gestação, apresenta efeito benéfico diminuindo o risco do DMG em gestantes obesas (32-33). Dentre as participantes da pesquisa que realizaram atividade física, 15,9% pacientes desenvolveram DMG no grupo metformina e 19,5% no grupo controle. A incidência do DMG é de 3 a 25%, dependendo dos critérios de diagnóstico segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (7). Estudo multicêntrico e prospectivo que ocorreu em nove países europeus comparou diferentes abordagens para prevenir o DMG em mulheres obesas, encontraram 14% que desenvolveram o DMG entre 24-28 semanas de gestação independente das intervenções utilizadas (34), os achados deste estudo assemelham-se a esta pesquisa.

Mulheres com IMC, glicemia de jejum elevadas e intolerância à glicose, possuem um aumento de risco a curto e a longo prazo de desenvolverem DM, contudo esse risco pode ser reduzido substancialmente com alteração no estilo de vida e uso

de metformina, conforme os resultados do estudo que avaliou o impacto do estilo de vida e a intervenção da metformina durante 10 anos, em mulheres com história de DMG em 27 centros clínicos (35). Nesta pesquisa 15,9% das pacientes desenvolveram DMG que fizeram uso da metformina juntamente com dieta e exercício físico. Cabe ressaltar que se faz necessário mudanças no estilo de vida durante a gestação, para que se possa reduzir o risco de DMG, quando ocorrem antes da 15ª semana de gestação, em mulheres com obesidade (32,36).

Os resultados das análises do TOTG, realizadas nos grupos controle e metformina, não foram significativos. Contudo, outros estudos realizados em gestantes com DMG, que fizeram uso do fármaco, obtiveram um auxílio no tratamento do DMG, sem aumentar o risco de hipoglicemia materna (18,37-40). Evidencia-se que nesta pesquisa, o grupo metformina utilizou uma dose de 1000 mg sendo fracionada duas vezes ao dia, diferente do preconizado em outro protocolo de pesquisa que envolveu 104 gestantes que fizeram o uso de metformina de 500mg até 2500mg, onde o fármaco foi eficaz no controle glicêmico ao longo da gestação (23). Ensaio clínico com 132 gestantes que utilizaram 500mg a 2500mg de metformina, também obtiveram controle glicêmico em 28 semanas de gestação (9). Porém resultados similares a esta pesquisa foram encontrados em ensaio clínico com 100 gestantes que utilizaram 500mg a 1500mg de metformina e não obtiveram diferença significativa no controle glicêmico (20).

Estudos realizados em gestantes com Síndrome do Ovário Policístico (SOP) que realizaram alterações no estilo de vida combinado com uso da metformina, mostraram relação ao menor ganho de IMC, melhoras nas taxas metabólicas, e controle glicêmico, vale ressaltar que a metformina vem sendo usada em pacientes com SOP, já a algum tempo com resultados promissores, contudo o uso do fármaco é iniciado antes da gestação (40).

Esta pesquisa fomenta uma nova perspectiva para abordagem da prevenção do DMG em gestantes obesas, e vai de encontro as sugestões propostas por outros autores, que descrevem que a prevenção, detecção, controle e acesso precoce, são intervenções fundamentais e necessárias para diminuir os fatores de risco para o desenvolvimento do DMG (11,41).

Enfatiza-se como limitações desta pesquisa o reduzido número de gestantes randomizadas e a eficácia da intervenção da dieta e atividade física. Não houve

evidência de alta qualidade para obter conclusões significativas sobre os benefícios do uso da metformina em relação a dieta e atividade física, pois não foi utilizado um grupo sem intervenção. Sugerem-se que sejam realizados outros estudos para comprovar a eficácia da metformina com um número maior de gestantes obesas em vários centros do país, com a utilização de uma dose de metformina similar ao encontrado nos ensaios clínicos internacionais.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
2. Cesare M. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
3. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: a clinical update. *WJD*. 2015;6(8):1065-72.
4. Hajagos-Tóth J, Ducza E, Samavati R, Vari SG, Gaspar R. Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. *Croat Med J*. 2017;58(2):96-104.
5. Vernini JM, Moreli JB, Magalhães CG, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reprod Health*. 2016;13(1):107-10.
6. Maffeis C, Morandi A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. *Obes Facts*. 2017;10(2):112-17.
7. Oliveira JEP, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
8. Alam T, Ahmed S. Metformin : a drug of choice for gestational diabetes mellitus in near future- hope or despair ? *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. 2015;14(2):70-7.
9. Chiswick CA, Reynolds RM, Denison FC, Whyte SA, Drake AJ, Newby DE. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(1):1110.
10. Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat rev endocrinol*. 2016;12(9):533-46.

11. Kalra S. Gestational diabetes mellitus: Berlin and beyond. *JMPA;Pakistan Med Assoc.* 2017;67(4):641-44.
12. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.*2010;111(1):37-40.
13. Silva JC, Souza BV, Silva MRE. Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2013;13(2):129-35.
14. Sales WB, Silva MR, Amaral AR, Ferreira BS, Silva JC, Bertini AMA. Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Pesqui Saúde.* 2015;17(3):133-40.
15. Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, Roine RP, Lindstrom J, Erkkola M, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the finnish gestational diabetes prevention study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes care.* 2016;39(1):24-30.
16. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374(5):434-43.
17. Arshad R, Muhammad AK, Nasim K, Hassan JA. Effects of diet and metformin on placental morphology in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1522-27.
18. Gray SG, Mcguire TM, Cohen N, Little PJ. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):765-72.
19. Al-Qallaf SM. Efficacy and safety of metformin in weight loss in bahraini population. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2016;6(6):91-5.
20. Fattah EAAEI. Can metformin limit weight gain in the obese with pregnancy ? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(3):818-25.
21. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Trata de pesquisas e testes envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 dez. 2012.*
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
23. Beyuo T, Obed SA, Yamoah KKA, Buqyei KA, Oppong AA, Marfoh K. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: a randomized clinical trial. *PLoS ONE.* 2015;10(5):1-10.
24. Bailey CJ. Diabetes: Insulin plus metformin for T2DM-are there benefits? *Nature*

rev endocrinol. 2012;8(8):449-50.

25. Kalra B, Gupta Y, Singla R, Karla S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci.* 2015;7(1):6-12.

26. Zhu B, Zhang L, Fan YY, Wang L, Li XG, Liu T, et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci.* 2016;185(2):371-81.

27. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):173.

28. Hayes L, Mcparlin C, Kinnunen TI, Posto L, Robson SC, Bell R. Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:52.

29. Wit L, Jelsma JGM, Poppel MNM, Bogaerts A, Simmons D, Desoye G, et al. Physical activity, depressed mood and pregnancy worries in European obese pregnant women: results from the DALI study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:158.

30. Donazar-Ezcurra M, López-Del Burgo, C, Bes-Rastrollo M. Primary prevention of gestational diabetes mellitus through nutritional factors: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):1-5.

31. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Mascio D, Di Tommaso M, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(3):263-273.

32. Song C, Li J, Ma RC, Yang X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2016;17(10):960-69.

33. Wang C, Wei Y, Zhang Y, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):340-51.

34. Egan AM, Vellinga A, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia.* 2017;60(10):1913-21.

35. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Herman WH, Barrett-Connor E, Delahanty LM, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol metab.* 2015;100(4):1646-53.

36. Chasan-Taber L. Lifestyle interventions to reduce risk of diabetes among women

with prior gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(1):110-22.

37. Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, Waleekachonlert O, Ratanachotpanich T, Phimphilai M, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015;109(3):521-32.

38. Mcgrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2016;116(2):96-99.

39. Nachum Z, Zafran R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ, et Al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes care.* 2017;40(3):332-37, 2017.

40. Zhang J, Si Q, Li J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):8-12.

41. Ogurtsova K, Rocha JDF, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. Diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017;128:40-50.

## 6 CONCLUSÃO

A pesquisa teve como objetivo avaliar a influência da metformina no índice de massa corpórea e na incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas. Considera-se que os objetivos foram atingidos e responde aos propósitos da Linha de Pesquisa Saúde e Doença, na qual a pesquisa se insere.

É possível considerar que a utilização de 1000mg de metformina por gestantes obesas, com uma dose de 500mg no café da manhã, e 500mg no jantar, com orientação de dieta e atividade física, comparada com as gestantes obesas que receberam somente orientação de dieta e atividade física, não tiveram influência no aumento do IMC ao longo dos trimestres gestacionais.

As gestantes não apresentaram diferenças significativas entre os valores glicêmicos, e a redução absoluta de risco da metformina não foi significativa em relação ao grupo controle, para o desenvolvimento do DMG ao longo da gestação. No entanto estes resultados serviram para mostrar, que novas pesquisas utilizando a metformina, dieta e atividade física precisam ser melhor elucidadas abrangendo um número maior de gestantes, com doses maiores de utilização da metformina, para consolidação do uso desse fármaco como forma preventiva na gestação, evitando o desenvolvimento do DMG.

Entende-se que essa pesquisa possibilitará a abertura de novos estudos com abordagem preventiva para a obesidade e DMG, o principal caminho a seguir é a prevenção destas doenças e a promoção de uma vida saudável, para tentar reverter a epidemia de obesidade e suas consequências. Conhecer a relação dos principais mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos da metformina durante e após a gestação e sua influência no recém-nascido, adquire um valor intrínseco no âmbito da pesquisa clínica, ampliando a compreensão e suas relações com a obesidade e diminuindo os fatores de risco na gestação.

## 7 REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.

AGARWAL, M. M.; DHATT, G. S.; SHAH, S. M. Gestational diabetes mellitus simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. **Diabetes care**, v. 33, n. 9, p. 2018-2020, 2010.

AGHA-JAFFAR, R.; OLIVER, N. JOHNSTON, D.; ROBINSON, S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 9, p. 533-546, 2016.

AGOSTI, M.; TANDOI, F.; MORLACCHI, L. BOSSI, A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 28, n. 39, p. 157, 2017.

AHMADIMOGHADDAM, D.; STAUD, F. Transfer of metformin across the rat placenta is mediated by organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) protein. **Reproductive Toxicology**, v. 39, p. 17-22, 2013.

AL-QALLAF, S. M. Efficacy and safety of metformin in weight loss in bahraini population. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 6, p. 91-95, 2016.

ALAM, T.; AHMED, S. Metformin : a drug of choice for gestational diabetes mellitus in near future- hope or despair ? **Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal**, v. 14, n. 2, p. 70-77, 2015.

ALFADHLI, E. M. Gestational diabetes mellitus. **Saudi Medical Journal**, v. 36, n. 4, p. 399-406, 2015.

AMARAL, A. R.; SILVA, B. F.; RIBEIRO, M. S.; BERTINI, A. M. A.; SILVA, J. C. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. **Scientia Medica**, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2015.

ARANGO, L. F. G.; BARRETT, H. L.; CALLAWAY, L. K.; NITERT, M. D. Probiotics and Pregnancy. **Current Diabetes Reports**, v. 15, n. 1, p. 567, 2015.

ARODA, V. R.; CHRISTOPHI, C. A.; EDELSTEIN, S. L.; HERMAN, W. H.; BARRETT-CONNOR, E.; DELAHANTY, L. M.; et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1646-1653, 2015.

ARSHAD, R.; MUHAMMAD, A. K.; NASIM, K.; HASSAN, J. A. Effects of diet and metformin on placental morphology in gestational diabetes mellitus. **Pakistan Journal**

of **Medical Sciences**, v. 32, n. 6, p. 1522-1527, 2016.

BAILEY, C. J. Diabetes: Insulin plus metformin for T2DM-are there benefits? **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 449-450, 2012.

BAILEY, C. J.; DAY, C. Metformin: Its botanical background. **Practical Diabetes International**, v. 21, n. 3, p. 115-117, 2004.

BARRETT, H. L.; DEKKER, N. M.; CONWELL, L. S.; CALLAWAY, L. K. Probiotics for preventing gestational diabetes. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 2, p. 1-31, 2014.

BERGLUND, S. K.; VALDÉS, L., G.; ESPINOLA, F. J. T.; SEGURA, M. T.; ZALDÍVAR, C. M., AGUIAR, M. J., et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016.

BEYUO, T.; OBED, S. A.; YAMOAHA, K. K. A.; BUQYEI, K. A.; OPPONG, A. A.; MARFOH, K.. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: a randomized clinical trial. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1-10, 2015.

BOREL, A. L. La metformine: depuis 50 ans au cur de la mitochondrie...! **Médecine des Maladies Métaboliques**, v. 1, n. 4, p. 32-34, 2007.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DEpartamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico. 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012a.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Trata de pesquisas e testes envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 dez. 2012b.

BRAY, G. A.; KIM, K. K.; WILDING, J. P. H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 7, p. 715-723, 2017.

CAMPOS, V. M.; SILVA, J. C.; MASTROENI, S. S. B. S. Excesso de peso e necessidade de tratamento medicamentoso em mulheres com diabetes gestacional. **Scientia Medica**, v. 24, n. 2, p. 111-115, 2014.

CASTAÑO, B. I.; SANCHEZ, P. H.; PEREZ, A. N.; SALVADOR, J. J. G.; QUESADA, A. G.; HERNÁNDEZ, J. A. G., et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1-6, 2013.

CESARE, M. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million

participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

CHASAN-TABER, L. Lifestyle interventions to reduce risk of diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 29, n. 1, p. 110-22, 2015.

CHISWICK, C. A.; REYNOLDS, R. M.; DENISON, F. C.; WHYTE, S. A.; DRAKE, A. J.; NEWBY, D. E. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial. **BMJ Open**, v. 5, n. 1, p. 1110, 2015.

CID, M.; GONZÁLEZ, M. Potential benefits of physical activity during pregnancy for the reduction of gestational diabetes prevalence and oxidative stress. **Early Human Development**, v. 94, p. 57-62, 2016.

DAMM, P.; OEREGAARD, A. H.; KELSTRUP, L.; LAUENBORG, J.; MATHIESEN, E. R.; CLAUSEN, T. D. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. **Diabetologia**, v. 59, n. 7, p. 1396-1399, 2016.

DEFRONZO, R.; FLEMING, G. A.; CHEN, K.; BICSAK, T. A. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 65, n. 2, p. 20-29, 2016.

DERUELLE, P. Obésité et grossesse. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 39, n. 2, p. 100-105, 2011.

DONAZAR-EZCURRA, M.; LÓPEZ-DEL BURGO, C.; BES-RASTROLLO, M. Primary prevention of gestational diabetes mellitus through nutritional factors: a systematic review. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, p. 1-5, 2017.

EGAN, A. M.; VELLINGA, A.; SIMMONS, D.; DESOYE, G.; CORCOY, R. et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. **Diabetologia**, v. 60, n. 10, p. 1913-21, 2017.

FATTAH, E. A. A. EL. Can metformin limit weight gain in the obese with pregnancy? **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 5, n. 3, p. 818-825, 2016.

FEIG, D. S.; CORCOY, R.; JENSEN, D. M.; KAUTZKY-WILLER, A.; NOLAN, C. J.; OATS, J. J. et al. Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 31, n. 7, p. 680-690, 2015.

FEIG, D. S.; MURPHY, K.; ASZTALOS, E.; TOMLINSON, G.; SANCHEZ, J. ZINMAN, B.; et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 173, 2016.

GADELHA, P. S.; COSTA, A. G.; FERNANDES, A. K. S.; FARIAS, M. A. Obesidade e gestação: aspectos obstétricos e perinatais. **Revista FEMINA**, v. 37, n. 1, p. 3-6,

2009.

GIUGLIANO, E.; CAGNAZZO, E.; GIULIANO, B.; CASERTA, D.; MOSCARINI, M.; MARCI, R. The Prevention of gestational diabetes. **Diabetes & metabolism**, v. 4, n. 7, p. 2-7, 2013.

GLUECK, C. J.; PRANIKOFF, J.; AREGAWI, D.; WANG, P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 89, n. 3, p. 625-634, 2008.

GOETZ, P.; LE JEUNE, R. Galega officinalis. **Phytothérapie**, v. 6, n. 1, p. 39-41, 2008.

GONG, L.; GOSWAMI, S.; GIACOMINI, K. M. ALTMAN, R. B.; KLEIN, T. E. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Pharmacogenet Genomics**, v. 22, n. 11, p. 820-827, 2012.

GRAY, S. G.; MCGUIRE, T. M.; COHEN, N.; LITTLE, P. J. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 6, p. 765-772, 2017.

GUNATILAKE, R. P.; PERLOW, J. H. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 2, p. 106-119, 2011.

HAJAGOS-TÓTH, J.; DUCZA, E.; SAMAVATI, R.; VARI, S. G.; GASPAR, R. Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. **Croatian medical journal**, v. 58, n. 2, p. 96-104, 2017.

HAJJ, N. EL.; SCHNEIDER, E.; LEHNEN, H.; HAAF, T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. **Reproduction**, v. 148, n. 6, p. 111-120, 2014.

HALL, L. F.; NEUBERT, A. G. Obesity and pregnancy. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 60, n. 4, p. 253-260, 2005.

HALLAM, J.; BOSWELL, R. G.; DEVITO, E. E.; KOBER, H. Gender-related differences in food craving and obesity. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 89, n. 2, p. 161-173, 2016.

HAMEED, A. A. A.; SHREIF, H. E.; MOWAFY, H. E. The role of continuing metformin therapy during pregnancy in the reduction of gestational diabetes and improving pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 16, n. 3, p. 204-208, 2011.

HARRISON, C. L.; LOMBARD, C. B.; TEEDE, H. J. Limiting postpartum weight retention through early antenatal intervention: the HeLP-her randomised controlled trial. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, v. 11, p. 134, 2014.

HAYES, L.; MCPARLIN, C.; KINNUNEN, T. I.; POSTO, L.; ROBSON, S. C.; BELL, R.

Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, p. 52, 2015.

HEMAUER, S. J.; PATRIKKEVA, S. L.; NANOVSKAYA, T. N.; HANKINS, G. D.; AHMED, M. S. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 202, n. 4, p. 383.e1-383.e7, 2010.

HOD, M.; HADAR, E.; CABERO-ROURA, L. Prevention of type 2 diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 131, p. S16–S18, 2015.

HOUSHMAND, A.; JENSEN, D. M.; MATHIESEN, E. R.; DAMM, P. Evolution of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 7, p. 739-745, 2013.

HUNDAL, R. S.; INZUCCHI, S. E. Metformin: new understandings, new uses. **Drugs**, v. 63, n. 18, p. 1879-1894, 2003.

IGNELL, C.; CLAEISSON, R.; ANDERBERG, E.; BERNTORP, K. Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 93, n. 4, p. 420-424, 2014.

ISOLAURI, E.; RAUTAVA, S.; COLLADO, M. C.; SALMINEN, S. Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 17, n. 8, p. 713-719, 2015.

JAMES, P.; SEWARD, M. W.; O'MALLEY, A. J.; SUBRAMANIAN, S. V.; BLOCK, J. P. Changes in the food environment over time: examining 40 years of data in the Framingham Heart Study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 84, p. 1-9, 2017.

JUNG, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and Its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

JÚNIOR, A. C. S.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T.; SOUTO, R. P. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

KALRA, B.; GUPTA, Y.; SINGLA, R.; KARLA, S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 1, p. 6-12, 2015.

KALRA, S. Gestational diabetes mellitus: Berlin and beyond. **Journal Of Pakistan Medical Association**, v. 67, n. 4, p. 641-644, 2017.

KAMPMANN, U.; MADSEN, L. R.; SKAJAA, G. O.; IVERSEN, D. S.; MOELLER, N.;

OVESEN, P. Gestational diabetes: a clinical update. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 8, p. 1065-1072, 2015.

KENNELLY, M. A.; MCAULIFFE, F. M. Prediction and Prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 202, p. 92-98, 2016.

KHATTAB, S.; MOHSEN, I. A.; ABOUL, I. F.; ASHMAWI, H. S.; MOHSEN, M. N.; VAN WELY, M.; et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. **Gynecological endocrinology**, v. 27, n. 10, p. 789-793, 2011.

KIM, S. S.; ZHU, Y.; GRANTZ, K. L.; CHEN, Z.; WALLACE, M. E.; SMARR, M. M.; et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 1, p. 104-112, 2016.

KITWITEE, P.; LIMWATTANANON, S.; LIMWATTANANON, C.; WALEEKACHONLERT, O.; RATANACHOTPANICH, T. PHIMPHILAI, M.; et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: an updated meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 109, n. 3, p. 521-532, 2015.

KOIVUSALO, S. B.; RONO, K.; KLEMETTI, M. M.; ROINE, R. P.; LINDSTROM, J.; ERKKOLA, M.; et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the finnish gestational diabetes prevention study (RADIEL): a randomized controlled trial. **Diabetes care**, v. 39, n. 1, p. 24-30, 2016.

KORPI-HYÖVÄLTI, E. A.; LAAKSONEN, D. E.; SCHWAB, U. S.; VANHAPIHA, T. H. VIHLA, K. R.; HEINONEN, S. T.; et al. Feasibility of a lifestyle intervention in early pregnancy to prevent deterioration of glucose tolerance. **BMC public health**, v. 11, n. 1, p. 179, 2011.

LAKE, A. Obesogenic environments: current evidence of the built and food environments. **Perspectives in Public Health**, v. 137, n. 1, p. 38-44, 2017.

LAUTATZIS, M. E.; GOULIS, D. G.; VRONTAKIS, M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 62, n. 11, p. 1522-34, 2013.

LEHNEN, H.; ZECHNER, U.; HAAF, T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. **Molecular Human Reproduction**, v. 19, n. 7, p. 415-422, 2013.

LINDSAY, R. S.; LOEKEN, M. R. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. **Diabetologia**, v. 60, p. 1612-1619, 2017.

MA, R. C.; SCHMIDT, M. I.; TAM, W. H.; MCLNTYRE, H. D.; CATALANO, P. M. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 12, p. 1037-1049, 2016.

MAFFEIS, C.; MORANDI, A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. **Obesity Facts**, v. 10, n. 2, p. 112-117, 2017.

MAFORT, T. T.; RUFINO, R.; COSTA, C. H.; LOPES, A. J. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 11, n. 1, p. 28, 2016.

MAGRO-MALOSSO, E. R.; SACCONI, G.; DI MASCIO, D.; DI TOMMASO, M.; BERGHELLA, V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 3, p. 263-273, 2017.

MASTROENI, M. F.; CZARNOBAY, S. A.; KROLL, C.; FIGUEIRÊDO, K. B. W.; MASTROENI, S. S. B. S., SILVA, J. C.; et al. The Independent importance of pre-pregnancy weight and gestational weight gain for the prevention of large-for gestational age brazilian newborns. **Maternal and Child Health Journal**, v. 21, n. 4 p. 705-714, 2017.

MCCABE, C. F.; PERNG, W. Metabolomics of Diabetes in Pregnancy. **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 57, p. 1-12, 2017.

MCCANCE, D. R. Diabetes in pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 29, n. 5, p. 685-699, 2015.

MCGRATH, R. T.; GLASTRAS, S. J. HOCKING, S.; FULCHER, G. R. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 116, n. 2, p. 96-99, 2016.

MISSION, J. F.; MARSHALL, N. E.; CAUGHEY, A. B. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 68, n. 5, p. 389-399, 2013.

NACHUM, Z.; ZAFRAN, SALIM, R.; HISSIN, N. HASANEIN, J. LETOVA, Y. G. Z.; et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. **Diabetes care**, v. 40, n. 3, p. 332-337, 2017.

NG, D.; BECKMANN, M.; MCINTYRE, H. D.; WILKINSON, S. A. Changing the protocol for gestational diabetes mellitus screening. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 55, n. 5, p. 427-433, 2015.

NGUYEN, Q. C.; MENG, H.; KATH, S.; MCCULLOUGH, M.; PAUL, D.; KANOKVIMANKUL, P.; et al. Social media indicators of the food environment and state health outcomes. **Public Health**, v. 148, p. 120-128, 2017.

OGURTSOVA, K.; ROCHA, J. D. F.; HUANG, Y.; LINNENKAMP, U.; GUARIGUATA, L.; CHO, N. H.; et al. IDF Diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 128, p. 40-

50, 2017.

OLIVEIRA, J. E. P.; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

POSTON, L.; BRILEY, A. L.; BARR, S.; BELL, R.; CROKER, H.; COXON, K.; et al. Developing a complex intervention for diet and activity behaviour change in obese pregnant women (the UPBEAT trial); assessment of behavioural change and process evaluation in a pilot randomised controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 13, p. 1-16, 2013.

POULAKOS, P.; MINTZIORI, G.; TSIROU, E.; TAOUSANI, E.; SAVVAKI, D.; HARIZOPOULOU, V.; et al. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice. **Hormones**, v. 14, n. 3, p. 335-344, 2015.

RIZZO, G. S.; SEN, S. Maternal obesity and immune dysregulation in mother and infant: A review of the evidence. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 16, n. 4, p. 251-257, 2015.

ROGOZIŃSKA, E.; CHAMILLARD, M.; HITMAN, G. A.; KHAN, K. S.; THANGARATINAM, S. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised studies. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. 1-21, 2015.

ROMERO, R.; EREZ, O.; HUTTEMANN, M.; MAYMON, E.; PANAITESCU, B.; CONDE-AGUDELO, A.; et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. **The American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 5, p. 1-21, 2017.

ROSS, M. G.; DESAI, M. Developmental Programming of Offspring Obesity, Adipogenesis, and Appetite. **Clinical Obstetrics Gynecology**, v. 56, n. 3, p. 529-536, 2013.

ROWAN, J. A.; HAGUE, W. M.; WANZHEN, G.; BATTIN, M. R.; MOORE, M. B. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 19, p. 2003-2015, 2008.

RUCHAT, S.; HIVERT, M.; BOUCHARD, L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. **Nutrition Reviews**, v. 71, p. S88-S94, 2013.

RUSH, E. C.; YAN, M. R. Evolution not revolution : nutrition and obesity. **Nutrients**, v. 9, n. 519, p. 1-8, 2017.

SALEH, H. S.; ABDELSALAM, W. A.; MOWAFY, H. E.; ABD ELHAMEID, A. A. Could metformin manage gestational diabetes mellitus instead of insulin? **International Journal of Reproductive Medicine**, v. 2016, p. 1-8, 2016.

SALES, W. B.; SILVA, M. R.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; SILVA, J. C.;

BERTINI, A. M. A. Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira Pesquisa Saúde**, v. 17, n. 3, p. 133-140, 2015.

SCHIAVONE, M.; PUTOTO, G.; LATERZA, F.; PIZZOL, D. Gestational diabetes: an overview with attention for developing countries. **Endocrine Regulations**, v. 50, n. 2, p. 62-71, 2016.

SENAT, M.-V.; DERUELLE, P. Le diabète gestationnel. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 44, n. 4, p. 244-247, 2016.

SILVA, J. C.; BERTINI, A. M.; RIBEIRO, T. E.; CARVALHO, L. S.; MELO, M. M.; BARRETO NETO, L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 1, p. 5-9, 2009.

SILVA, J. C.; PACHECO, C.; BIZATO, J.; SOUZA, B. V.; RIBEIRO, T. E.; BERTINI, A. M. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 111, n. 1, p. 37-40, 2010.

SILVA, J. C.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; WILEMAN, I.; K. M.; SILVA, M. R.; SALES, W. B. Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto: uma revisão sistemática. **FEMINA**, v. 42, n. 3, p. 135-140, 2014.

SILVA, J. C.; SOUZA, B. V. DE; SILVA, M. R. E. Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 13, n. 2, p. 129-135, 2013.

SILVA, A. L.; AMARAL, A. R.; OLIVEIRA, D. S.; MARTINS, L.; SILVA, M; R.; SILVA, J. C. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. **Jornal de Pediatria**, n. 93, v. 1, p. 87-93, 2016.

SIMMONS, D. Prevention of gestational diabetes mellitus: where are we now? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 17, n. 9, p. 824-834, 2015.

SINGH, A.; SINGH, R. Metformin in gestational diabetes: an emerging contender. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 2, p. 236-244, 2015.

SINHA, R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. **Biological Psychology**, n. 4, p. 1-9, 2017.

SLAMA, G. The potential of metformin for diabetes prevention. **Diabetes & Metabolism**, v. 29, n. 4, p. 6S104-6S111, 2003.

SONG, C.; LI, J.; MA, R. C.; YANG, X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 10, p. 960-969, 2016.

STUMVOLL, M.; HÄRING, H.-U.; MATTHAEI, S. Metformin. **Endocrine Research**, v. 32, n. 1-2, p. 39-57, 2007.

SWINBURN, B. A.; SACKS, G.; HALL, K.; MCPHERSON, K.; FINEGOOD, D.; MOODIE, M. L.; et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804-814, 2011.

SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K. H.; BALANI, J.; HYER, S.; AKOLEKAR, R.; KOTECHA, R.; et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 5, p. 434-443, 2016.

TERTTI, K.; EKBLAD, U.; HEIKKINEN, T.; RAHI, M.; RONNEMAA, T.; LAINE, K. The role of organic cation transporters (OCTs) in the transfer of metformin in the dually perfused human placenta. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 1-3, p. 76-81, 2010.

VERNINI, J. M.; MORELI, J. B.; MAGALHÃES, C. G.; COSTA, R. A. A.; RUDGE, M. V. C.; CALDERON, I. M. P. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. **Reproductive Health 2016 13:1**, v. 13, n. 1, p. 107-110, 2016.

WAHABI, H. A.; FAYED, A. A.; ALZEIDAN, R. A.; MANDIL, A. A. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. **BMC endocrine disorders**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2014.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 2, p. 31-56, 2007.

WANG, C.; WEI, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, Y.; XU, Q.; SUN, Y.; et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 4, p. 340-351, 2017.

WIT, L.; JELSMA, J. G. M.; POPPEL, M. N. M.; BOGAERTS, A.; SIMMONS, D.; DESOYE, G.; et al. Physical activity, depressed mood and pregnancy worries in European obese pregnant women: results from the DALI study. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, p. 158, 2015.

ZHANG, J.; SI, Q.; LI, J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome. **Pakistan journal of medical sciences**, v. 33, n. 1, p. 8-12, 2017.

ZHU, B.; ZHANG, L.; FAN, Y. Y.; WANG, L.; LI, X. G.; LIU, T.; et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Irish Journal of Medical Science**, n. 185, v. 2, p. 371-381, 2016.

ANEXO A – Termo de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade da Região de Joinville (Univille)



UNIVERSIDADE DA REGIÃO  
DE JOINVILLE UNIVILLE



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** USO DA METFORMINA PARA PREVENÇÃO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

**Pesquisador:** Willian Barbosa Sales

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34863514.1.0000.5366

**Instituição Proponente:** FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 801.026

**Data da Relatoria:** 19/09/2014

#### **Apresentação do Projeto:**

A presente pesquisa, está vinculada ao Programa de Doutorado em Saúde e Meio Ambiente. A folha de rosto da CONEP está corretamente preenchida e sinaliza pesquisa em 208 sujeitos. O termo de compromisso na Folha de Rosto é assinado pela prof. Paulo Henrique Condeixa de França, Vice Coordenador do programa de Pós Graduação em Saúde e meio ambiente . Este número é estabelecido por considerar o risco duas vezes maior na população de gestantes obesas, e uma incidência de 18% na população geral, objetivando uma redução de 50% nesta incidência com o uso da droga, com um nível de confiança de 80%, encontramos um tamanho amostral de 94 sujeitos em cada grupo, considerando 10% de perda do seguimento, por isso serão selecionados 208 gestantes.

A pesquisa será realizada na Maternidade Darci Vargas – MDV- e a carta de anuência é assinada pelo Dr. Fernando Marques Pereira, diretor da instituição.

Os sujeitos da pesquisa serão gestantes com diagnóstico de obesidade que frequentam o atendimento ambulatorial na MDV. Estas serão convidadas a participar de uma palestra no anfiteatro da instituição sobre obesidade gestacional, após serão explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, caso haja concordância, a parturiente deverá assinar o TCLE.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina,

**Endereço:** Paulo Malschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.

**Bairro:** Zona Industrial

**CEP:** 89.219-710

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-9235

**E-mail:** comitetic@univille.br



Continuação do Parecer: 801.028

que será desenvolvido com gestantes obesas em 2 grupos, um grupo de estudo que utilizará cloridrato de metformina e outro de controle que receberá acompanhamento padrão.

As gestantes receberão acompanhamento pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo ministério da saúde. O rastreamento será realizado entre 24-28 semanas com teste oral de tolerância a glicose (TOTG) 75g, e será realizado novo rastreamento após 32 semanas no caso de suspeita de macrosomia fetal (circunferência abdominal fetal > percentil 90). Todas as gestantes receberam orientação de dieta e atividade física. No grupo de estudo a metformina será utilizada na dose de 500mg no café e jantar. No caso de diagnóstico de DMG a metformina não será descontinuada. A metformina será disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Serão realizadas as dosagens do perfil lipídico das gestantes, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG), ao longo das 24- 28 semanas de gestação durante o acompanhamento do pré-natal, para verificar possíveis alterações metabólicas e a influência do cloridrato de metformina no perfil lipídico das gestantes. Os exames laboratoriais serão realizados no Laboratório Gimenez Ltda, que possui uma unidade dentro da MDV. Estes exames fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas.

#### Objetivo da Pesquisa:

**PRIMÁRIO:** Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na redução da incidência da DMG em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville/SC.

**SECUNDÁRIOS:** Avaliar a incidência de DMG em gestantes obesas; Avaliar a incidência de DMG em gestantes obesas que utilizaram a metformina; Avaliar se o cloridrato de metformina, administrada em gestantes reduz a incidência da DMG durante a gestação; Avaliar alterações no perfil lipídico das gestantes obesas devido à utilização do cloridrato de metformina; Avaliar o ganho de peso ao longo da gestação; Avaliar o resultado neonatal; Avaliar os efeitos colaterais da metformina;

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como benefícios as gestantes receberão orientações durante os períodos de gestação devido a obesidade e receberão orientação sobre uma alimentação saudável e estilos de vida saudável. As informações adquiridas serão úteis para fornecer a esta gestante o conhecimento necessário para a elaboração de medidas preventivas de forma a evitar o desenvolvimento da obesidade tanto para a mãe como para o bebê.

Os benefícios esperados consistem na obtenção de dados sobre a influência do estado nutricional

Endereço: Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetic@univille.br



Continuação do Parecer: 801.028

nas complicações maternas e perinatais. Estes dados poderão informar aos profissionais os riscos da obesidade quando associada à gestação.

A possibilidade de riscos desta pesquisa é mínima, porém o pesquisador esclarece que, caso a gestante sinta algum desconforto durante a utilização do cloridrato de metformina ela será orientada a procurar o serviço da maternidade onde será atendida e receberá orientações médicas e a medicação será suspensa.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador apresenta uma fundamentação teórica que versa sobre Obesidade, Obesidade Gestacional e Desfechos Obstétricos, Cloridrato de Metformina e Diabetes Mellitus Gestacional.

Destaca que, com os resultados esperados com essa pesquisa, encontrar a prevalência de 35% de DMG sem o uso da droga; identificar eficácia da metformina em gestantes obesas seja na redução de 50% dos casos de DMG.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador esclarece que serão selecionadas gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde com IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, com rastreamento para diabetes mellitus gestacional (DMG) no início da gestação negativa, idade gestacional inferior a 20 semanas, sem patologia que interfira no metabolismo da glicose, sem hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco. Serão excluídas as perdas de seguimento, intolerância a droga, desejo da gestante e presença de risco para o conceito.

Serão excluídos da pesquisa as gestantes que não desejarem participar ou que não contemplarem os critérios de inclusão.

O cronograma sinaliza o início em após a aprovação por este Comitê.

Orçamento está descrito e sinaliza que as despesas serão custeadas pelo doutorando

O pesquisador informa que a guarda e posse dos documentos relativos a presente pesquisa ficarão sob sua responsabilidade durante o prazo de 5 anos. Ficarão protegidos e preservados dentro de princípios éticos e de sigilo a eles cabíveis e após este período serão incinerados.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresenta-se na forma de convite e está adequado para os propósitos da pesquisa.

Endereço: Paulo Malschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetic@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO  
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 801.028

**Recomendações:**

Não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foi encontrado conflito de interesse que impeça a realização da pesquisa.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

JOINVILLE, 23 de Setembro de 2014

---

Assinado por:  
Eleide Abril Gordon Findlay  
(Coordenador)

Endereço: Paulo Malschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: [comitetica@univille.br](mailto:comitetica@univille.br)

ANEXO B - Termo de aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital  
Regional Hans Dieter Schmidt/Sesc/SC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** USO DA METFORMINA PARA PREVENÇÃO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

**Pesquisador:** Willian Barbosa Sales

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34863514.1.3001.5363

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 851.385

**Data da Relatoria:** 27/10/2014

**Apresentação do Projeto:**

Projeto vinculado ao programa de Doutorado em Saúde e Meio Ambiente, aprovado pelo comitê de ética da UNIVILLE, apresentando termo de exequibilidade autorizado pela Maternidade Darcy Vargas e assinada pelo diretor da instituição Fernando Marques Pereira. O presente projeto trata-se de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina em gestante obesas para observar a prevenção de diabete gestacional.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a ação farmacológica da metformina na prevenção da diabete gestacional em gestantes obesas

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O benefício será a confirmação da prevenção da diabete gestacional em gestantes previamente obesas que apresentam alto risco de desenvolver a doença.

A possibilidade de riscos é mínima, porém o pesquisador esclarece que caso a paciente tenha algum sintoma a mesma será orientada a procurar o serviço da maternidade onde será atendida e caso seja necessário a medicação será suspensa

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto com vasta fundamentação teórica abordando o uso da metformina na gravidez.

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 851.985

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**  
apresenta todos os termos de apresentação obrigatória

**Recomendações:**

Não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foi encontrado conflito de interesse que impeça a realização da pesquisa

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do relator

JOINVILLE, 30 de Outubro de 2014

---

Assinado por:  
Jaqueline Barp  
(Coordenador)

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-680  
UF: SC Município: JOINVILLE  
Telefone: (47)3461-5560 Fax: (47)3461-5533 E-mail: cephrds@gmail.com

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “Uso da metformina para prevenção da diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas”, coordenada pelo “Drº Jean Carl Silva”. Este projeto de pesquisa se justifica mediante as novas evidências sobre a segurança e eficácia da metformina e seu uso em pacientes obesas que podem vir a desenvolver a diabetes mellitus gestacional.

**OBJETIVOS DO ESTUDO:** Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na redução da incidência da diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas e os desfechos maternos – fetais.

**PROCEDIMENTOS COM OS VOLUNTÁRIOS:** Você será avaliada pelo Médico Ginecologista que solicitará exames de sangue (teste oral de tolerância a glicose, teste de glicemia, dosagem de insulina, hemograma e perfil lipídico). Após a realização dos exames você será orientada pelo médico a tomar a medicação de cloridrato de metformina prescrita por ele durante 1 mês sem interrupção. No final de 1 mês você repetirá sob prescrição médica todos os exames já citados para verificar possíveis alterações metabólicas.

**POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:** A possibilidade de riscos desta pesquisa é mínima, porém caso você sinta algum desconforto durante a utilização do cloridrato de metformina, você deverá procurar o serviço de atendimento ambulatorial da Maternidade Darcy Vargas onde será atendida e receberá orientações médicas. No entanto, serão tomados cuidados específicos para assegurar estas condições. A pesquisa será conduzida de acordo com as regulamentações da Resolução 466/12 e o pesquisador garantirá que todos os profissionais envolvidos no estudo tenham o conhecimento das informações contidas no protocolo.

**BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES:** Sua participação neste estudo visa avaliar a influência da obesidade nas complicações maternas e perinatais. Estes dados poderão informar aos profissionais os riscos da obesidade quando associada à gestação. Além disso, os resultados poderão servir de referência para novos estudos sobre obesidade no período gestacional e a utilização da metformina como forma preventiva ao desenvolvimento da diabetes mellitus gestacional durante a gestação. Você será acompanhada durante toda a gestação por uma equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, psicóloga).

**RESULTADOS DA PESQUISA:** Os resultados serão publicados na forma de artigos científicos e serão disponibilizados aos sujeitos e as instituições participantes por meio eletrônico.

**PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO:** A pesquisa terá início 1 Outubro de 2014 à 31 de Outubro de 2016. Você participará da pesquisa durante o seu período de gestação. Você poderá esclarecer todas as suas dúvidas antes, durante e após a realização da pesquisa com a equipe multiprofissional envolvida.

**GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE:** Os registros que possam lhe identificar serão mantidos em sigilo, sendo a divulgação da presente pesquisa, restrita ao dados

dela coletados, e conclusões, mantendo a privacidade, ética e sigilo quando a identidade dos participantes.

**TRATAMENTO, ASSISTÊNCIA E ACOMPANHAMENTO:** Você tem o direito de retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer tempo sem penalidades e não remuneração pela participação, no entanto você terá a garantia sem qualquer prejuízo de continuar com seu tratamento, assistência e acompanhamento.

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:** Doutor Jean Carl Silva, Doutorando Willian Sales (47) 3461 5700 contato horário comercial.

**ATENÇÃO:** A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVILLE. Endereço – Rua Paulo Malschitzki, 10 - Bairro Zona Industrial - Campus Universitário – CEP 89219-710 Joinville – SC ou pelo telefone (47) 3461-9235.

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o estudo recebendo explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidida a participar do Estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento. Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente. Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter participando deste Estudo.

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG n.º \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário nesta pesquisa, de responsabilidade do Doutor Jean Carl Silva e do Doutorando Willian Sales.

Joinville, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

CONTROLE INTERNO:	N.º do Voluntário
-------------------	-------------------

## APÊNDICE B - Formulário de coleta de dados

Pesquisa Clínica “Uso da metformina para prevenção do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas” DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE – Prof. Dr. Jean Carl Silva / Doutorando Willian B. Sales – UNIVILLE

### FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE DADOS

Controle ( ) Metformina ( )      Data entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      Código: \_\_\_

<b>DADOS PESSOAIS</b>	
1. Nome e CPF:	
2. Endereço:	
3. Data de nascimento:	Idade:
4. Estado civil: ( ) casada/União consensual ( ) solteira ( ) viúva ( ) separada/divorciada/desquitada ( ) outro	
5. Ocupação:	
6. Escolaridade (Considerar a última série que completou). ( ) Ensino superior completo      ( ) Ensino superior incompleto ( ) Ensino médio completo      ( ) Ensino médio incompleto ( ) Ensino fundamental completo      ( ) Ensino fundamental incompleto	
7. Etnia: branco ( ) preto ( ) parto ( ) caboclo ( ) indígena ( )	
<b>DADOS GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS</b>	
1. IMC:	
2. Idade Gestacional:	
3. Alergia a metformina ou intolerância a droga: ( ) sim ( ) não	
4. Número de gestações (incluindo atual):	
5. Idade que teve o primeiro filho (anos):	
6. Paridade/ Intervalo interpartal (em meses, do último parto):	
7. Aborto:	
8. Via de parto atual: ( ) normal ( ) cesariano	
9. Uso de medicamentos durante a gestação:	

10: Doença hepática: sim ( ) não ( ) Doença renal: sim( ) não ( ) Doença gastrointestinal sim( ) não ( )	
11. Já teve diagnóstico de DIABETES MELLITUS GESTACIONAL / OU DIABETES ( ) sim ( ) não	
<b>DIAGNÓSTICO DE OVÁRIO POLICÍSTICO</b> (Critérios de Rotterdam): ( ) Ultrassom ginecológico ( ) hiperandrogenismo/testosterona ( ) sem ovulação ( ) sem diagnóstico	
<b>EXAMES LABORATORIAIS CHEGADA:</b>	
IG:	Glicemia jejum:
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	
<b>EXAMES LABORATORIAIS 24/28 SEMANAS:</b>	
IG:	TTOG::
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	
<b>EXAMES LABORATORIAIS 32/35 SEMANAS:</b>	
IG:	TTOG:
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	
<b>DADOS DO RECÉM-NASCIDO:</b>	
1. Sexo: ( ) masculino ( ) feminino	
2. Peso (g)	
3. Estado nutricional: ( ) AIG ( ) GIG ( ) PIG	

4. Comprimento (cm):
5. Circunferência craniana (cm):
6. Circunferência torácica (cm):
7. Apgar (1º min):
8. Apgar (5º min):
9. Óbito: ( ) sim ( ) não
10. Necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI): ( ) sim ( ) não
10.1 Motivo da internação em UTI:
11: Índice ponderal (peso X altura <sup>3</sup> ):

APÊNDICE C - Artigo: Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto: uma revisão sistemática

## ARTIGO

SILVA, J. C.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; WILEMAN, I.; K. M.; SILVA, M. R.; SALES, W. B. Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto : uma revisão sistemática. **FEMINA**, v. 42, n. 3, p. 135-140, 2014.

Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/269992825\\_Obesidade\\_materna\\_e\\_suas\\_consequencias\\_na\\_gestacao\\_e\\_no\\_parto\\_uma\\_revisao\\_sistemica](https://www.researchgate.net/publication/269992825_Obesidade_materna_e_suas_consequencias_na_gestacao_e_no_parto_uma_revisao_sistemica). Acesso em: 25 nov. 2017

QR Code:



APÊNDICE D - Artigo: Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional

## ARTIGO

SALES, W. B.; SILVA, M. R.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; SILVA, J. C.; BERTINI, A. M. A. Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira Pesquisa Saúde**, v. 17, n. 3, p. 133-140, 2015.

Disponível em:

<http://periodicos.ufes.br/RBPS/article/view/14510>. Acesso em: 25 nov. 2017

QR Code:



APÊNDICE E - Artigo: Identificar a influência da obesidade nos desfechos obstétricos

## ARTIGO

DO NASCIMENTO, I. B.; SALES, W. B.; SCHNEIDER, L.; CIPRIANO, J.; MOREIRA, A. B. D. C.; SILVA, J. C. Identificar a influência da obesidade nos desfechos obstétricos. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 46, n. 2, p. 97-107, 2017.

Disponível em:

<http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/273/159>. Acesso em: 25 nov. 2017

QR Code:



APÊNDICE F - Artigo: Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática

## ARTIGO

DO NASCIMENTO, I. B.; SALES, W. B.; FLEIG, R.; DA SILVA, G. D.; SILVA, J. C. Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 16, n. 2, p. 93-111, 2016.

Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292016000200093&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292016000200093&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 25 nov. 2017

QR Code:

