

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA PARA A REDUÇÃO DOS DESFECHOS  
OBSTÉTRICOS VIA DE PARTO CESARIANA E RECÉM-NASCIDOS GRANDES PARA A  
IDADE GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

IRAMAR BAPTISTELLA DO NASCIMENTO  
PROFESSOR DR. JEAN CARL SILVA  
Tese de Doutorado

Joinville - SC  
2018

IRAMAR BAPTISTELLA DO NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA PARA A REDUÇÃO DOS DESFECHOS  
OBSTÉTRICOS VIA DE PARTO CESARIANA E RECÉM-NASCIDOS GRANDES  
PARA A IDADE GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação – Saúde e Meio Ambiente – da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde e Meio Ambiente. Orientador: Professor Doutor Jean Carl Silva.

Joinville - SC

2018

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

N244a	<p>Nascimento, Iramar Baptistella do</p> <p>Avaliação do uso da metformina para a redução dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes obesas/ Iramar Baptistella do Nascimento; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2018.</p> <p>114 p.: il. ; 30 cm</p> <p>Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)</p> <p>1. Obesidade. 2. Mulheres grávidas. 3. Metformina. 4. Recém-Nascidos. 5. Cesariana I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 612.63</p>
-------	--

Elaborada por Christiane de Viveiros Cardozo – CRB-14/778

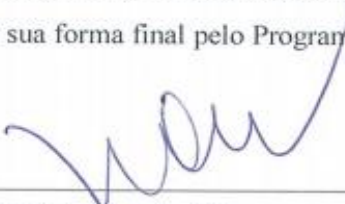
## Termo de Aprovação

**“Uso da Metformina para Prevenção dos Desfechos Via de Parto Cesariana e Recém-Nascidos grandes para Idade Gestacional em Gestantes Obesas”**

por

Iramar Baptistella do Nascimento

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:



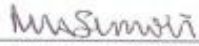
---

Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)



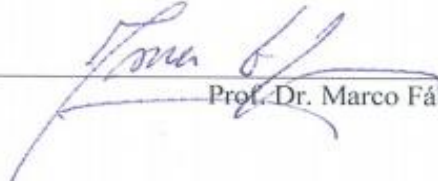
---

Profa. Dra. Jaqueline Barp  
(Hospital Regional Hans Dieter Schmidt)



---

Profa. Dra. Mona Adalgisa Simões  
(Clínica Corkids)



---

Prof. Dr. Marco Fábio Mastroeni  
(UNIVILLE)

Joinville, 26 de setembro de 2018

A **Raquel Fleig**, minha esposa, e **Gabriel Fleig do Nascimento**, meu filho, que sempre lutaram pela minha realização profissional com muito amor, agradeço toda compreensão e carinho.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor **Jean Carl Silva**, que acreditou na minha dedicação e no meu trabalho, agradeço toda a aprendizagem que me concedeu.

Ao **Grupo de Pesquisa Saúde e Doença** agradeço todo empenho nas coletas e nos estudos científicos que publicamos juntos.

Agradeço especialmente ao acadêmico de Medicina, “**Matheus Leite Ramos de Souza**”, que esteve presente em etapas decisivas desta pesquisa, demonstrando, assim e desde já, ser um grande médico e pesquisador.

Ao meu irmão **Reimar Baptistella Nascimento**, minha **cunhada** e meu sobrinho **Yuri**, pela força positiva e exemplo de profissionais.

Aos **gestores** da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC/CEPLAN) agradeço o incentivo à pesquisa e o apoio financeiro que obtive durante todas as etapas do doutorado.

Aos servidores e **equipe multidisciplinar** da Maternidade Darcy Vargas (MDV), agradeço a compreensão e a colaboração.

A todos os **servidores e médicos** que estiveram presentes durante este projeto agradeço a colaboração e a paciência. Nada conseguiríamos sem a ajuda dos senhores.

Aos Professores, Dr. **Marco Fabio Mastroeni**, Dra. **Jaqueline Barp**, Dra. **Daniela Delwing de Lima** e Dra. **Mona Adalgisa Simões** agradeço a valorosa e enriquecedora contribuição neste estudo.

À **Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente** agradeço a total compreensão e presteza nas resoluções burocráticas.

Aos meus colegas da **Unicruz**, pelo carinho e compartilhamento de conhecimentos durante o bacharelado.

Agradeço à Dra. **Ana Paula Testa Pezzin** as orientações sobre metodologia que se somaram às orientações do orientador

Agradeço ao meu tio **Carlos Jaime Buss** por todo o incentivo, força e conhecimento tácito.

Enfim, agradeço a Deus por ter me permitido conhecer a família Fleig e a família Buss, uma vez que obtive grande carinho, incentivo e amor para alcançar meus objetivos na vida. Em especial meu sogro **Roque Fleig** e minha sogra **Maria Conceição Buss**.

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade é atualmente um problema mundial. Na gravidez, tem sido associado ao desenvolvimento de intercorrências materno-fetais. **Objetivo:** Avaliar o uso da metformina em gestantes obesas na redução da via de parto cesariana e nos desfechos de recém-nascidos grandes para idade gestacional. **Método:** Ensaio clínico randomizado com mulheres grávidas obesas, divididas em 2 grupos: grupo de estudo que utilizou metformina durante o acompanhamento pré-natal e grupo controle que seguiu rotina de pré-natal. As gestantes entraram no estudo com idade gestacional menor ou igual a 20 semanas e foram acompanhadas durante todo o pré-natal recebendo orientação de dieta e atividade física ambos os grupos. Calculou-se a redução absoluta de risco e o número necessário a tratar em um intervalo de confiança (IC) de 95% para os desfechos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para a idade gestacional. **Resultados:** Foram avaliadas 357 mães grávidas. No grupo metformina (n=171) e no grupo controle (n=186). Sobre as características gerais das mães, apontou valores significativos para as variáveis índice de massa corporal gestacional ( $p < 0,01$ ). Nos resultados preventivos primários, no grupo metformina 68 (39,8%) realizaram cesariana, no grupo controle 117 (62,9%) tiveram a intercorrência ( $p < 0,01$ ). Houve redução no risco absoluto de 23,1 vezes (IC 95%: 13,0– 33,4) na cesariana com número necessário para tratar de 4,34 (IC 95%: 3,0 – 7,7) e, para recém-nascidos grandes para idade gestacional não demonstrou valores significativos ( $p > 0,01$ ). **Conclusão:** Houve uma redução de 23,1 % no risco absoluto de via de parto cesariana com a utilização da metformina na população estudada, com a necessidade de tratar 4,34 gestantes para evitar um desfecho, e não identificou relevância estatística para redução de recém-nascidos grandes para idade gestacional, mas apresentou um percentual de 2,6% de aumento de risco absoluto ao nascer com o uso da metformina não sendo significativo.

**Descritores:** Metformina, Gravidez, Obesidade, Cesariana, Recém-nascido.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is currently a worldwide problem. In pregnancy, it has been associated with the development of maternal-fetal interferences. **Objective:** Evaluate the use of metformin for reduction of cesarean delivery and for the outcomes of large-for-gestational-age (LGA) newborns in obese pregnant women. **Methods:** Randomized clinical trial with obese pregnant women, divided into 2 groups: a metformin group and a control group followed up by a prenatal routine. Pregnant women entered the study with gestational age less than or equal to 20 weeks, and were monitored throughout the prenatal period. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0, was used. For outcomes of delivery way and LGA newborns, the absolute risk reduction (ARR) and the number needed to treat (NNT), with a 95% confidence interval (CI), were calculated. **Results:** 357 pregnant women were evaluated. In the metformin group (n = 171) and in the control group (n = 186). Regarding the general characteristics of the mothers, only significant values were recorded for the variables gestational BMI (p <0.01), considered in the calculation of odds ratio. In the primary prophylactic results, in the metformin group 68 (39.8%) underwent cesarean section, in the control group 117 (62.9%) presented intercurrent (p <0.01). There was a reduction in the absolute risk of 23.1 times (95% CI: 13.0 - 33.4) with number needed to treat of 4.34 (95% CI: 3.0 - 7.7). **Conclusion:** There was a 23.1% reduction in the absolute risk of cesarean delivery with the use of metformin in the studied population, with the need to treat 4.34 pregnant women to avoid an outcome, and did not identify statistical relevance for the reduction of large newborns to gestational age, but presented a 2.6% absolute risk increase at birth with the use of metformin not being significant.

**Keywords:** Metformin, Pregnancy, Obesity, Caesarean section, Newborn



## LISTA DE SIGLAS

ACC	Acetil CoA Carboxilase
ACSM	Colégio americano de medicina do esporte
AIG	Adequado para idade gestacional
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	Proteína cinase ativada por adenosina 5` monofosfato
Apgar	Parâmetros para avaliar as condições do recém-nascido
ATP	Trifosfato de adenosina
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CNMs	Morbidades neonatais compostas
CREB	Proteína de ligação a CRE
CRE	Proteína CRE-recombinase
CRM	Conselho regional de medicina
CT	Colesterol total
CV	Doença cardiovascular
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DP	Desvio padrão
Fox A2	Proteína codificada 2
GIG	Grande para idade gestacional
HG	Hipertensão gestacional
HOMA-IR	Cálculo de índice que ajuda a determinar o grau de resistência à insulina
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCR	Macrossômico
MG	Massa gorda

MATE1	Proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1
MATE2	Proteína e extrusão de fármacos e toxinas 2
MDV	Maternidade Darcy Vargas
MO25 $\alpha$	Proteína de rato 25 alfa
MTF	Metformina
NNT	Número necessário a tratar
OCT1	Transportador de cátions orgânicos 1
OCT2	Transportador de cátions orgânicos 2
OCT3	Transportador de cátions orgânicos 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Parto cesariana
PE	Pré-eclâmpsia
PEPCK	Carboxoquinase de fosfoenolpiruvato
PIG	Pequeno para idade gestacional
PMAT	Transportador de monoamina da membrana plasmática
RBEC	Registro brasileiro de ensaios clínicos
RN	Recém-nascido
RRA	Redução de risco absoluto
RR	Risco relativo
SC	Santa Catarina
SHP; NR0B2	Pequeno receptor heterodímero do órfão nuclear
SOP	Síndrome do ovário policístico
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TORC2	Transdutor da proteína CREB reguladora 2
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
UNIVILLE	Universidade da região de Joinville
UTI	Unidade de terapia intensiva
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Relação da obesidade com outras doenças .....	21
Figura 2. Estrutura química do cloridrato de metformina .....	33
Figura 3. Mecanismo farmacocinético de absorção da metformina nos sistemas: intestinal, hepático e renal .....	36
Figura 4. Mecanismo farmacocinético da metformina (hepática - hepatócito) .....	37

## **LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO**

Figura 1. Fluxograma dos participantes da pesquisa no estudo .....	61
--	----

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1. Características gerais das gestantes obesas com $\leq 20$ semanas de gestação e desfechos obstétricos, frequência absoluta (n) e relativa (%) e média e desvio padrão (DP), Joinville, SC, Brasil, 2017 .....	62
Tabela 2. Desfechos neonatais desfavoráveis, frequência absoluta (n) e relativa (%), Joinville, SC, Brasil, 2017 .....	63
Tabela 3. Metformina na prevenção de via de parto cesariana, frequência absoluta (n) e relativa (%), redução de risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar (NNT), Joinville, SC, Brasil, 2017 .....	63
Tabela 4. Metformina na prevenção do nascimento de recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG), frequência absoluta (n) e relativa (%), redução de risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar (NNT), Joinville, SC, Brasil, 2017.....	64

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>1 OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
1.1 OBJETIVO GERAL.....	18
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1 OBESIDADE.....	19
2.2 OBESIDADES GESTACIONAL.....	22
2.3 OBESIDADE NA GESTAÇÃO E DESFECHOS OBSTÉTRICOS.....	25
<b>2.3.1 Obesidade gestacional e cesariana</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3.2 Obesidade gestacional e desfechos neonatais</b> .....	<b>28</b>
2.4 METFORMINA .....	33
2.5 INTERDISCIPLINARIDADE ENTRE SAÚDE, MEIO AMBIENTE E DOENÇA..	39
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
3.1 DELINEAMENTO .....	43
3.2 PERÍODO E LOCAL DE CONDUÇÃO DO ESTUDO.....	43
3.3 SUJEITOS DO ESTUDO.....	44
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS GESTANTES .....	46
3.5 ACOMPANHAMENTO.....	46
3.6 RANDOMIZAÇÃO .....	49
3.7 AMOSTRA.....	49
3.8 COLETA DE DADOS.....	49
3.9 PROCEDIMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	50
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	51
3.11 RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	51
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO</b> .....	<b>52</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>71</b>
<b>ANEXO A – Termo de consentimento do comitê de ética em pesquisa da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE</b> .....	<b>90</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE</b> .....	<b>94</b>
<b>APÊNDICE B – Formulário de coleta de dados</b> .....	<b>97</b>

<b>APÊNDICE C – Formulário de orientação médica.....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE D – Cartão de registro da Maternidade Darcy Vargas com o carimbo vermelho indicando obesidade gestacional referente a pesquisa com o uso do Fármaco (cloridrato de metformina) .....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE E – Artigo: Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática.....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE F – Artigo: Dislipidemia e obesidade materna: prematuridade e prognóstico neonatal .....</b>	<b>107</b>
<b>APÊNDICE G – Artigo: Efetividade da metformina na prevenção do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas .....</b>	<b>109</b>
<b>APÊNDICE H – Artigo: Associação entre ganho de peso gestacional, classificação de peso ao nascer e tipo de tratamento em mães diabéticas .....</b>	<b>111</b>
<b>APÊNDICE I – Artigo: Avaliação dos resultados de pré-eclâmpsia após utilização da metformina durante a gestação: revisão sistemática e metanálise.....</b>	<b>113</b>

## INTRODUÇÃO

A obesidade da população mundial vem aumentando progressivamente. Em 2014, estimou-se que 42 milhões de crianças com menos de cinco anos estavam com excesso de peso (WHO, 2014). No Brasil, este tornou-se um problema a ser enfrentado, porque, segundo o Ministério da Saúde, 15,8% da população brasileira sofre de obesidade e, neste universo, 45% são mulheres e 52% são homens, independente de fatores como idade ou classe social (BRASIL, 2012a).

Nos últimos anos, o perfil nutricional de grande parte da população brasileira vem sofrendo mudanças importantes, e permitiu identificar, ao longo dos tempos, uma redução da desnutrição populacional (BENÍCIO; MARTINS; VENÂNCIO et al., 2013). Por outro lado, ocorreu um aumento gradativo do sobrepeso e da obesidade, fator que tem despertado a atenção da saúde pública no Brasil (ENES; SLATER, 2010; CASTAÑO et al., 2013).

O impacto negativo sobre as associações entre a obesidade e as possíveis patologias provenientes dessa alteração já é conhecido na literatura científica, dentre outros, os distúrbios endócrinos, metabólicos, hipertensão arterial sistêmica, osteoartrite e certos tipos de câncer (CORREIA et al., 2011). Existem fatores sociais e comportamentais que favorecem a prevalência da obesidade, como as mudanças no estilo de vida em função da industrialização, urbanização, redução das atividades físicas e maus hábitos alimentares (VITOLLO, 2003; LEVY; CLARO; MONTEIRO, 2010; VITOLLO; BUENO; GAMA, 2011).

Nas condições inerentes à gestação, as causas da obesidade são multifatoriais, o que dificulta a realização de métodos apurados de tratamentos para adequar as gestantes com sobrepeso e obesidade aos parâmetros de peso considerados ideais durante a gravidez (MAFFEIS; MORANDI, 2017). Os problemas vinculados ao aumento de peso inadequado na gestação são enfrentados entre 25 a 30% das gestantes no país, conforme levantamento realizado nas principais capitais do Brasil (PAIVA et al., 2012).

Portanto, a falta de controle de sobrepeso, da obesidade prévia à gravidez e durante a gestação necessitam, no Brasil, meios mais eficientes para conduzir o ganho de peso correto e evitar possíveis intercorrências (NUCCI et al., 2001; ROSS; DESAI, 2013; MASTROENI et al., 2017). Dentre outras, a gestante obesa apresenta maior probabilidade de desenvolver alterações anormais lipídicas, glicêmicas e hi-

pertensão (ABENHAIM et al., 2007; SILVA et al., 2009; CHEN et al., 2010; SILVA et al., 2014; ROMERO et al., 2017). O número elevado de cesarianas em gestantes obesas é outro fator relevante, porque as grávidas com excesso de peso que realizam parto cesária apresentam maiores chances de problemas respiratórios, infecções no pós-parto e morte materna (VOYAGIS et al., 1998; COOPER; MCCLURE, 2005; MASCARELLO; HORTA; SILVEIRA, 2017).

Para os neonatos, as complicações provenientes da obesidade materna são: os recém-nascidos (RN) grandes para idade gestacional (GIG), macrossomia, distócia de ombro no bebê, Apgar baixo, prematuridade, unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal (ANDREASEN; ANDERSEN; SCHANTZ, 2004; CHEN et al., 2010; KOMINIAREK et al., 2010; ALIYU et al., 2010; ADAMO et al., 2013; SILVA et al., 2014).

São incontestáveis as intercorrências causadas pela obesidade durante a gestação e, concomitantemente, as contingências nos desfechos obstétricos que compreendem as decisões ou resoluções quase que imediatas nas complicações agudas da gravidez, que colocam em risco tanto a vida da mãe quanto a do feto (ANDREASEN; ANDERSEN; SCHANTZ, 2004; JARVIE; RAMSEY, 2010). Logo, a mãe e o RN têm maiores chances de riscos quando as gestantes apresentam um peso excessivo na gravidez (PARAMSOTHY et al., 2009; JARVIE; RAMSEY, 2010; GREEN; SHAKER, 2011; ADAMO et al., 2013).

Desta forma, os resultados que relacionaram a obesidade das gestantes com via de parto cesária e RN GIG não apresentaram valores benéficos nas publicações científicas (PATHI; ESEN; HILDRETH, 2006; ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013).

Os principais e mais recomendados métodos terapêuticos a estas intercorrências e consequências que se encontram nos artigos científicos são os programas de atividade física e reeducação alimentar (DOMINGUES; BARROS, 2007; KAMPMANN et al., 2015). Porém, estudos apontam que o comportamento das gestantes obesas frente aos programas alimentares e prescrições de atividade física, sem uma maior conscientização, monitoramento ou supervisão, reduzem as probabilidades de diminuir ou controlar o excesso de peso na gestação (KINNUNEN et al., 2007; ASBEE et al., 2009). Os programas com caminhadas controladas pelos profissionais específicos junto ao controle nutricional apresentou um melhor controle sobre o ganho de peso das gestantes, visto que grande parte dos problemas provin-



dos da obesidade são reduzidos com as mudanças no estilo de vida da gestante obesa e na educação alimentar (MOTTOLA et al., 2010).

Determinados fármacos em conjunto a terapêuticas físicas e nutricionais podem ser coadjuvantes nas intercorrências já mencionadas, como o antidiabético oral cloridrato de metformina. O fármaco apresentou resultados satisfatórios na gestante diabética melhorando anormalidades glicêmicas, níveis pressóricos e taxas de pré-eclâmpsia (PE) (KIM et al., 2008; FERREIRA et al., 2009; ROMERO et al., 2017). O tratamento com a metformina adicionada às mudanças no estilo de vida da mulher grávida sugere ser uma terapêutica preventiva no controle da obesidade e intercorrências materno-fetais (KIM et al., 2008; FERREIRA et al., 2009; AL-QALLAF, 2016; FATTAH, 2016; ENGEN et al., 2018). Portanto, este estudo tem por objetivo avaliar o uso da metformina para redução dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e RN GIG em gestantes obesas.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso da metformina na redução dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e RN GIG em gestantes obesas de uma maternidade pública de Joinville, Santa Catarina.

### 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o uso da metformina na redução do desfecho via de parto cesariana nas gestantes obesas que administraram o fármaco comparando com as do grupo controle através de variáveis qualitativas (números absolutos e relativos).
- Verificar o uso da metformina na redução do desfecho de RN GIG nas gestantes obesas que administraram o fármaco comparando com as do grupo controle através de variáveis qualitativas (números absolutos e relativos).
- Analisar a redução da via de parto cesariana em gestantes obesas que fizeram uso da metformina durante a gestação através dos parâmetros estatísticos sobre redução de risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar (NNT).
- Analisar a redução de RN GIG em gestantes obesas que fizeram uso da metformina durante a gestação através dos parâmetros estatísticos sobre redução de risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar (NNT).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 OBESIDADE

A obesidade tornou-se um problema grave e comum a ser enfrentado no cenário mundial (WHO, 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS) categoriza o índice de massa corporal (IMC) da seguinte maneira: baixo peso ( $<18,5 \text{ Kg/m}^2$ ), normal ( $18,5\text{--}24,9 \text{ Kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25,0\text{--}29,9 \text{ Kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30,0 \text{ Kg/m}^2$ ) (WHO, 2000). A obesidade populacional aumentou gradativamente tanto em países desenvolvidos quanto em países subdesenvolvidos (YU et al., 2013; WRIGHT et al., 2015). A prevalência de sobrepeso e obesidade se desenvolveu em diferentes países de forma acelerada desde 1980 até 2008, principalmente em Bangladesh, Madagascar, Tonga e Nauru (STEVENS et al., 2012). No Brasil, a obesidade vem despertando preocupações em todas as áreas da saúde devido às possibilidades de se desenvolver diferentes doenças como a hipertensão arterial, dislipidemia e câncer (BRASIL, 2010; BRASIL, 2012a).

O crescente aumento da obesidade tem como principal causa o estilo de vida sedentário da população e da difícil disponibilidade de uma alimentação saudável, especialmente nas grandes cidades que apresentam maiores facilidades de acesso a provimentos alimentícios processados com alto valor calórico, também conhecidos como “*fast-foods*” (KANE; KUMAR, 2005). Entre os elementos que impulsionam a obesidade estão as severas modificações nas indústrias alimentícias, que, por sua vez, possibilitam a elaboração de alimentos com alto teor calórico, ou seja, são alternativas mais práticas e de menor custo a sua produção (SWINBURN et al., 2011; JAMES et al., 2017). A prevalência da obesidade em diferentes populações é influenciada pela disponibilidade de produtos alimentícios para o consumo e dos fatores ambientais característicos de determinadas regiões (HALLAM et al., 2016; SINHA, 2017).

Sobre os riscos procedentes da obesidade apresentam-se o diabetes, hipertensão, osteoartrite e muitas outras doenças, como as afecções gastrointestinais, endócrinas, metabólicas, cardiovasculares, respiratórias, musculoesqueléticas, ginecológicas, geniturinárias, oftalmológicas, neurológicas e câncer (KANE; KUMAR, 2005; JUNG; CHOI, 2014).

Uma alternativa significativa para uma melhor interpretação sobre as alterações provocadas pela obesidade é a possibilidade de estudos com animais em laboratórios. Pesquisas em laboratórios revelaram associação entre resistência à insulina e níveis alterados de lipídios (MERTENS et al., 2003; OHNUKI et al., 2005; NARISHIMA et al., 2009). O tecido adiposo armazena o excedente energético derivado da ingestão de alimentos e ocasiona alterações metabólicas (OHNUKI et al., 2005; KANE; KUMAR, 2005; WAKI; TONTONOZ, 2007). Os efeitos adversos da obesidade são relacionados não somente com o peso corporal total, mas também com a distribuição da gordura armazenada no corpo do indivíduo (KANE; KUMAR, 2005).

O acúmulo de gordura nas vísceras, também conhecido como obesidade central, onde a gordura acumula-se no tronco e na cavidade abdominal está associado com riscos muito alto de várias doenças de origem metabólica como a hipertrigliceridemia e hipertensão arterial (KANE; KUMAR, 2005). As inflamações podem se desenvolver a partir da produção do tecido adiposo, como as adipocinas e seus marcadores inflamatórios associados a diferentes processos (NG et al., 2010; JUNG; CHOI, 2014).

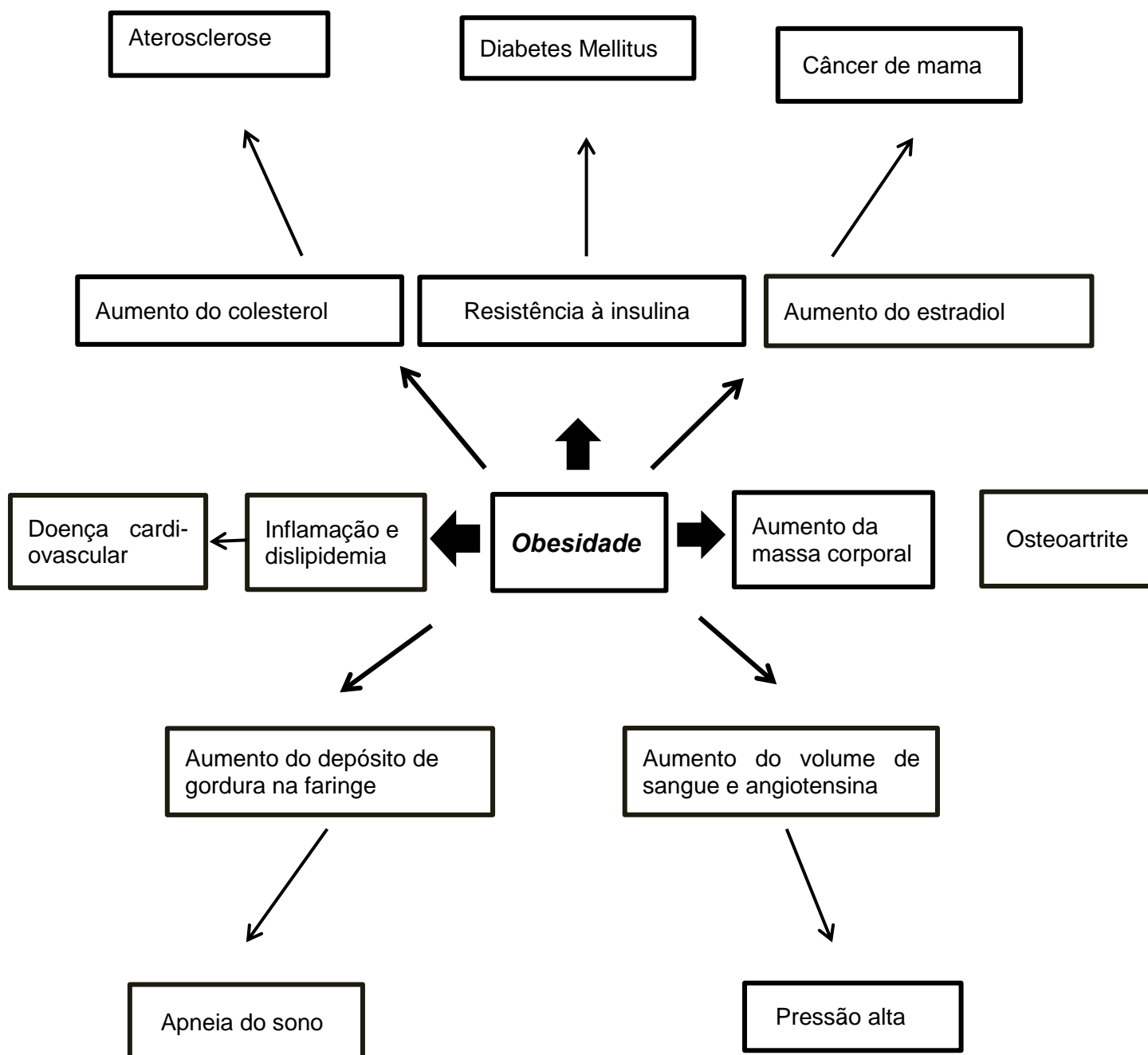
As causas da obesidade e de suas consequências estão associadas à falta de atividade física, maus hábitos alimentares e ganho de peso excessivo (VERNINI et al., 2016; HAJAGOS-TÓTH et al., 2017). As estratégias fundamentais para prevenir as complicações advindas da obesidade são as mudanças no comportamento, atividade física e acompanhamento nutricional, porém quando se tem por opção a utilização de drogas, elas devem ser administradas sob o acompanhamento médico e com certas precauções (KANE; KUMAR, 2005).

O controle da ingestão alimentar é um fenômeno voluntário, resultado de sensações conscientes misturadas com estados afetivos que levam à procura do alimento ou à sua rejeição (DOUGLAS, 2006). A sensação de fome é um conjunto de sensações despertadas pela verdadeira necessidade de se alimentar, que desencadeia a procura, a captação e a ingestão de alimentos e, a saciedade, é a sensação consciente da cessação da fome (DOUGLAS, 2006).

A origem da obesidade é muito complexa e seus mecanismos não estão totalmente elucidados perante os meios científicos, porém, a obesidade pode ser classificada como uma doença de desordem do balanço energético (KANE; KUMAR, 2005). A relação da obesidade com os fatores fisiopatológicos estão exemplificados

na figura 1, bem como a associação desta afecção com subsequentes alterações e desfechos patológicos.

Figura 1 - Relação da obesidade com outras doenças



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

## 2.2 OBESIDADES GESTACIONAL

Desde a década precedente até os anos atuais são perceptíveis no cenário mundial as preocupações dos pesquisadores e profissionais da saúde com o excesso de peso na gestação (NUCCI et al., 2001; HERRERA et al., 2006; BHATTACHARYA et al., 2007; CASTAÑO et al., 2013; YU et al., 2013; WHO, 2014; WRIGHT et al., 2015; MAFFEIS; MORANDI, 2017).

No Brasil esse problema é enfrentado entre 25 a 30% das gestações e a prevalência da obesidade vem aumentando nas mulheres em idade fértil (VITOLLO et al., 2011; PAIVA et al., 2012; SILVA et al., 2014). No entanto, os estudos sobre o impacto da obesidade na gestação a partir do ano 2000 apresentaram maiores desfechos metabólicos materno-fetais relacionados ao diabetes a peso do RN (ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013; SILVA et al., 2014). Principalmente se a obesidade estiver presente desde o início da gravidez (CASTAÑO et al., 2013).

No entanto, alterações fisiológicas ocorrem em todos os sistemas do organismo da mulher durante uma gestação normal, e esses ajustes fisiológicos tem início desde a primeira semana até o final da gravidez como um acontecimento considerado natural e necessário, quando em concentrações adequadas e, importantes para o crescimento e ganho de peso do feto (HENDLER et al., 2005). Durante a gestação, diferentes citocinas como as leptinas e as adiponectinas são secretadas tanto pela placenta quanto pelo tecido adiposo, sendo que estas proteínas atuam no controle da ingestão alimentar (HENDLER et al., 2005).

Portanto, é de fundamental importância as especificidades e particularidades a respeito destas mudanças na gestação (OLIVEIRA; DESSEN, 2012). As alterações da gravidez, até então necessárias, podem converter-se em problemas e riscos para mãe e seu feto, quando a mulher grávida encontra-se com o seu peso acima dos padrões adequados (HERRERA, 2002; HESLEHURST et al., 2008).

Quando os padrões de IMC estão fora da normalidade, sobrepeso ou obesidade, as alterações são mais expressivas com maiores concentrações de leptina, colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), triglicérides (TG) e glicemia de jejum, com a possibilidade de aumentar a pressão arterial, insulina e maior resistência à insulina (HOMA-IR) (CALLEGARI et al., 2014). Desta forma, as gestantes obesas devem ser esclarecidas sobre estes riscos na primeira consulta pré-natal, bem como a realização do

cálculo do IMC, solicitação de exames para averiguar a relação insulina/glicose e o lidograma (CALLEGARI et al., 2014).

Pesquisadores identificaram efeitos adversos e consequências de curto e longo prazo relacionadas com a obesidade na gravidez (CATALANO, 2006; GARCÍA-PATTERSON et al., 2012). Outros estudiosos em um estudo de coorte retrospectiva observaram em 52,3% das mulheres grávidas a relação existente entre hipertensão durante a gravidez com o IMC pré-gestacional aumentado (CRANE et al., 2009). A obesidade apresenta associação com o desequilíbrio lipídico da gestante e parece haver uma menor flexibilidade em termos de adaptações metabólicas frente às alterações fisiológicas necessárias durante a gravidez, ou seja, quando a gestante obesa é comparada com uma mulher grávida com o IMC dentro da normalidade (HERRERA et al., 2006; JOY et al., 2009; MEYER et al., 2013).

Sobre a primeira gravidez (primíparas), um estudo mostra a associação entre a obesidade, os riscos durante a gestação e o parto, necessitando uma atenção especial durante a gestação de primíparas obesas (BRIESE et al., 2011). Entre outros problemas, a prevalência da obesidade durante toda gestação pode levar a um aumento de custos por causa da permanência hospitalar (PATHI; ESEN; HILDRETH, 2006).

As consequências da obesidade na gestação estão relacionadas a riscos maternos como o *diabetes mellitus* gestacional (DMG), hemorragia, hemorragia pós-parto, infecção do trato urinário, síndromes hipertensivas e maior frequência de via de parto cesariana (MARTIN et al., 2000; HESLEHURST et al., 2008; CRANE et al., 2009; KERRIGAN; KINGDON, 2010; ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013; VERNINI et al., 2016; HAJAGOS-TÓTH et al., 2017). Em outros estudos, o ganho de peso excessivo na gravidez apresentou maiores riscos tanto para mãe quanto para o RN (ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013; SILVA et al., 2014).

Uma das consequências da obesidade na gestação está fortemente associada ao aumento anormal de glicose e subsequente desenvolvimento do DMG (VERNINI et al., 2016; HAJAGOS-TÓTH et al., 2017). As consequências do aumento anormal da glicose materna são adversas, tanto para mãe quanto para o seu bebê (AMARAL et al., 2015; KALRA, 2017). Pesquisa mostrou em seus resultados os desfechos obstétricos neonatais de RN GIG em gestantes diagnosticadas com DMG (SILVA et al., 2009). A resistência à insulina pode ser uma combinação de resultados associados à ingestão calórica, aumento da adiposidade, e dos efeitos hormo-

nais (ALFADHLI, 2015; KAMPMANN et al., 2015; AMARAL et al., 2015; KALRA, 2017). Aumentam-se as chances de risco para o diagnóstico de DMG nos grupos de mães grávidas com sobrepeso e nas gestantes categorizadas como obesas (SILVA et al., 2014).

Outros problemas advindos da obesidade materna são as doenças hipertensivas específicas da gestação (DHEG). Existe uma estreita relação entre obesidade, dislipidemia e alterações vasculares (ROMERO et al., 2017; SAMIENTO-PIÑA et al., 2017). Tanto a hipertensão gestacional (HG) quanto à PE apresentam relações com a obesidade gestacional (ABENHAIM et al., 2007; BARTON et al., 2015). Estudos revelam que a atenção deve ser dada à prevenção e ao controle da hipertensão durante o pré-natal (STULBACH et al., 2007; MOSTELLO et al., 2008). Desta forma, a sua incidência está fortemente relacionada ao IMC fora dos padrões adequados no decorrer da gravidez (ABENHAIM et al., 2007; BARTON et al., 2015; TRUONG et al., 2015; WRIGHT et al., 2015).

Para os neonatos de mães obesas as chances aumentam para macrosomia, alterações hipertensivas, dislipidemias, níveis de glicose aumentados, escore de Apgar baixo, maior possibilidade de internação de bebês na unidade de cuidados especiais (JARVIE et al., 2010; SILVA et al., 2014).

Dentre as diferentes causas que levam a obesidade na gravidez, como o sedentarismo, incorretos hábitos alimentares e educacionais, vale destacar as questões de políticas públicas relacionadas à saúde, que podem ser alternativas fundamentais para reverter estes percentuais elevados referentes ao aumento da obesidade na gravidez (CASTAÑO et al., 2013). Da mesma forma, há necessidade de estratégias contemporâneas e conscientização pelas equipes multidisciplinares que se estabelecem nos hospitais em todo mundo para com a mulher grávida obesa (MATAR et al., 2009). As dificuldades são evidentes, uma vez que grande parte das gestantes obesas apresentam uma maior vulnerabilidade e saúde mental prejudicada, com humor deprimido, e menor comprometimento com as prescrições da equipe multidisciplinar hospitalar (HARRISON; LOMBARD; TEEDE, 2014; WIT et al., 2015).

Na gestação, as intervenções relacionadas à dieta e exercício físico não tem demonstrado valores expressivos para redução das complicações em gestantes obesas, provavelmente pela dificuldade de adesão a um novo estilo de vida antes e durante a gravidez (HARRISON; LOMBARD; TEEDE, 2014; WIT et al., 2015). Portanto, a mudança no estilo de vida em mulheres na idade reprodutiva e na gestação



é uma demanda a ser conquistada pelos profissionais da saúde (POSTON et al., 2013; MA et al., 2016).

O período pós-parto para uma gestante obesa pode ser um momento crítico, porque mesmo as mulheres grávidas que obtiveram um ganho de peso adequado durante a gravidez, apresentam relações e/ou maiores chances de retenção ponderal no pós-parto podendo levá-las a obesidade (KAC, 2001)

Novos programas envolvendo atividade física e dieta são necessários para expressar melhores efeitos durante a gestação em mulheres obesas (POSTON et al., 2013; MA et al., 2016). Autores ainda refletem a necessidade de implantar novos manejos terapêuticos que ofereçam orientações práticas e claras sobre formas de agir, com sugestões inovadoras de avaliação e monitoramento contínuos pelos profissionais específicos das áreas da saúde (MATAR et al., 2009; GUNATILAKE; PERLOW, 2011; MA et al., 2016).

### 2.3 OBESIDADE NA GESTAÇÃO E DESFECHOS OBSTÉTRICOS

A gestante obesa pode levar muitas dificuldades à equipe obstétrica na tomada de decisões para com a finalização do parto (KERBER et al., 2007; CRANE et al., 2009; KERRIGAN; KINGDON, 2010; ADAMO et al., 2013). O aumento das taxas de complicações durante a gravidez provindas da obesidade na gestação está ligado a uma série de desfecho obstétrico, bem como o da morbidade e mortalidade materna e neonatal (SCHMITH et al., 2007; JARVIE et al., 2010).

A obesidade materna ocasiona um fator de impacto quanto aos seus desfechos perinatais (SCHMITH et al., 2007). Dentre outras, as de ordem materna relacionada à via de parto, síndromes hipertensivas, intercorrências hiperglicêmicas, infecções e hemorragias (KERRIGAN; KINGDON, 2010; ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013). Nos RN, os desfechos neonatais desfavoráveis estão relacionados ao peso do RN, escore de Apgar, problemas respiratórios, cardiovasculares, UTI neonatal, prematuridade e óbito (CRANE et al., 2009; KERRIGAN; KINGDON, 2010; ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013; MA et al., 2016).

### 2.3.1 Obesidade gestacional e cesariana

O aumento das taxas de cesariana é considerado um parâmetro que impressiona o mundo da obstetrícia (RATTNER et al., 2011). A partir da Conferência Mundial em 1985, e devido à confirmação de taxas em alguns países africanos que apresentaram um índice de 10% de cesária, a WHO estabeleceu um percentual de normalidade entre 10 a 15% no máximo (BETRÁN et al., 2016).

Um estudo recente envolvendo diversas regiões da América, Oceania, Europa, Ásia e África apontou a atual diferença no cenário mundial sobre o procedimento de cesarianas em regiões mais desenvolvidas em comparação com as regiões extremamente subdesenvolvidas, 27,2% *versus* 6,0% respectivamente (BETRÁN et al., 2016). No Brasil, o problema é enfrentado em 25 a 30% das gestantes (PAIVA et al., 2012). Pesquisa em um hospital universitário brasileiro, as taxas de cesárea aumentaram de 27,5% para 36,5% (FREITAS, 2009). Outros autores verificaram em hospitais universitários brasileiros, percentuais superiores a 30% e valores ainda maiores quando a gestante foi caracterizada como de alto risco, 57,8% (NOMURA; ALVES; ZUGAIB, 2004; REIS et al., 2014). Existe uma maior exigência pelo campo da obstetrícia em reduzir as cesarianas, devido aos diferentes eventos indesejáveis como as infecções maternas, os transtornos respiratórios, neurológicos e a prematuridade neonatal (OLIVEIRA et al., 2015; NANDI et al., 2015).

Alguns estudos divergiram em seus resultados. Autores identificaram uma maior ocorrência de parto instrumental em gestantes obesas para evitar a cesariana, embora exista, no parto instrumental, um risco muito limitado de lesões significativas na cabeça do bebê ou de provocar sequelas neurológica em casos muito excepcionais (ALIYU et al., 2010). Outros pesquisadores observaram resultados com maiores números de cesarianas em gestantes obesas (ADAMO et al., 2013; SILVA et al., 2014).

Portanto, a obesidade materna é considerada de alto risco e de elevados índices de cesariana (RIPSA, 2008). Os partos em mulheres com excesso de peso necessitam de cuidados especiais, e a principal forma de prevenir complicações obstétricas é promover e incentivar um estilo de vida saudável, bem como antecipar o diagnóstico pré-natal e maior assistência durante a gravidez pelo médico (CLAESSON et al., 2008; CRANE et al., 2009). A cesariana agrega intercorrências

como infecções, hemorragias e até mesmo morte materna (CAUGHEY, 2010; REIS et al., 2014).

Existe sucesso na indução do trabalho de parto para prevenir complicações maternas e fetais relacionadas às gestações de risco, com o objetivo de evitar cesarianas desnecessárias (OLIVEIRA, 2010). No entanto, para este procedimento é importante o preparo do colo uterino da mulher, conforme os parâmetros já pré-estabelecidos (OLIVEIRA, 2010). O colo que apresenta condições favoráveis à indução é aquele com escore maior ou igual a sete (7), enquanto os menores de 7 são desfavoráveis, recomendados a um preparo prévio para possível realização do procedimento (OLIVEIRA, 2010).

Na hora do parto cesariana, quando necessário a anestesia geral, as mulheres obesas apresentam maiores chances de complicar o manejo obstétrico, devido aos seguintes fatores: retenção de líquidos, inchaço, infecção, mortalidade e outras particularidades de ordem sócio/econômica (LUCENA; SOARES; BOAS, 2010; MACE et al., 2011).

O manejo obstétrico após anestesia geral implica em atender as dificuldades e complicações, principalmente quando o profissional se depara com obstruções das vias aéreas das gestantes e hipoxemias (MACE et al., 2011). A incidência de via aérea difícil é maior nessas pacientes, 35% nas gestantes com mais de 130 kg comparadas com 0% das mulheres grávidas de peso adequado e ainda um percentual de 35% de mortalidade materna em cirurgias cesárias de emergência quando há utilização da anestesia geral (COOPER; MCCLURE, 2005).

Outros achados científicos sobre cesarianas se direcionaram as preocupações referentes aos procedimentos necessários que podem implicar em futuras afecções e problemas de carácter infeccioso (NUCCI et al., 2001; WALL et al., 2003; CASTAÑO et al., 2013). Um estudo de corte transversal com 298 gestantes apontou maiores chances de hemorragia de grande porte em cesárias de gestantes com sobrepeso e obesas (SILVA et al., 2014). Os riscos da cesariana se estendem para o pós-operatório (WEISS et al., 2004; STAMILIO; SCIFRES, 2014). Estudiosos fizeram estimativas associando a obesidade materna com os problemas que vem a se desenvolver após a cirurgia apontando percentuais de 19% de desfecho primário infeccioso, 18,8% de infecção da ferida e 23,1% de mulheres grávidas obesas que foram para o departamento de emergência (STAMILIO; SCIFRES, 2014).

Há uma forte relação entre o tamanho do bebê com o aumento de via de parto cesariana (CROMI et al., 2007). Mães de RN microssômicos apresentam maior probabilidade de desproporção feto-pélvica (*Odds ratio* de 8,06) e parto por cesariana (*Odds ratio* de 2,49), comparativamente as mães que obtiveram RN de peso normal. (RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017). A desproporção feto-pélvica é uma das grandes causas de parto cesariana (CROMI et al., 2007).

Grande parte das intercorrências já mencionadas parece ser proveniente do desequilíbrio alimentar, comportamento da mãe, relação médico-paciente e gasto calórico, uma vez que são variáveis fundamentais para se desenvolver uma boa qualidade de pré-natal (GADELHA et al., 2009; GUNATILAKE; PERLOW, 2011; MA et al., 2016). Desta forma, quando existe uma maior probabilidade de cesariana desde as primeiras consultas pré-natais, as estratégias exigem melhores programas de atividade física, nutricionais e possíveis fármacos coadjuvantes que se adicionem as diferentes propostas e melhores prognósticos e/ou prevenções à obesidade materna (GADELHA et al., 2009; GUNATILAKE; PERLOW, 2011; KAMPMANN et al., 2015; MA et al., 2016). Por outro lado, a importância sobre uma maior assistência ao profissional obstetra nas políticas financeiras, com incentivos econômicos, novas tecnologias e melhores relações entre médico-paciente para quando existir a necessidade da via de parto cesariana, os profissionais estejam devidamente preparados (PATAH; MALIK, 2011).

### **2.3.2 Obesidade gestacional e desfechos neonatais**

Os fatores específicos que levam a gestante obesa a ter um RN com o peso acima dos padrões adequados, não estão bem esclarecidos e são complexos na bibliografia científica. A categorização obstétrica para o RN GIG é quando o percentil encontra-se acima de 90% (BATTAGLIA; LUBCHENCO, 1967; SILVA et al., 2014). Outra categorização identifica desfechos de RN (>4000 mg) como bebês macrossômicos, que independente da idade gestacional estão associados, segundo a literatura, com inúmeros desfechos desfavoráveis perinatais (GETAHUN et al., 2007; FLETEN et al., 2010; NG et al., 2010).

É importante destacar que diversas variáveis relacionadas ao comportamento da mãe foram significativas na relação entre obesidade gestacional e a ocorrência de RN GIG, como os hábitos alimentares da mãe, sedentarismo e até mesmo fatores

relacionados ao início tardio do tratamento e número de consultas pré-natal (SILVA et al., 2009).

Com a obesidade materna as demandas a serem vencidas pelos profissionais especializados começam desde a hora do parto, onde a equipe obstétrica pode enfrentar problemas relacionados com o tamanho do bebê e a demora no procedimento (STOTLAND et al., 2004; NG et al., 2010; ALBERICO et al., 2014). Dentre os diferentes desfechos neonatais advindos da obesidade gestacional estão as alterações lipídicas e glicêmicas a nível placentário, traumatismo perineal materno, quando o bebê está acima do peso, RN GIG, Apgar baixo ao primeiro ou quinto minuto, unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e, alguns pesquisadores evidenciaram a prematuridade (ANDREASEN; ANDERSEN; SCHANTZ, 2004; CHEN. et al., 2010; ALIYU et al., 2010; ADAMO et al., 2013; SILVA et al., 2014).

O peso elevado ao nascer pode aumentar o risco de complicações tanto na mãe quanto no concepto (WALKER; FERGUSON; ALLEN et al., 2003; STOTLAND et al., 2004; ALBERICO et al., 2014). Todavia, sugere-se uma concessão sobre as principais causas que levam ao peso aumentado fora dos padrões normais do RN, as quais se convergem para excesso de ganho de peso, obesidade materna e DMG (ALBERICO et al., 2014). Tanto a obesidade gestacional quanto o DMG apresentam associações com o aumento do peso do neonato e devem ser cuidadosamente avaliados, uma vez que as mesmas foram independentemente identificadas como causas de riscos para o nascimento de bebês GIG. (EHRENBERG; MERCER; CATALANO, 2004; ALBERICO et al., 2014).

Existe uma forte relação entre o peso do bebê com distúrbios maternos lipídicos e glicêmicos da mulher grávida (SILVA et al., 2009; ALBERICO et al., 2014). No entanto, embora exista associação de RN GIG provindos de gestantes com DMG, pesquisadores encontraram maiores chances para RN GIG em mulheres grávidas com IMC acima dos padrões, tanto na pré-gestação quanto na gestação (STOTLAND et al., 2004; EHRENBERG; MERCER; CATALANO, 2004; CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011; SILVA et al., 2014; MASTROENI et al., 2017). Estudo recente revelou aumento da incidência de complicações maternas e neonatais em contexto de macrossomia, ou seja, uma associação entre macrossomia e ganho de peso materno (RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017).

Outro fator relevante é a desproporção feto-pélvica que pode levar a problemas traumáticos maternos (STOTLAND et al., 2004). Bebês com o peso superior a

4000 mg apresentaram chances (*Odds ratio* de 8,06) para desproporção feto-pélvica em comparação com os de peso normal e, conseqüentemente, um aumento nos riscos para traumatismo perineal (RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017). Outros autores evidenciaram lacerações perineais maternas de 3º e 4º grau nos nascimentos de RN acima do peso adequado (STOTLAND et al., 2004).

Na gestante obesa, alguns aspectos e características fisiológicas parecem favorecer a incidência de RN GIG (CRANE et al., 2009; KERRIGAN; KINGDON, 2010; ADAMO et al., 2013; CASTAÑO et al., 2013; MA et al., 2016; RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017). Existem possibilidades de afecções acontecerem durante a obesidade gestacional, como a hiperlipidemia ou hiperglicemia e, subseqüentemente, a possibilidade de alterarem o transporte a nível placentário (HERRERA; AMUSQUIVAR; LÓPEZ-SOLDADO, 2006). A maioria dos desfechos obstétricos de mães obesas relacionados com o peso do RN já é reconhecida no campo da obstetrícia (BUCHANAN et al., 2007; ABI-ABIB et al., 2014). No entanto, as suas causas e conseqüências são fatores a serem explorados.

Nos escores de Apgar em RN, as pesquisas apresentaram uma maior relação entre IMC elevado da mãe, RN GIG e baixos valores de Apgar (<7) (CHEN et al., 2010; SILVA et al., 2014). Uma pesquisa com dados populacionais de 58.089 nascimentos identificou escore de Apgar baixo no quinto minuto para 700 crianças cujas mães apresentavam no terceiro trimestre de gestação o IMC acima do normal ( $\geq 25$ ) (CHEN et al., 2010). Outra pesquisa com 298 puérperas, 53 apresentavam obesidade e, destas, 15% nasceram RN GIG e 9,4% com Apgar baixo no primeiro minuto (SILVA et al., 2014). Condizente com outros resultados que apontaram valores reduzidos de Apgar no quinto minuto em RN GIG gerados por mães com sobrepeso e obesas e, concomitantemente, os RN GIG estiveram maior quantidade de tempo na UTI neonatal (ABENHAIM et al., 2007; CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011; RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017).

Diferentes desfechos podem levar a UTI neonatal e a obesidade gestacional está associada a estas internações (ABENHAIM et al., 2007). RN acima do peso com Apgar <7 a 5 minutos são fatores que levam a necessidade de reanimação na UTI neonatal (SARKAR et al., 2007). Resultados demonstraram maiores chances de RN GIG e macrossômicos para UTI neonatal de mães com sobrepeso e obesidade (CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011). Num estudo de coorte retrospectiva, as mulheres com IMC acima do normal ( $\geq 25$ ) foram mais propensas a ter uma criança

GIG ou macrossômica e subsequentemente foram tratadas na UTI neonatal (ROSENBERG et al., 2003). Sobre o período dentro UTI neonatal, estudiosos verificaram uma diferença entre macrossômico e RN de peso normal de 72 *versus* 48 horas respectivamente (RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017).

A UTI neonatal apresenta íntima associação com desfecho de prematuridade (NG et al., 2010; SAEREPORNCHARENKUL, 2011). No entanto, a relação entre prematuridade com obesidade gestacional foi controversa em estudos científicos. Enquanto alguns pesquisadores verificaram maiores relações (SEBIRE et al., 2001), outros evidenciaram menores (KOSA et al., 2011). Pesquisa contendo uma amostra de 31.276 gestantes, 10.9% encontravam-se obesas e apresentaram nos resultados chances reduzidas de riscos para prematuridade (SEBIRE et al., 2001). Outro estudo demarcou em uma análise retrospectiva, um aumento de RN prematuros e pequenos para idade gestacional (PIG) nas mães que tiveram um ganho de peso abaixo do adequado no decorrer da gestação (LI et al., 2013).

Problemas ortopédicos fazem parte das emergências obstétricas nos desfechos neonatais e são precursores do peso aumentado do RN. Na hora do parto quando o RN está com o percentil acima de 90% pode ocorrer a dificuldade de passar os ombros da criança pela sínfise púbica da mãe (distócia de ombro) e sua frequência pode chegar até 8,89 vezes comparada com os bebês de peso adequado (RIBEIRO; COSTA; DIAS, 2017). A incidência de distócia de ombro varia entre 0,6 e 1,4% em RN com peso adequado e de 5 a 9% em RN com peso acima de 4000mg (MARQUES; REYNOLDS, 2011). As lesões de plexo braquial e fratura de clavícula proveniente de distócia de ombro apresentaram uma incidência de 15% e de 5-15% respectivamente em RN GIG (BASKETT, 2002).

O RN GIG apresenta maior probabilidade de obesidade na infância comparado a um RN de peso normal (TOSCHKE et al., 2002). As consequências da obesidade infantil são consideradas um crescente problema mundial de saúde pública, atingindo crianças de diferentes idades, sexo, etnia e renda familiar (WHO, 2000). A obesidade na infância é um problema a ser enfrentado pelos profissionais da saúde, pais e crianças (MISHIMA; BARBIERE, 2009). No entanto, o seu desenvolvimento apresenta distinção quanto a sua ocorrência, com influência de fatores ambientais, econômicos, sociais e culturais em diferentes países e regiões (MARTINS; CARVALHO, 2006).

A qualidade de vida em crianças obesas pode ser prejudicada no processo de socialização, pois são menos aceitas entre os colegas e mais frequentemente importunadas pelos amigos (BASS; BERESSIN, 2009). A obesidade, principalmente na infância, apresenta problemas de condições sócio-afetivas mais significativas em comparação com os problemas físicos (SALIM; BICALHO, 2008). A relação afetiva dos pais exerce influência no comportamento alimentar do filho (MISHIMA; BARBIERE, 2009; OLIVEIRA; MARTINS, 2012).

Pesquisadores observaram que os aspectos psicológicos estão presentes na obesidade desde a infância, a ansiedade, a não aceitação social e o baixo nível de auto-estima (SALIM; BICALHO, 2008). A criatividade da criança obesa ao brincar mostrou-se comprometida, principalmente a sua espontaneidade e a sua relação com o mundo externo (MISHIMA; BARBIERE, 2009). Estes prejuízos estão relacionados a uma família que não é vista como acolhedora e a criança obesa tenta suprir a carência com o aumento no consumo alimentar (MISHIMA; BARBIERE, 2009; OLIVEIRA; MARTINS, 2012). Pesquisadores concluem que as prevenções devem ser priorizadas as maiores atenções à criança obesa, aos padrões alimentares e a atividade física (MISHIMA; BARBIERE, 2009; ENES; SLATER, 2010; OLIVEIRA; MARTINS, 2012).

Na gestação, as terapias nutricionais são as primeiras opções, porém quando não são suficientes para o controle de peso, as orientações de atividade física são necessárias, e em terceira opção associação com terapias medicamentosas (KAMPMANN et al., 2015; ALFADHLI, 2015). São inúmeras as vantagens que à prática de uma alimentação adequada e atividade física podem proporcionar aos desfechos materno-fetais. As orientações alimentares foram eficazes para controlar o ganho de peso de gestantes com excesso de peso e reduzir intercorrências clínicas como o DMG, pré-eclâmpsia, baixo peso e prematuridade (VÍTOLO; BUENO; GAMA, 2011).

Embora os benefícios da atividade física na gestação sejam conhecidos como terapêuticas de maior qualidade de vida à paciente, o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) listam as seguintes contra indicações relativas: anemia severa, disritmia cardíaca materna não avaliada, bronquite crônica, obesidade mórbida extrema, peso corporal extremamente baixo (IMC<12), estilo de vida extremamente sedentário, restrição do crescimento intrauterino, hipertensão, distúrbio convulsivo e, sobre as contra indicações absolutas: as doença cardíaca hemodinami-



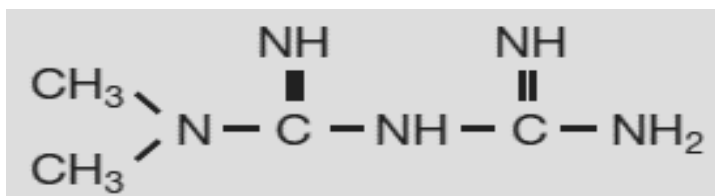
camente significativa, doença pulmonar restritiva, gestação múltipla com risco de trabalho de parto prematuro, sangramento persistente no segundo ou terceiro trimestre (GOMES; COSTA, 2012; (FONSECA; ROCHA, 2012). Sobre opções medicamentosas, a metformina vem demonstrando auxílio no controle de peso da gestante e vem sendo utilizada para redução de desfechos desfavoráveis maternos como a pré-eclâmpsia (ROWAN et al., 2008; MCGRATH et al., 2016; FATTAH, 2017)

## 2.4 METFORMINA

O cloridrato de metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida, utilizada como antidiabético oral (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GOETZ; LE JEUNE, 2008). Esse fármaco é um derivado da guanidina, o composto ativo hipoglicemiante da *galega officinalis* (GOETZ; LE JEUNE, 2008). A droga apresenta uma longa história e décadas de estudo. O medicamento vem sendo utilizado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no entanto o seu mecanismo de ação permanece um enigma (JUNIOR et al., 2008).

O uso da metformina tornou-se frequente para prevenção do DMG (ROWAN et al., 2008). O seu início terapêutico foi nos anos de 1995, contudo outras biguanidas com moléculas precedentes à metformina, como a fenformina e a buformina, não alcançaram resultados promissores devido aos seus efeitos tóxicos (BAILEY; DAY, 2004). Subsequentemente, a droga sofreu alterações químicas devido aos seus efeitos de toxicidade em estudos precedentes dando origem aos primeiros fármacos, de acordo com a figura 2.

Figura 2 - Estrutura química do cloridrato de metformina



Fonte: Bailey; Day (2004, p. 115).

Sobre as propriedades farmacocinéticas da metformina, a sua absorção ocorre no intestino delgado superior que compreende o duodeno e jejuno proximal apresentando 90% de sua absorção, ficando apenas 10% no íleo e cólon (HUNDAL;

INZUCCHI, 2003; GOETZ; LE JEUNE, 2008). A sua excreção ocorre 30% pelas fezes (HUNDAL; INZUCCHI, 2003). O fármaco atinge a concentração plasmática em 35 minutos (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GOETZ; LE JEUNE, 2008).

No intestino, o cloridrato de metformina é mediado pelo transportador de monoamina da membrana plasmática (PMAT), codificado pelo gene (SLC29A4), que é expresso no lado luminal dos enterócitos simultaneamente com o transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3) codificado pelo gene (SLC22A3) e o transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), codificado pelo gene (SLC22A1). Estes transportadores são expressos na membrana basolateral e no citoplasma dos enterócitos, possibilitando a entrada do fármaco para o líquido intersticial (GONG et al., 2012; GRAY et al., 2017; ROMERO et al., 2017).

A absorção hepática da metformina ocorre pelo transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), codificado pelo gene (SLC22A1) e pelo transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3), codificado pelo gene (SLC22A3) expressos na membrana basolateral e no citoplasma dos hepatócitos, cuja função é facilitar as transferências do cloridrato de metformina para o Interstício intestinal (GONG et al., 2012; ROMERO et al., 2017; GRAY et al., 2017). Nos túbulos renais, ocorre através da presença de cátions orgânicos 2 (OCT2), codificado pelo gene (SLC22A2), onde ocorre a absorção da metformina da circulação sanguínea para as células epiteliais renais. Já a excreção da metformina da célula do túbulo para o lúmen é mediada através da 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; ROMERO et al., 2017; GRAY et al., 2017), de acordo com a figura 3.

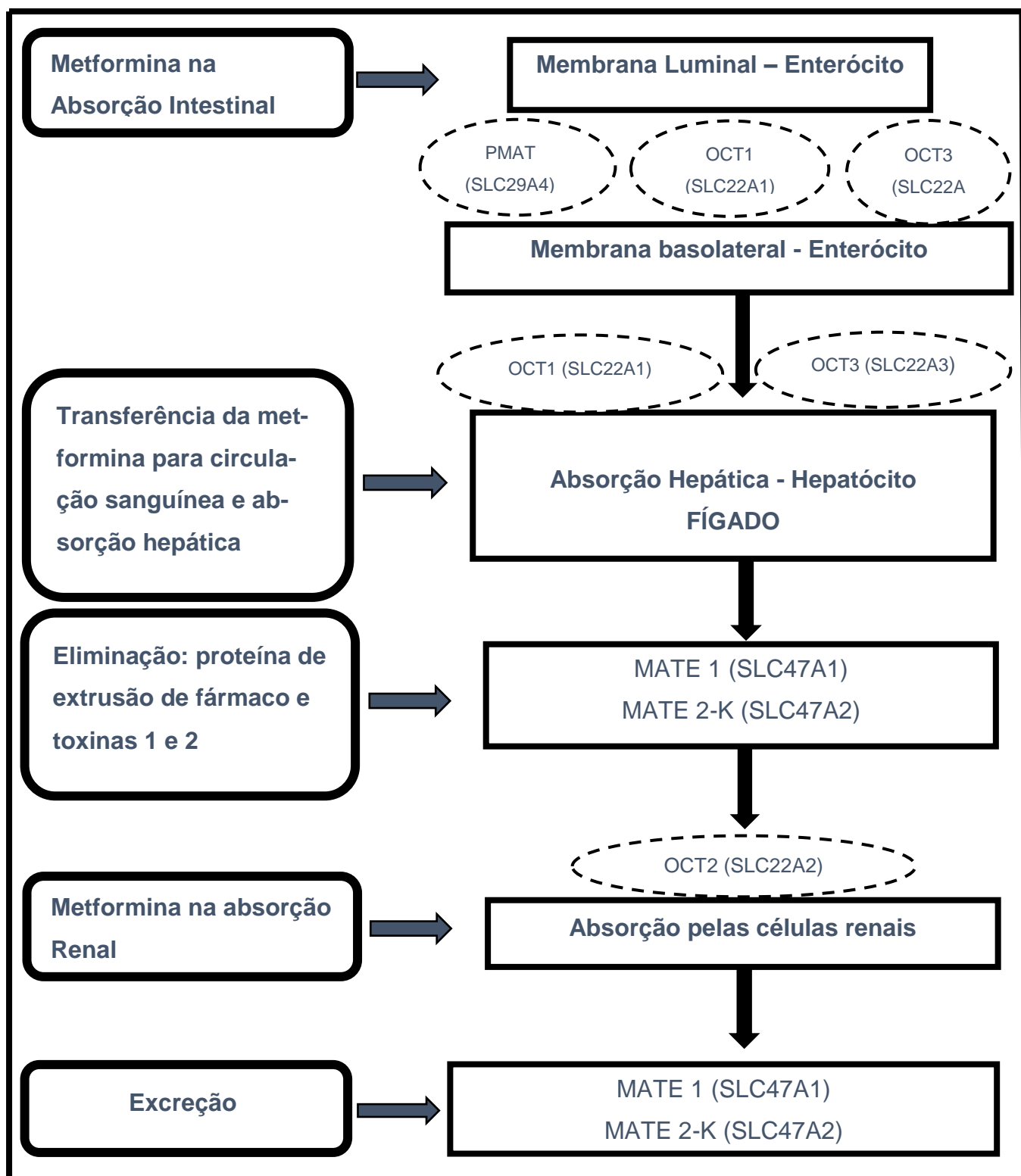
Um dos principais motivos para o uso da metformina baseia-se no fato de que a droga apresenta a função de reduzir a glicemia sem estimular a secreção de insulina nas células beta pancreática, uma vez que sua estimulação poderia levar a fatores indesejáveis como uma hipoglicemia (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; BAILEY; DAY, 2004; BOREL, 2007; GOETZ; LE JEUNE, 2008).

Os mecanismos de ação da metformina baseiam-se em três principais funções: na redução da produção de glicose no fígado através da inibição da glicogenólise e gliconeogênese; aumentando a sensibilidade dos receptores da insulina e melhorando a atividade da musculatura, uma vez que a droga ao ativar o AMPK fosforilada ativa vias que geram o aumento de ATP (ZOU et al., 2004; STUMVOLL;

HÄRING; MATTHAEI, 2007; ZHUO; WANG; YU, 2014). Portanto, estudos mostram que a metformina atua nos receptores e transportadores da glicose na membrana celular (JÚNIOR et al., 2008; LINDSAY; LOEKEN, 2017).

A ação farmacocinética da metformina tem sido um mistério, porém pesquisadores acreditam que a metformina ativa a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato cíclico, ou seja, proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), que por sua vez é uma enzima envolvida no controle de energia e substrato metabólico do corpo, redução da gliconeogênese e da síntese de lipídios no fígado (ZOU et al., 2004; BAILEY, 2012), conforme figura 4. Desta forma, ao ativar o AMPK exerce uma ação efetiva no metabolismo glicótico, lipídico, na composição de síntese proteica e expressões genéticas agindo em diferentes sistemas e órgãos como no tecido adiposo, muscular e fígado (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; JÚNIOR et al., 2008). Sobre o AMPK, a enzima é ativada por antidiabéticos orais da seguinte maneira: a droga inibe vias metabólicas que utilizam adenosina trifosfato (ATP) e simultaneamente promove a estabilidade e/ou equilíbrio celular (BOREL, 2007). Dentre outras, ocorre inibição de enzimas relacionadas à síntese de triacilglicerol, de ácidos graxos, colesterol, diminui a expressão de genes lipogênicos, neolipogênicos e, no fígado, reduz a síntese de lipídios e bloqueia a produção de glicose (BAILEY, 2012; GONG et al., 2012). Nas células musculares estimula a absorção de glicose e a sensibilização de receptores insulínicos (JÚNIOR et al., 2008; BAILEY, 2012; GONG et al., 2012).

Figura 3 - Mecanismo de absorção da metformina nos sistemas: intestinal, hepático e renal.



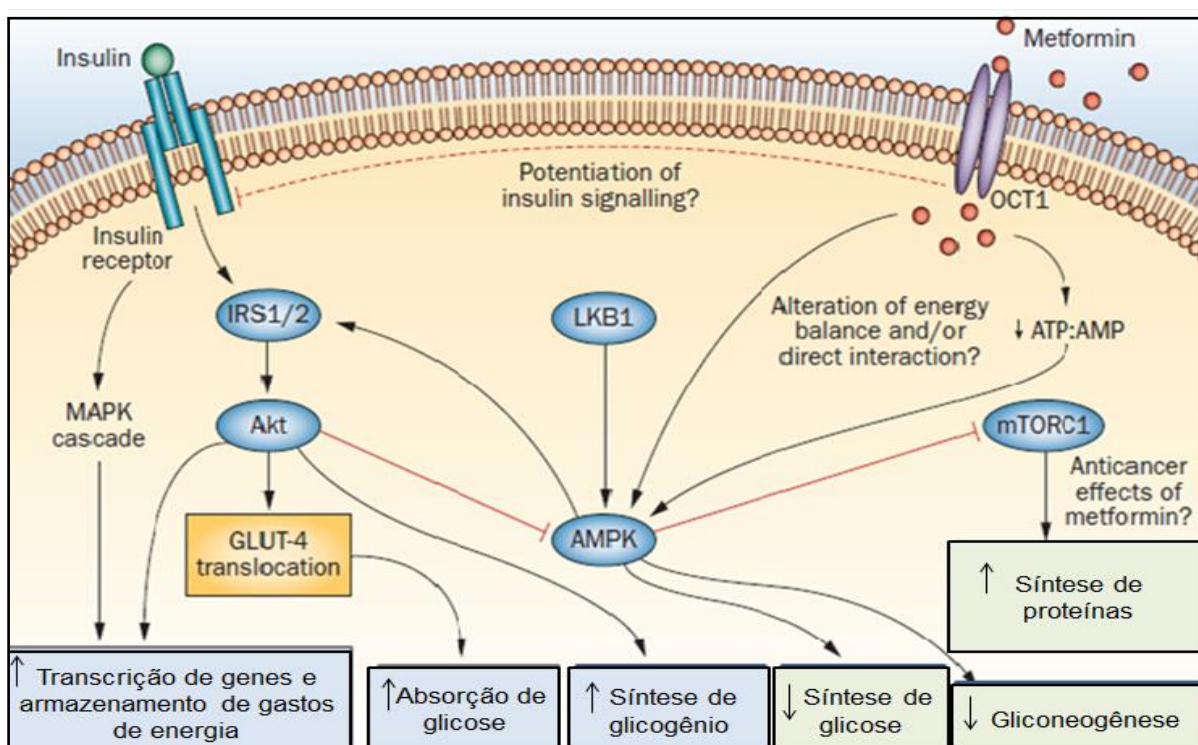
Fonte: Adaptado de GONG et al. (2012, p. 11).

Em contraposição, a metformina em algumas circunstâncias pode provocar efeitos nocivos como acidose láctica, quando um paciente encontra-se com os rins

em mau funcionamento, sendo nesta situação contraindicado (DEFRONZO et al., 2016). Vale comentar que a acidose láctica apresenta uma prática de tratamento clínico muito reduzido, <10 casos por 100.000 pacientes/ano, e pode ocorrer em situações em que o paciente encontra-se com diabetes não controlada, jejum prolongado e com a ingestão de bebidas alcoólicas (DEFRONZO et al., 2016).

A metformina foi considerada sugestiva para o controle da glicemia, redução do IMC, níveis de colesterol e frações e, não é considerada teratogênica (ARSHAD et al., 2016; GRAY et al., 2017). O fármaco tem sido utilizado no DM2, uma vez que apresenta uma redução nos custos e, em monoterapia, ela é eficaz na melhora do controle glicêmico e pode evitar futuras complicações (MUSI et al., 2002; MOORE et al., 2007; TERTTI et al., 2013). O seu uso se mostrou eficaz em reduzir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada nos pacientes com DM2 (JUNIOR et al., 2008). Outra pesquisa comparando com a insulina diminuiu a glicose duas horas no pós-prandial em pacientes com DM2 (BEYUO et al., 2015).

Figura 4 - Mecanismo farmacocinético da metformina (hepática- hepatócito)



Fonte: Adaptado de Bailey (2012, p. 449).

Em mulheres com DMG o tratamento com metformina foi associado com uma menor incidência de hipoglicemia neonatal (KITWITEE et al., 2015). Outros pesqui-

sadores ainda verificaram que além da sua ação hipoglicêmica, a droga é de fácil administração por parte das pacientes e apontou um menor ganho de peso nas mulheres grávidas (ROWAN et al., 2008; MCGRATH et al., 2016).

O peso molecular da metformina é de 129 Daltons, provavelmente por esse motivo passa livremente pela placenta (HEMAUER et al., 2010; TERTTI et al., 2010). Estudos de ensaios avaliaram e mostraram que existe transferência da droga na placenta de ambas as partes, materno-fetal e vice-versa (HEMAUER et al., 2010; TERTTI et al., 2010; AHMADIMOGHADDAM; STAUD, 2013; LINDSAY; LOEKEN, 2017). O tratamento farmacológico com a metformina leva a um maior controle das anormalidades glicêmicas e tem demonstrado valores significativos a nível pressórico (FERREIRA et al., 2009; ROMERO et al., 2017).

Sobre DHEG, foi demonstrada uma diminuição nas taxas de hipertensão gestacional, mas não apontaram valores significativos nas taxas de PE (KALRA et al., 2015; FEIG et al., 2016). Todavia, um estudo mais recente identificou em uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso da metformina em doenças hipertensivas na gestação, resultados promissores para prevenção da PE através de funções redutivas em fatores angiogênicos, melhorando as disfunções endoteliais a nível placentário (ROMERO et al., 2017). Outros estudiosos sugeriram novos estudos elucidando os efeitos do fármaco nas DHEG (HEMAUER et al., 2010; TERTTI et al., 2010).

Outros direcionamentos comparativos avaliaram o uso do fármaco em gestantes com DMG, comparando tratamentos com dieta, atividade física e a metformina, demonstrando que a droga pode ser coadjuvante a tratamentos primários (KITWITEE et al., 2015; ARSHAD et al., 2016). Outros resultados importantes alcançados com o fármaco foram na comparativa entre metformina e insulina, reduzindo os riscos hipoglicêmicos de neonatos gerados de grávidas com DM2 (KITWITEE et al., 2015).

Quanto à melhor aceitação da droga por parte das mulheres grávidas, um estudo com 751 mulheres com DMG entre 20-33 semanas de gravidez, 363 administram a metformina, os resultados confirmaram uma melhor receptividade do medicamento e o seu uso não apontou complicações nos desfechos materno-fetais (ROWAN et al., 2008; CHISWICK et al., 2015).

Nos desfechos quanto ao peso do neonato, não foram encontrados diferenças com a utilização da metformina para RN GIG em mães obesas sem DMG

(SYNGELAKI et al., 2016). Em contraposição, outros pesquisadores concluíram menores chances para o nascimento de RN PIG de mães com DMG que administraram a metformina (SILVA et al., 2016). Outro estudo mostrou que a utilização da metformina em gestantes hiperglicêmicas com medidas aumentadas de gordura subcutânea não alterou as medidas de gordura corporal total de seus neonatos (SILVA; SOUZA; SILVA, 2013).

Sobre outros desfechos, o uso da metformina não demonstrou menores chances para via de parto cesariana, Apgar e internação em unidade de terapia intensiva tanto em mães com DMG quanto para as mães obesas sem o DMG (SILVA et al., 2016; SYNGELAKI et al., 2016). No entanto, sobre outras intervenções como por exemplo à atividade física, pesquisadores identificaram que os resultados das alterações de fosfato energético da fibra muscular podem ativar o AMPK e, concomitantemente, esta proteína apresenta a capacidade de desenvolver efeitos e mecanismos de recuperação energética através da biogênese mitocôndria e pelo bloqueio da gliconeogênese (KIM et al., 2008).

O cloridrato de metformina pode ser sugestivo na redução dos desfechos materno-fetais, uma vez que apresentou similaridade com mecanismos e efeitos desenvolvidos pelo exercício físico ao ativar o AMPK (KIM et al., 2008; PACHECO et al., 2017). Contudo, um número limitado de pesquisas tem sido desenvolvido com a utilização do fármaco em mães obesas sem diabetes. Desta forma, novos estudos de ensaios foram sugeridos por diferentes autores para identificar os resultados e prognósticos da metformina (SILVA; SOUZA; SILVA, 2013; ZHU et al., 2016).

## 2.5 INTERDISCIPLINARIDADE ENTRE SAÚDE, MEIO AMBIENTE E DOENÇA

Dentre outros fatores, tornaram-se evidentes na literatura científica os aspectos relacionados à alimentação e sua influência na qualidade de vida do homem, da mesma maneira, sobre as mudanças quanto ao ambiente das refeições diárias do homem, com proporções alimentícias incorretas e maiores gastos (NILSEN; POPKIN, 2003; NILSEN; POPKIN, 2004; COBB et al., 2015). Logo, a maneira como se acessa o alimento tornou-se de ordem crítica com a presença das máquinas de vendas automáticas, cafés e lojas de conveniência, podendo levar a diferentes transtornos fisiológicos e psíquicos (SINHA, 2017).

Estudos recentes identificaram uma maior quantidade de ambiente alimentar em supermercados, padarias e lojas de conveniência com maiores proximidades aos locais de trabalho do que nas proximidades dos endereços domiciliares (BURGOINE; MONSIVAIS, 2013). Os desfechos associados com mudanças calóricas estão relacionados à mortalidade causada pela obesidade, diabetes e colesterol alto (NGUYEN et al., 2017). Vale ressaltar que os dados geográficos apresentam influência no sistema de alimentação e comportamento social-humano, demonstrando grandes potenciais comparativos, embora sujeito a limitações científicas (NAGAR et al., 2014).

Nas condições gestacionais, existe uma preocupação mundial a respeito dos desfechos materno-fetais. A obesidade materna demonstra ser um fator relevante e independente. Diferentes estudos apontam a via de parto cesariana como um dos principais desfechos quando a gestante apresenta o IMC elevado (SILVA et al., 2014). Sobre as características dos RN de acordo com o IMC gestacional, já são notórios os diferentes fatores ou patologias que podem potencialmente interferir na ocorrência de complicações na gestação (SILVA et al., 2014).

Embora exista uma apreensão a respeito da sobrenutrição fetal em diferentes países industrializados, vale destacar que o mecanismo de transporte e os possíveis efeitos correspondentes às transferências placentárias da adiposidade materna ainda apresentam parâmetros a serem desvendados (HERMOND; ROBBINS, 2016). Portanto, os efeitos nocivos da obesidade na gestação são evidentes, assim como as taxas de infecções e as possíveis chances para mortalidade neonatal precoce (COYNE et al., 2016).

Quanto ao ganho de peso acima dos padrões adequados, os tratamentos durante a gestação dependem de mudanças concretas no comportamento alimentar. São diversas as formas de tratamento disponíveis, na maioria das vezes ineficazes (VITOLLO, 2003). Uma das indicações para prevenção aos resultados adversos associados ao excessivo ganho de peso durante a gravidez é a intervenção do peso antes da gestação (ROSENBERG et al., 2003).

Os pesquisadores que utilizaram intervenções destinadas a reduzir o peso perinatal dos respectivos bebês de mulheres grávidas obesas, demonstraram propostas comportamentais com dietas e novas estratégias quanto ao estilo de vida das mães grávidas, não impediu o DMG e nem alterou a incidência de RN GIG (POSTON et al., 2015).



No entanto, exercício pré-natal através de um programa específico necessita de adaptações devido às circunstâncias da gestação, visando ao condicionamento físico para progressão do ciclo gravídico. Nesse contexto, a análise para cada gestante deve ser individualizada e elaborada de forma a evitar a exaustão (O'CONNOR; STEPHENSON, 2004; SKOW; KING; STEINBACK, 2017).

Portanto, um melhor entendimento sobre o tipo de exercício junto à gestação, ou seja, a cinética do corpo e sua influência quanto às mudanças fisiológicas durante a gravidez, pode influenciar nos fatores de crescimento vascular endotelial e a nível placentário (PESCATELLO, 2014).

As causas relacionadas às alterações epigenéticas podem interferir em diferentes funções neuroendócrinas e no metabolismo, visto que as mesmas apresentam relações com a sobrenutrição fetal (AGOSTI et al., 2017). Portanto, reduzir o impacto provindo da epidemia da obesidade tornou-se o referencial de diversos pesquisadores. De acordo com estudiosos, reduzir o desfecho neonatal de RN GIG envolve prevenções primárias de mulheres na idade fértil e os cuidados com o ganho de peso durante a gestação (MASTROENI et al., 2017).

Entender os fatores que podem levar aos caminhos da obesidade é fundamental, assim como compreender os desfechos e os prognósticos da gestação buscando reverter a sua epidemia mundial que demarca suas consequências (RUSH; YAN, 2017).

Sobre os problemas ambientais, vale destacar a atual força da tecnologia, que por sua vez se defronta com os limites da natureza. O aquecimento global é uma das principais restrições à evolução tecnológica, principalmente sobre as questões referentes às dificuldades de alimentação em diferentes regiões. A demanda sobre a carência alimentar no cenário mundial tem como prioridade enfrentar as causas relacionadas ao aquecimento global e a perda da biodiversidade (D'AMÉLIO, 2006). Fato este consistente, uma vez que o aquecimento global aumenta a evaporação e transpiração das plantas que tende a uma devolutiva violenta das águas das chuvas, possibilitando consequências dramáticas em zonas rurais e urbanas (D'AMÉLIO, 2006).

Em relação ao avanço tecnológico no mundo contemporâneo, constatou-se que o advento das máquinas e a liberação de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) na atmosfera tornou-se um fator crescente e significativo para este ciclo biogeoquímico, com grandes influências sobre as mudanças climáticas. Todavia, para os especialistas,

as respostas quanto às consequências precisas dessas alterações ainda prevalecem em estimativas e em possíveis hipóteses (OMETTO et al., 2005; D'AMÉLIO, 2006).

Portanto, as mudanças trazidas pelo aquecimento global aumentaram as dificuldades e/ou riscos para os países mais pobres. Assim sendo, fazer a sua auto sustentação e/ou a sua própria produtividade tornou-se uma problema a ser resolvido nos países de baixa renda (FAO, 2009). Em contrapartida, nos países desenvolvidos, a necessidade de manter a ingestão de alimentos, ou seja, em preservar o aumento do seu consumo alimentício trazendo consequências à saúde, escassez e perda da biodiversidade, cujos danos cairão sobre as futuras gerações que vem a crescer cada vez mais em nosso planeta (FAO, 2009; WANG; BEYDOUN, 2009).

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO

Esta tese de doutorado tem o título “**Avaliação do uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para idade gestacional em gestantes obesas**”. Este estudo é um desmembramento do projeto central, com o propósito de avaliar resultados materno-fetais (via de parto e RN GIG), identificar desfechos desfavoráveis maternos (Pré-eclâmpsia, DMG) e neonatais (Apgar, RN PIG, prematuridade, necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva – UTI). Esta pesquisa é um dos objetivos específicos do projeto central que apresenta o respectivo título: “**Avaliar a eficácia da metformina para prevenção da *diabetes mellitus* gestacional em gestantes obesas**”, ou seja, um projeto inicial que deu origem a outro estudo com temas relacionados.

O estudo sobre a avaliação do uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e RN GIG em gestantes obesas trata de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina e foi desenvolvido com gestantes obesas, comparando dois grupos: um grupo de estudo que utilizou cloridrato de metformina junto com o acompanhamento padrão do hospital (dieta e exercícios físicos) e outro grupo (controle) que recebeu apenas o procedimento padrão (dieta e exercício físico).

#### 3.2 PERÍODO E LOCAL DE CONDUÇÃO DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), no período de 31 de outubro de 2014 a 28 de fevereiro de 2018. A MDV pertence à rede pública de saúde e é considerada uma referência estadual, principalmente em relação ao parto humanizado e no atendimento materno-fetal de alto risco. A MDV oferece atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes obesas, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra, que fazem o acompanhamento das gestantes (BRASIL, 2012a).

Nesta pesquisa, as gestantes receberam acompanhamento do pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde (MS). A condução do

estudo envolveu uma grande coleta de dados. Na obtenção dos dados, as variáveis necessárias sobre as características basais das gestantes obesas foram importantes para as duas pesquisas integradas. Para o presente estudo, ou seja, sobre os desfechos de cesariana e RN GIG, as variáveis investigadas foram: a idade materna, etnia, estado civil, escolaridade, número de gestações, idade gestacional (IG) de inclusão no estudo e IMC de entrada e subsequentemente averiguada nos outros dois trimestres gestacionais. A glicemia de jejum e a curva glicêmica foram acompanhadas através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) nos subsequentes trimestres de gestação. Todavia, embora seja uma variável com influência nos desfechos neonatais, vale destacar que elas apresentavam maiores relações ou objetivos prioritários com o projeto maior, que tinha como propósito principal a prevenção do DMG.

Para o projeto **“Avaliação do uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para idade gestacional em gestantes obesas”**, o estudo necessitou da coleta de dados sobre os desfechos de cesariana dos RN GIG nos dois grupos: grupo controle e grupo metformina. Para esta coleta dos desfechos de cesariana e de RN GIG, utilizaram-se os prontuários da MDV, com a presença dos servidores do setor administrativo da MDV. Da mesma maneira procedeu-se com os desfechos secundários, melhor detalhados no item coleta de dados.

### 3.3 SUJEITOS DO ESTUDO

As gestantes obesas foram encaminhadas pela unidade básica de saúde para o ambulatório de obesidade gestacional na MDV. Para tanto, a equipe de técnicos administrativos da MDV selecionava-as, realizando uma lista dessas gestantes que apresentavam, naquele momento, o diagnóstico de obesidade, mas com ausência de diabetes. Este processo ocorria das 7h às 7h10min. Na sequência, a equipe administrativa encaminhava a lista de gestantes obesas, não diabéticas, para o pesquisador do atual projeto.

Nas primeiras horas, a dedicação destinava-se às gestantes que estavam ingressando na MDV e poderiam participar do projeto somente se apresentassem o seu  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ . Em seguida, realizavam-se palestras no anfiteatro da MDV de 30 a 40 minutos sobre obesidade gestacional, oportunidade em que eram explana-

dos os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios e como seria o decorrer da pesquisa, ou seja, fazia-se uma conscientização sobre responsabilidades quanto à realização dos exames, como elas seriam chamadas ao consultório, os horários e como funcionaria todo o desenvolvimento da pesquisa, simultâneo ao funcionamento da rotina da MDV.

No primeiro momento, as gestantes que concordavam em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com a gestante e outra com o pesquisador principal (Apêndice A). As palestras aconteciam ao longo do estudo, ocorridas nas quintas-feiras, no anfiteatro da MDV, iniciavam às 7h30min com todas as pacientes novas encaminhadas pela unidade básica de saúde com  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$  para o ambulatório de obesidade gestacional da MDV.

Após assinarem o TCLE, elas eram convidadas a ficar na sala de espera. Seriam chamadas em um dos consultórios da MDV, reservado apenas para o grupo de pesquisa. No consultório se verificava exames anteriores já realizados pelas gestantes e o conhecimento das grávidas sobre patologias já existentes. Ratificavam-se os detalhes sobre a dinâmica da pesquisa e dúvidas das mulheres grávidas. No caso de possível inclusão: realizava-se a randomização (melhor detalhada no item randomização) e a aplicação do formulário para registro de dados (Apêndice B). No caso de impossibilidade de inclusão devido aos fatores pré-estabelecidos e contraindicados, melhor detalhado no item critérios de inclusão e exclusão, explicavam-se os motivos e descartava-se o TCLE, anteriormente assinado, na presença da gestante.. O ambulatório da MDV atende gestantes obesas somente nas quintas feiras.

O atendimento das gestantes-retorno, ocorrido também nas quintas-feiras, ou seja, as grávidas que já estavam incluídas no projeto de semanas e trimestres anteriores acontecia a partir do atendimento das novas mulheres grávidas obesas incluídas na pesquisa. Vale ressaltar que, após o atendimento e inclusão das novas gestantes obesas, elas eram convidadas a aguardar na sala de espera para serem atendidas a partir das 09h40min, pelos médicos obstétricos da maternidade, através da sequência de atendimentos da MDV organizada pela equipe administrativa.

Os atendimentos das gestantes-retorno começavam, geralmente, entre 09h40min e se estendiam até às 14h. Este horário era ideal para o atendimento das grávidas gestantes-retorno, uma vez que a maioria delas, naquele horário, a partir (09h40min) das já estava praticamente com parte do processo de triagem feito pela

equipe de enfermagem. A triagem é realizada pelo atendimento padrão da equipe de enfermagem e médicos da MDV. Portanto, subsequentemente, após o atendimento dos pesquisadores, as gestantes-retorno voltavam à sala de espera com as demais grávidas obesas incluídas na pesquisa e seguiam a rotina e/ou sequência na ordem administrativa da maternidade e eram, consecutivamente, encaminhadas aos médicos. O número de atendimentos em gestantes-retorno, para cada quinta-feira, era de no mínimo cinco e no máximo dezoito. O atendimento ocorria tanto com as grávidas do grupo controle quanto às do grupo metformina. Os médicos para os dois grupos faziam a requisição de novos exames e para o grupo metformina elaboravam novos receituários do fármaco.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS GESTANTES

Foram incluídas todas as gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com IMC  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ , com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, com rastreamento de maternas no início da gestação negativa, idade gestacional (IG) inferior a 20 semanas, sem patologias que interferissem na via de parto e no RN. Dessa forma, foram incluídas gestantes que não realizaram cirurgia bariátrica, sem história ou presença de doença hepática, renal, gastrointestinal, alergia importante a medicamentos, ou outra característica que prejudicasse a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco. Um grupo de gestantes, embora com critérios adequados de inclusão, desistiram de participar antes da randomização ainda no consultório, conforme fluxograma apresentado na figura 1 do artigo correspondente a esta pesquisa inserido subsequentemente na presente tese.

A exclusão foi realizada através dos seguintes fatores: por perda de seguimento, ou seja, por não aderirem ao tratamento devido a não adaptação aos horários de administração do medicamento, abandono da pesquisa ou por intolerância à droga.

### 3.5 ACOMPANHAMENTO

O pré-natal na MDV segue a rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde. A MDV utiliza orientação de dieta, com pequenas reduções na ingestão caló-

rica de 24 Kcal/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. Quanto às atividades físicas, as mães grávidas também receberam orientações pelos profissionais fisioterapeutas especializados da maternidade, com programa de caminhadas regulares de 20 minutos por dia (BRASIL, 2012b).

As gestantes a cada nova consulta eram questionadas pelos pesquisadores da presente pesquisa sobre a realização dos programas de atividade física e, como estratégia, questionavam-se detalhes sobre como estavam sendo realizados os exercícios.

Outra forma de aquisição de informações foi levada a efeito através de conversas com os profissionais fisioterapeutas que estavam acompanhando as atividades. As gestantes realizavam sucessivas consultas aos fisioterapeutas da MDV. Semelhante foi o procedimento com a equipe de nutricionistas, desenvolvendo o mesmo processo de interatividade. De acordo com os profissionais das áreas específicas, fisioterapeutas e nutricionistas, todas as atividades estavam sendo desenvolvidas adequadamente.

A dosagem administrada às gestantes obesas do grupo metformina foi de 1000mg ao dia (mg/d), sendo 500mg no café da manhã e 500 mg no jantar. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Gimenez Ltda., localizado junto à MDV. Os pedidos de exames realizados na pesquisa durante a gestação fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas na MDV, e foram custeados pelo SUS, detalhados no item coleta de dados.

Para facilitar a dinâmica e compreensão por parte dos médicos sobre período e tempo de cada mãe participante da pesquisa, entregávamos em todas as consultas para cada gestante levar ao seu clínico, nas manhãs de todas as quintas-feiras, um formulário de orientação médica (Apêndice C) a somar com o cartão padrão da maternidade (Apêndice D) indicando o período de gestação que a gestante se encontrava. No cartão padrão da MDV, as gestantes que estavam participando da pesquisa apresentavam um carimbo da cor vermelha como registro de participação (Apêndice D). Esse carimbo era colocado pelo doutorando pesquisador na primeira consulta caso a gestante fosse compatível com todos os critérios para partici-

par da pesquisa. O carimbo colocado após a randomização e a aplicação da ficha de coleta de dados. Esse procedimento da utilização do carimbo era de conhecimento de todos os funcionários do setor administrativo, dos médicos e da equipe de enfermagem da MDV. O motivo do carimbo era facilitar a dinâmica da pesquisa no interior do hospital.

O formulário de orientação médica (Apêndice C) junto com o cartão carimbado na cor vermelha (Apêndice D) possibilitava melhor orientação à equipe multidisciplinar da MDV apontando se a gestante pertencia ao grupo controle ou ao grupo metformina. Esse formulário de orientação médica, além da IG da mãe, apresentava os respectivos exames glicêmicos e lipídicos a serem pedidos, valendo ressaltar que os mesmos já fazem parte da rotina de exames dos trimestres da gestação e/ou triagem da MDV. O objetivo era somar as informações do cartão padrão de acompanhamento da MDV, caderneta de acompanhamento pré-natal e, de forma interdisciplinar, orientar e dinamizar o processo a ser desenvolvido. Na sequência, o médico já sabia do que se tratava, ou seja, que era uma paciente obesa da MDV que estava fazendo parte da pesquisa '**Avaliação do uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para idade gestacional em gestantes obesas**' integrada ao estudo maior.

Dessa forma, os três médicos obstetras faziam o pedido do fármaco, sem custos adicionais para gestante, no ambulatório da MDV. Esse procedimento, sem custo adicional, dependia do receituário dos médicos da MDV com o seu número de registro no conselho regional de medicina (CRM). Vale destacar que todos os médicos tinham conhecimento em detalhes sobre a pesquisa '**Avaliação do uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e recém-nascidos grandes para idade gestacional em gestantes obesas**', que tinha por propósito a administração do cloridrato de metformina 1000 mg/d, 500mg no café da manhã e 500mg no jantar.

Essa interatividade sobre carimbos informativos, formulários e sequência de atendimentos sobre os estudos que estavam sendo realizados na MDV foi desenvolvida em reuniões pré-estabelecidas junto aos médicos, através do orientador dos pesquisadores: doutor Jean Carl Silva, supervisor do setor de alto risco, coordenador do setor de pesquisa da Maternidade Darcy Vargas e professor adjunto da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) - Joinville (SC), Brasil.



### 3.6 RANDOMIZAÇÃO

A randomização é um processo de decisão que permite que os grupos de tratamento sejam alocados de forma aleatória com o objetivo de evitar viés de seleção (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014). A randomização para esta pesquisa ocorreu através de uma randomização simples e se desenvolveu da seguinte maneira: uma caixa com 40 cm de comprimento e 30 cm de largura de cor neutra (branca). No seu interior havia 400 papéis dobrados separadamente de igual tamanho, sendo que em 200 deles estava escrito 'grupo controle' e nos outros 200, 'grupo metformina'. A caixa apresentava um tamanho de modo a permitir uma distribuição adequada no momento de sacudi-la por cinco segundos. Antes do procedimento de escolha se explicava à mãe grávida como deveria ser o procedimento. A gestante, de olhos fechados, tinha por incumbência colocar a mão e pegar apenas um dos papéis. A escolha tinha apenas uma opção, sem poder repetir: grupo controle ou grupo metformina. Consecutivamente, o pesquisador colocava novamente o papel dobrado na caixa para que a próxima gestante a ser incluída, ao realizar a randomização, tivesse as mesmas oportunidades e igualdade de escolha com a mesma quantia de 200 papéis para cada grupo.

### 3.7 AMOSTRA

Obtivemos uma amostra por conveniência selecionando todas as pacientes atingidas no período do estudo.

### 3.8 COLETA DE DADOS

O formulário para registro de dados (Apêndice B) a ser aplicado para o ingresso da gestante no projeto apresentava as seguintes perguntas sobre elas próprias: nome da gestante, idade, data de nascimento, etnia, estado civil, escolaridade, número de gestações, IG de entrada e IMC naquele momento, ocupação, idade em 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 foram registrados ao longo do pré-natal durante as consultas no ambulatório de obesidade e foram solicitados na chegada das pacientes com IG  $\leq$  20 semanas. Portanto, durante a gestação nas datas pré-estabelecidas desde os exames requisitados pelos médicos, ou seja, os primeiros exames, depois com 24-28 semanas e 32-35 semanas. Os dados de acompanhamento durante a gestação foram: IG, IMC, dados lipídicos (CT, lipoproteína de alta densidade (HDL-c), LDL-c, TG), dados glicêmicos (Glicose em jejum, teste oral de tolerância a glicose (TOTG)). O exame de TOTG deveria ser pedido no segundo e no terceiro trimestre, e o exame de glicose em jejum para o primeiro trimestre.

Consecutivamente, para os desfechos perinatais observaram-se as seguintes informações: via de parto, DMG, PE, prematuridade, Apagar baixo no 1º e 5º minuto menor que sete (7), necessidade de tratamento na UTI neonatal e classificação de peso do RN (classificados da seguinte forma: PIG, que são aqueles abaixo do percentil 10, e GIG, que são aqueles acima do percentil 90) (BATTAGLIA; LUBCHENCO et al., 1967).

No presente estudo os principais desfechos avaliados foram: se houve ou não redução da via de parto cesariana e o número de RN GIG através da análise redução de risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar (NNT), explicado no item seguinte que fala sobre os procedimentos dos dados e análise estatística. Vale destacar que a coleta obteve sua finalização nos primeiros meses de 2018.

### 3.9 PROCEDIMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram tratadas estatisticamente por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 21.0. Todos os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis contínuas, a análise foi realizada por meio do cálculo de médias e desvios-padrão. Para a análise de hipótese e comparação entre as médias dos grupos foi utilizado o teste t de Student e quando a normalidade foi rejeitada utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney. Como suporte para verificar a normalidade da população foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi aplicado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para análise das proporções. Os fatores de risco foram identificados por análise univariada, que comparou as variáveis qualitativas pelo teste não paramétrico qui-quadrado ( $Q^2$ ). Calculou-se a RRA e NNT

para via de parto cesariana e RN GIG. Sobre a RRA, é o resultado após a intervenção, ou seja, a prevalência do risco basal da amostra que se mantém constante e vai reduzir após a intervenção desenvolvida. O NNT é o número de pacientes que se tem a tratar com determinado fármaco para se evitar um desfecho da doença.

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa teve seu início após a aprovação do CEP (Anexo-A), cujo número CAAE: 34863514.1.0000.5366 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos através da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e, consecutivamente, o número correspondente ao Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBECC), número: U1111-1162-6908. Dessa maneira, todas as orientações foram realizadas com o direito de recusa e com todas as garantias de se manter a integridade e privacidade dos dados obtidos correspondente à pessoa da gestante e ao seu bebê (BRASIL, 2012c). Toda produção científica fica sob responsabilidade do coordenador do estudo e os dados coletados em sigilo absoluto.

### 3.11 RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

As gestantes tiveram a possibilidade de participar de um estudo científico durante o seu pré-natal. Dentre outros, oportunizaram a contribuição científica para novos estudos e a possibilidade de novas pesquisas. Neste projeto, as mães grávidas obtiveram atendimentos multidisciplinares com técnicas e parâmetros nutricionais e exercícios físicos, somados à utilização de um antidiabético oral.

Sobre os riscos, a supervisão era tanto por parte dos pesquisadores quanto pela equipe multidisciplinar da MDV, que estavam de alerta para qualquer tipo de alteração ou sintomas. A gestante, no entanto, poderia sair do estudo a qualquer hora e poderia utilizar o serviço da maternidade. Caso houvesse intolerância à droga, ela seria atendida com todas as orientações médicas em caso de algum efeito colateral.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO

### AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA PARA REDUÇÃO DOS DESFECHOS OBSTÉTRICOS VIA DE PARTO CESARIANA E RECÉM-NASCIDOS GRANDES PARA IDADE GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

#### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é atualmente um problema mundial. Na gravidez, ela tem sido associada ao desenvolvimento de intercorrências materno-fetais. **Objetivo:** Avaliar o uso da metformina em gestantes obesas na redução via de parto cesariana e nos desfechos de recém-nascidos grandes para idade gestacional. **Método:** Ensaio clínico randomizado com mulheres grávidas obesas, divididas em dois grupos: grupo de estudo que utilizou metformina e grupo controle que seguiu rotina de pré-natal. As gestantes entraram no estudo com idade gestacional menor ou igual a 20 semanas e foram acompanhadas durante todo o pré-natal. Calculou-se a redução absoluta de risco e o número necessário a tratar num intervalo de confiança (IC) de 95% para os desfechos via de parto e recém-nascidos grandes para a idade gestacional. **Resultados:** Foram avaliadas 357 mães grávidas. No grupo metformina (n=171), no grupo controle (n=186). Sobre as características gerais das mães apontou apenas valores significativos para as variáveis IMC gestacional e estado civil ( $p < 0,01$ ). Nos resultados preventivos primários, no grupo metformina 68 (39,8%) realizaram cesariana, no grupo controle 117 (62,9%) tiveram a intercorrência ( $p < 0,01$ ). Houve redução no risco absoluto de 23,1 vezes (IC 95%: 13,0– 33,4) na cesariana com número necessário para tratar de 4,34 (IC 95%: 3,0 – 7,7) e, para redução de recém-nascidos grandes para idade gestacional não demonstrou valores significativos ( $p > 0,01$ ). **Conclusão:** Houve uma redução de 23,1 x no risco absoluto de via de parto cesariana com a utilização da metformina na população estudada, com a necessidade de tratar de 4,34 gestantes para evitar um desfecho e não identificou relevância estatística para redução de recém-nascidos grandes para idade gestacional, mas apresentou um percentual de 2.6% de aumento de risco absoluto ao nascer com o uso da metformina não sendo significativo.

**Descritores:** Metformina; Gravidez; Obesidade; Cesariana; Recém-nascido.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is currently a worldwide problem. In pregnancy, it has been associated with the development of maternal-fetal intercurrents. **Objective:** Evaluate the use of metformin for reduction of cesarean delivery and for the outcomes of large-for-gestational-age (LGA) newborn sin obese pregnant women. **Methods:** Randomized clinical trial with obese pregnant women, divided into 2 groups: a metformin group and a control group followed up by a prenatal routine. Pregnant women entered the study with gestational age less than or equal to 20 weeks, and were monitored throughout the prenatal period. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0, was used. For outcomes of delivery way and LGA newborns, the absolute risk reduction (ARR) and the number needed to treat (NNT), with a 95% confidence interval (CI), were calculated. **Results:** 357 pregnant women were evaluated. In the metformin group (n = 171) and in the control group (n = 186). Regarding the general characteristics of the mothers, only significant values were recorded for the variables pre-gestational BMI and marital status (p <0.01). In the primary prophylactic results, in the metformin group 68 (39.8%) underwent cesarean section, in the control group 117 (62.9%) presented intercurrent (p <0.01). There was na reduction in the absolute risk of 23.1 times (95% CI: 13.0 - 33.4) with number needed to treat of 4.34 (95% CI: 3.0 - 7.7). **Conclusion:** There was a 23.1% reduction in the absolute risk of cesarean delivery with the use of metformin in the studied population, with the need to treat 4.34 pregnant women to avoid an outcome, and did not identify statistical relevance for the reduction of large newborns to gestational age, but presented a 2.6% absolute risk increase at birth with the use of metformin not being significant.

**Keywords:** Metformin; Pregnancy; Obesity; Caesarean section; Newborn.

## INTRODUÇÃO

Nas condições relacionadas ao estado gestacional, são preocupantes as alterações e riscos inerentes da associação entre excesso de peso e gestação, principalmente quando a obesidade e o sobrepeso são condições desde o início do primeiro trimestre, aumentando os resultados adversos da gravidez.<sup>1</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza como classificação uma associação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e os riscos para a saúde. Nesse contexto, os valores de IMC variando entre 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> indicam sobrepeso, enquanto resultados iguais ou superiores a 30 kg/m<sup>2</sup> caracterizam-se como obesidade.<sup>2</sup>

No Brasil, a obesidade na gestação apresenta-se com um percentual de 25 a 30% das mães, visto que o fator relacionado ao comportamento alimentar da mãe grávida é uma das causas mais prevalente na literatura científica<sup>3,4</sup>. Dessa forma, a obesidade gestacional tornou-se um problema a ser enfrentado no país<sup>3,5</sup>, tendo em vista variáveis relacionadas à multifatorialidade, carências metodológicas, falta de controle e a necessidade de meios mais eficientes para conduzir o ganho de peso (GP) na gestação.

Pesquisas atuais com gestantes acima do peso apresentaram resultados significativos para recém-nascidos (RN) grandes para idade gestacional (GIG) e bebês macrossômicos (MCR).<sup>1,6,7</sup> Estudos ainda apontaram uma grande associação entre os desfechos obstétricos de cesarianas em mães acometidas pela obesidade.<sup>8,9</sup>

O impacto da obesidade em mulheres grávidas constitui um fator de risco para a saúde da mulher, não apenas pelo ganho de peso excessivo e suas eminentes intercorrências, mas também pelos inúmeros problemas que o feto e o RN podem prognosticar de acordo com as morbidades neonatais compostas (CNMs), entre outras, o sepse neonatal.<sup>10</sup> Pesquisa na atual década reconheceu a associação entre as possíveis e ou futuras intercorrências materno-fetais com o excesso de peso pré-gestacional, identificando em seus resultados a concebível relação entre o peso das mães durante a gravidez com a massa gorda (MG) do RN.<sup>8,9</sup>

A metformina e sua ação farmacocinética e farmacodinâmica amenizam a gliconeogênese no fígado, que vem a favorecer nos desfechos da gestação.<sup>11,12</sup>

Dentre outras, o fármaco está sendo usado no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico (PCOS) e apresenta um efeito adjunto em pacientes submetidos à quimioterapia para o tratamento do câncer.<sup>13,14</sup> O fármaco vem sendo investigado na bibliografia científica para prevenção de doenças hipertensivas específicas da gestação (DHEG) e nas intercorrências neonatais.<sup>15,16</sup> Estudo demonstrou resultados significativos para com os desfechos da gestação, como na via de parto cesariana e na redução da gliconeogênese no fígado.<sup>11,16,17</sup>

A metformina apresenta efeitos que podem ativar a enzima proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) e reduzir as conversões de compostos anglicanos.<sup>11</sup> Pesquisadores identificaram que os resultados das alterações de fosfato energético da fibra muscular pode ativar o AMPK e, concomitantemente, esta proteína apresenta a capacidade de desenvolver efeitos e mecanismos de recuperação energética através da biogênese mitocôndria e pelo bloqueio da gliconeogênese.<sup>18</sup> O cloridrato de metformina apresenta similaridade com mecanismos e efeitos desenvolvidos pelo exercício físico, uma vez que ele também consegue ativar o AMPK.<sup>11,18</sup>

Portanto, uma vez que a metformina apresenta relações com a redução de ganho de peso e autores sugerem a associação entre o ganho de peso do bebê com o IMC aumentado da mãe<sup>5,6</sup>, hipotetizamos a ideia de que a administração da droga pode ser coadjuvante e resultar em um menor número de parto cesárea (PC) e de RN GIG de gestantes com IMC  $\geq 30$ . Um pressuposto consistente, razão de que além da hiperglicemia, a obesidade na gravidez apresenta maiores percentuais de cesárea e um fator de risco para o nascimento de RN GIG em mulheres gestantes obesas que não apresentaram diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional (DMG).<sup>6</sup> Portanto, o estudo pretende avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina para redução da via de parto cesariana e desfechos de RN GIG em gestantes obesas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

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

Foi realizado um estudo de ensaio clínico randomizado, no período de 31 de outubro de 2014 a 28 de fevereiro de 2018. Foram selecionadas 357 gestantes com diagnóstico de obesidade e critérios adequados para participarem da pesquisa. Elas

foram divididas em dois grupos: um grupo controle e outro com intervenção do cloridrato de metformina. O tratamento foi desenvolvido na Maternidade Darcy Vargas (MDV), localizada no município de Joinville, estado de Santa Catarina, que possui serviço multidisciplinar de atendimento às gestantes obesas caracterizadas como grupo de risco.

### Aspectos Éticos

A pesquisa foi aplicada conforme regulamentações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O sigilo das gestantes e de seus filhos foi preservado. O estudo foi aprovado de acordo com a Plataforma Brasil pelo número CAAE: 34863514.1.0000.5366. As gestantes foram devidamente orientadas e esclarecidas quanto aos objetivos e devidamente informadas sobre o direito de recusa à participação em qualquer momento da pesquisa em questão, sem que, para tanto, sofressem prejuízo ou penalidade de qualquer natureza quer seja para ela ou para o seu bebê. Acrescenta-se que foi mantida a integridade, bem como a garantia e privacidade das informações obtidas durante o estudo e concomitantemente a confirmação do número correspondente ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBECC), número: U1111-1162-6908.

### Critérios de inclusão e exclusão das gestantes

Foram incluídas todas as gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com IMC  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ , com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, com rastreamento de maternas no início da gestação negativa, idade gestacional (IG) inferior a 20 semanas, sem patologias que interferissem na via de parto e no RN. Dessa forma, foram incluídas gestantes sem história ou presença de doença hepática, renal, gastrointestinal, alergia importante a medicamentos, ou outra característica que prejudicasse a absorção, distribuição, excreção ou o metabolismo do fármaco.

A exclusão foi realizada através dos seguintes fatores: por perda de seguimento, ou seja, por não aderirem ao tratamento; abandono da pesquisa ou por intolerância a droga.



## Acompanhamento

O acompanhamento foi realizado durante o pré-natal, conforme rotina básica recomendada pelo Ministério da Saúde. Todas as gestantes da pesquisa receberam assistência padrão da maternidade, sendo atendidas pelos serviços de nutrição, enfermagem, fisioterapia e obstetrícia. A MDV utiliza orientação de dieta com pequenas reduções na ingestão calórica de 24 Kcal/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. Quanto às atividades físicas, as mães grávidas também receberam orientações dos profissionais especializados da maternidade, com programa de caminhadas regulares de 20 minutos por dia.<sup>16</sup>

## Randomização

A randomização ocorreu através de um sorteio simples, da seguinte maneira: em um grupo, as gestantes que receberam junto com o tratamento padrão a metformina, com dosagem de 1000 miligramas diária (mg/d): 500mg no café e jantar. No grupo controle, somente o tratamento padronizado do hospital.

Desenvolveu-se da seguinte maneira: no seu interior havia 400 papéis dobrados separadamente de igual tamanho, sendo que em 200 deles estava escrito 'grupo controle' e nos outros 200, 'grupo metformina'. A caixa apresentava um tamanho de modo a permitir uma distribuição adequada no momento de sacudi-la por cinco segundos. Antes do procedimento de escolha se explicava à mãe grávida como deveria ser o procedimento. A gestante, de olhos fechados, tinha por incumbência colocar a mão e pegar apenas um dos papéis. A escolha tinha apenas uma opção, sem poder repetir: grupo controle ou grupo metformina. Consecutivamente, o pesquisador colocava novamente o papel dobrado na caixa para que a próxima gestante a ser incluída, ao realizar a randomização, tivesse as mesmas oportunidades e igualdade de escolha com a mesma quantia de 200 papéis para cada grupo.

## Amostra

Obteve-se uma amostra por conveniência selecionando todas as pacientes envolvidas no período do estudo.

## Coleta de dados

Nas características maternas, os dados coletados foram: idade da mãe, etnia, estado civil, escolaridade, número de gestações, idade gestacional (IG) de entrada e IMC gestacional. Também foram verificados os desfechos obstétricos pré-eclâmpsia (PE) e DMG. Consecutivamente, para os desfechos neonatais desfavoráveis verificaram-se as seguintes informações: prematuridade, RN PIG, apagar no 1º e 5º minutos valores abaixo de sete (7) e necessidade de tratamento na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI neonatal).

No presente artigo, os principais desfechos avaliados foram: a via de parto cesariana e o peso do RN. Sobre o peso do RN foi de acordo com o número de crianças classificadas como pequena para a idade gestacional (PIG) e grande para idade gestacional (GIG). Utilizou-se a escala de (BATTAGLIA; LUBCHENCO, 1967), os PIG são os RN abaixo do percentil 10, os adequados para idade gestacional (AIG) são os bebês que nascem entre o percentil 10 e 90, e os GIG são aquelas crianças que nascem acima do percentil 90.<sup>19</sup>

## Procedimento dos dados e análise estatística

As variáveis foram tratadas estatisticamente por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 21.0. A princípio, todos os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis contínuas, a análise foi realizada por meio do cálculo de médias e desvios-padrão. Para a análise de hipótese e comparação, entre as médias dos grupos foi utilizado o teste t de Student e quando a normalidade foi rejeitada utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney. Como suporte para verificar a normalidade da população foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi aplicado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para frequências

menores que cinco. Os fatores de risco foram identificados por análise univariada, que comparou as variáveis categorizadas pelo teste do Q<sup>2</sup>. Calculou-se a redução do risco absoluto (RRA) e número necessário a tratar para via de PC e RN GIG. O RRA é o resultado após a intervenção, ou seja, a prevalência do risco basal da amostra que se mantém constante e vai reduzir após a intervenção desenvolvida. O NNT é o número de pacientes que se tem a tratar com determinado fármaco para se evitar um desfecho da doença, enquanto o risco relativo (RR) é a razão entre o risco absoluto prevalente e o resultado do risco absoluto encontrado após a intervenção<sup>20</sup>. Para todos os resultados da pesquisa adotou-se um intervalo de confiança (IC) de 95%, considerando-se valores significativos quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A unidade básica de saúde encaminhou para o ambulatório de obesidade 492 gestantes obesas com  $IMC \geq 30$  ( $Kg/m^2$ ), caracterizadas como uma gravidez que apresenta maiores chances de riscos materno-fetais, para o atendimento especializado da MDV. No presente projeto, 79 grávidas apresentaram-se com características não compatíveis ao estudo: 16 gestantes tinham realizado cirurgia bariátrica, 22 tinham conhecimento em exames precedentes de doenças gastrointestinais (dispepsia, gastroenterite, esofagite ou gastrite), 28 doenças renais (história de pielonefrite, cistos renais ou insuficiência renal) e 13 gestantes já tinham conhecimento sobre a sua hipersensibilidade a medicações. Subsequentemente, 413 pacientes apontaram critérios adequados para participar do projeto e, destas, 34 mães desistiram de participar da pesquisa antes da randomização; 379 foram incluídas na randomização aleatória; posteriormente, quatro grávidas não aderiram ao tratamento, pois não conseguiram adaptar-se à administração nos horários estipulados, ou seja, dificuldade de se reeducar aos horários, quatro abandonaram a pesquisa por motivos particulares (não declarados), oito apresentaram intolerância a droga; seis mães cujos bebês nasceram fora da MDV; restaram 357 gestantes obesas com dados legíveis de mães que tiveram seus RN na maternidade. Dessa forma, obtivemos 186 (52,1%) gestantes do grupo controle e 171 (47,9%) do grupo metformina, melhor detalhado na figura 1.

A tabela 1 apresenta as características gerais das mães em uma comparativa entre os dois grupos: controle e metformina. As variáveis qualitativas não identifi-

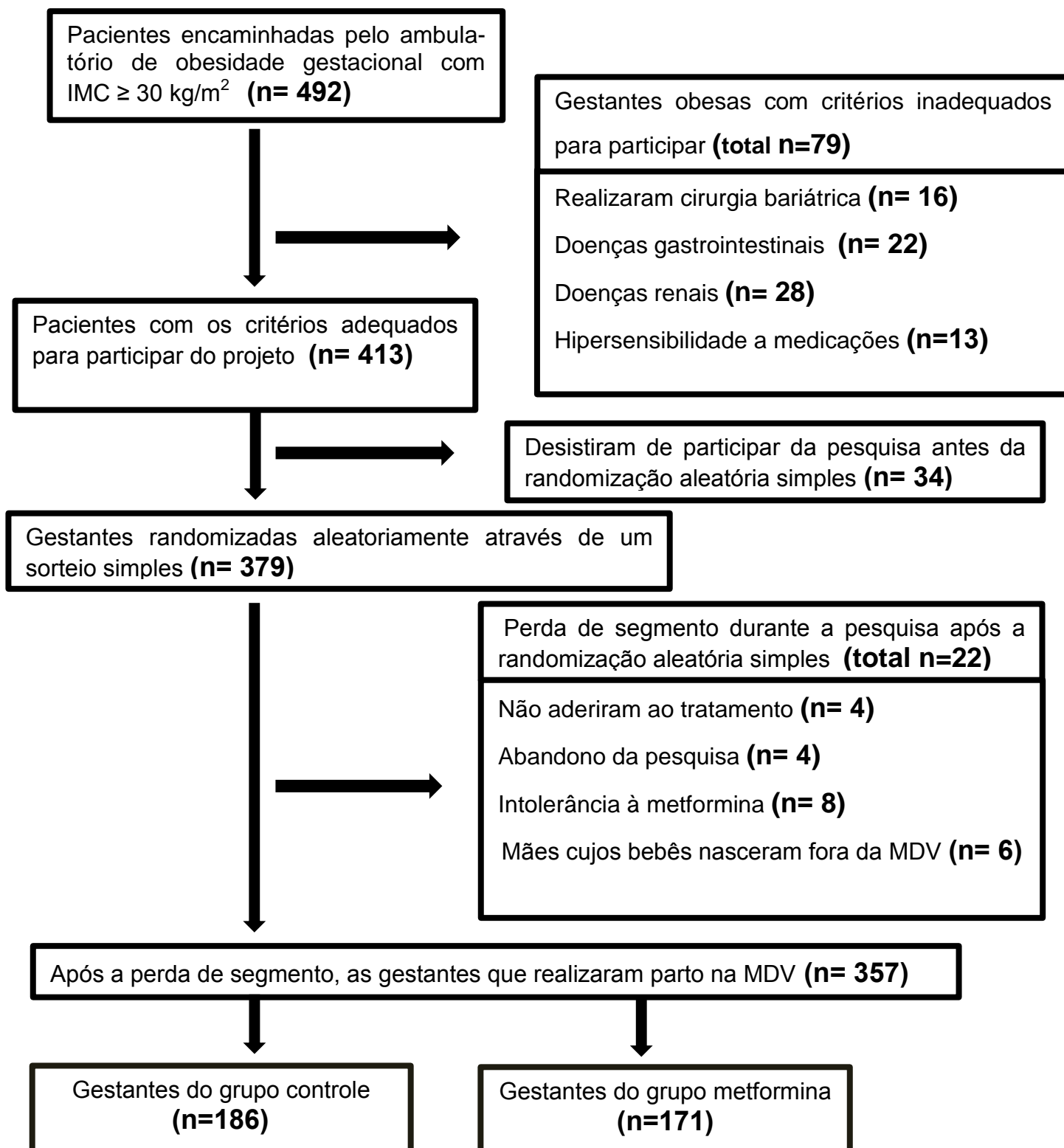
caram relevância para os fatores relacionados à etnia e à escolaridade ( $p > 0,05$ ). Nos aspectos quantitativos, o IMC gestacional revelou significância ( $p < 0,01$ ) e os fatores correspondentes à idade das mães, número de gestações e idade gestacional (IG) de entrada não indicaram diferenças estatísticas ( $p > 0,05$ ). Nos desfechos obstétricos para pré-eclâmpsia o presente estudo apresentou um resultado significativo ( $p < 0,01$ ) e, para o DMG, não apontou significância ( $p > 0,05$ ).

Nos desfechos neonatais desfavoráveis, não houve diferença entre os grupos, ou seja, não demonstrou uma redução estatística considerada significativa no grupo intervenção *versus* o grupo controle. Os desfechos desfavoráveis avaliados foram: prematuridade, RN PIG, Apgar-1 baixo, Apgar-5 baixo, UTI neonatal, ( $p > 0,05$ ), com maiores detalhes na tabela 2.

A tabela 3 ilustra a comparação da razão de riscos referentes à utilização da metformina para prevenção da via de parto cesariana nos respectivos grupos. No grupo de estudo ( $n=171$ ), cujas mães administraram metformina, o percentual foi de 39,8% de cesariana. No grupo controle ( $n=186$ ), a realização de parto Cesária ocorreu em 62,9% das gestantes apresentando diferença significativa, ou seja, uma redução estatística significativa no grupo intervenção comparado com o grupo controle ( $p < 0,01$ ). A redução de risco absoluto (RRA) foi de 23,1% (IC95%: 13,0– 33,24), com número necessário a tratar (NNT) de 4,38 (IC95%: 3,0 –7,7).

A tabela 4 demonstra a comparativa referente à razão de riscos pertinente à utilização da metformina para prevenção de RN GIG. No grupo intervenção ( $n=171$ ), incidiu em 30,4% de RN GIG, no grupo placebo ( $n=186$ ), 27,4%. Dessa forma, os parâmetros não apresentaram valores estatísticos significativos para redução de RN GIG ( $p > 0,05$ ). No entanto, houve um aumento de risco absoluto de 2,6 % e NNT de 38,5 gestantes.

**Figura 1** - Fluxograma dos participantes em cada estágio do estudo sobre a avaliação do uso da metformina para redução dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e RN GIG em gestantes obesas.



**Tabela 1** - Avaliação das características gerais das pacientes correspondente a pesquisa com o uso da metformina para redução de via de parto cesariana e RN GIG.

	Amostra global (n=357)	Grupo de estudo		Controle vs Metformina (p)
		Controle (n=186)	Metformina (n=171)	
<b>Idade (DP)</b>	29,1 (6,2)	29,6 (6,1)	28,6 (6,2)	0,12 *
<b>Etnia [n (%)]</b>				
Branca	279 (78,2)	140 (75,3)	139 (81,3)	
Preta	47 (13,2)	28 (15,1)	19 (11,1)	0,38 **
Outra	31 (8,7)	18 (9,7)	13 (7,6)	
<b>Estado civil [n (%)]</b>				
Solteira	58 (16,2)	26 (14,0)	32 (18,7)	
Casada	259 (72,5)	147 (79,0)	112 (65,5)	< 0,01 **
Outro	40 (11,2)	13 (7,0)	27 (15,8)	
<b>Escolaridade [n (%)]</b>				
< 8 anos	50 (14,0)	24 (12,9)	26 (15,2)	
Fundamental completo	105 (29,5)	50 (26,9)	55 (32,2)	0,23 **
Médio completo	166 (46,5)	88 (47,3)	78 (45,6)	
Superior complete	36 (10,1)	24 (12,9)	12 (7,0)	
<b>Número de gestações (DP)</b>	2,7 (2,0)	2,7 (2,0)	2,6 (2,0)	0,73 *
<b>IG de entrada (DP)</b>	11,4 (3,2)	11,5 (3,2)	11,3 (3,1)	0,62 *
<b>IMC Gestacional (DP)</b>				
IMC chegada	38,4( 5.2)	38,2 (5,7)	38,5 (4,6)	0,26 ***
IMC 3º. trimestre	38,1(4.8)	38,9( 5.4)	37,2 (4,2)	0,00 ***
<b>Desfechos obstétricos [n (%)]</b>				
Pré-eclâmpsia	54 (14,8)	41 (22,0)	13 (7,6)	< 0,01 **
DMG	25 (6,9)	15 (8,1)	10 ( 5,8)	0,34 **

Fonte: autor (2017). Abreviações: n, número de pacientes gestante obesas; %, percentual; DP, desvio padrão; IG, idade gestacional; IMC, índice de massa corporal; DMG, diabetes mellitus gestacional. Testes estatísticos: \* Teste T; \*\* Qui-quadrado; Mann-Whitney\*\*\*.

**Tabela 2** – Análise das proporções entre os dois grupos: controle versus metformina sobre os desfechos neonatais desfavoráveis.

	Amostra global (n=357) n (%)	Grupo de estudo		Controle vs Metformina (p)
		Controle (n=186) n (%)	Metformina (n=171) n (%)	
<b>Prematuridade</b>	18 (5,0)	9 (4,8)	9 (5,3)	0,35**
<b>RN PIG</b>	3 (0,8)	3 (1,6)	0 (0,0)	0,14**
<b>Apgar-1 baixo</b>	27 (7,6)	13 (7,0)	14 (8,2)	0,39**
<b>Apgar-5 baixo</b>	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,49**
<b>UTI neonatal</b>	6 (1,7)	3 (1,6)	3 (1,8)	0,52**

Fonte: Autor (2017). Abreviações: n, número de pacientes gestantes obesas; %, percentual; RN, recém-nascido; PIG, pequeno para idade gestacional; UTI, Unidade de terapia intensiva; ocorrência de APGAR ao 1º e 5º minutos baixos (<7) e internação em UTI neonatal. Testes estatísticos: Qui-quadrado\*\*.

**Tabela 3** - Metformina na prevenção de desfechos de via de parto cesariana.

	Grupo	Número de Cesáreas (%)	Valor p
	Controle (n=186)	117 (62,9)	< 0,01 †
	Metformina (n=171)	68 (39,8)	
<b>Cesariana</b>	<b>Apresentou Redução de risco absoluto (IC 95%)</b>		<b>NNT (IC 95%)</b>
	<b>23,1 (13,0-33,24)</b>		<b>4,34 (3,0-7,7)</b>

Fonte: Autor (2017). Abreviações: n, número de pacientes gestantes obesas; IC, Intervalo de confiança; NNT, Número necessário para tratar. Testes estatísticos: Teste qui-quadrado†.

**Tabela 4** - Metformina na prevenção desfechos de recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG).

	<b>Grupo</b>	<b>Número de RN GIG (%)</b>	<b>Valor p</b>
	Controle (n=186)	51 (27,4)	0,53 †
	Metformina (n=171)	52 (30,4)	
	<b>Não apresentou redução de risco absoluto (IC 95%)</b>		<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>RN GIG</b>	O estudo apontou <b>aumento de risco absoluto de 2,6%</b> com o uso da metformina 1000 mg/d		É necessário tratar <b>38,5</b> pacientes gestantes obesas com metformina para obtenção de um benefício e/ou evitar um desfecho de RN GIG.

Fonte: Autor (2017). Abreviações: n, número de pacientes gestantes obesas RN, Recém-nascido; GIG, Grande para idade gestacional; IC, Intervalo de confiança; NNT, Número necessário para tratar. Testes estatísticos: Teste qui-quadrado<sup>†</sup>.

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa demonstrou o impacto sobre a redução da cesariana e desfechos de RN GIG em gestantes obesas. Foi possível avaliar o uso da metformina na incidência de cesariana e no peso do RN e quantificar a RRA e o NNT para os principais objetivos do estudo. Dentre outras, a pesquisa apontou uma RRA na incidência de cesarianas e não nos desfechos de RN GIG. Sobre os RN GIG, o estudo apontou um aumento de 2,6% de risco com o uso da droga, não sendo, porém, significativo.

Embora esta pesquisa não tenha por objetivo de avaliar o impacto da ação farmacocinética da metformina, e sim a sua utilização e verificação de resultados para a obesidade gestacional, vale comentar a ação farmacocinética do cloridrato de metformina de acordo com estudiosos em um estudo científico.<sup>11</sup> A droga parece induzir a expressão gênica do pequeno receptor heterodímero do órfão nuclear (SHP; NR0B2), que contém um constituinte ativo para a ativação do AMP via proteína quinase PK (AMPK), proteína envolvida no controle de energia corporal e substratos metabólicos.<sup>11</sup> O estudo mostra que a expressão do gene SHP do hepatócito pode ser induzida pela metformina inibindo a atividade promotora do metabolismo do



colesterol mediada pelo fator nuclear do hepatócito 4-alfa ou pela proteína codificada 2 (FoxA2) de Carboxoquinase de fosfoenolpiruvato (PEPCK). Dessa maneira, os pesquisadores observaram que a metformina, ao inibir esses fatores nucleares ativando o SHP e AMPK, reduz a gliconeogênese hepática e a formação de lípidios.<sup>11</sup>

Uma pesquisa apontou a incidência de ganho de peso gestacional excessivo de 29,1% em mulheres com < 20 anos.<sup>21</sup> A metformina pode somar a outras estratégias terapêuticas como a atividade física que é um dos principais tratamentos preventivos.<sup>22</sup> Semelhante à metformina, a atividade física ativa o AMPK de várias maneiras e de diferentes rotas.<sup>18</sup> Para reduzir a gliconeogênese, o exercício físico aumenta o consumo de glicose pelo organismo e, subsequentemente, ocorre uma regulação negativa dos genes codificados da proteína MO25.<sup>18,22</sup> Quando a proteína MO25 é suprimida, ocorre uma regulação positiva dos genes codificadores de AMPK que ativa o transdutor da proteína CREB reguladora 2 (TORC2) que tem por função controlar as atividades proteicas e inibir as conversões no fígado de compostos aglicanos (piruvato), ou seja, reduzindo a gliconeogênese.<sup>18,22</sup>

Portanto, com a utilização da metformina, o presente estudo obteve os seguintes resultados: sobre as características gerais das mães demonstrou apenas valores significativos para as variáveis IMC gestacional e estado civil ( $p < 0,01$ ). O fármaco vem sendo usado em gestantes obesas com DMG e, ao ativar o AMPK, auxilia na redução do IMC.<sup>23,24</sup>

Uma pesquisa de corte transversal apontou um percentual total de 51,8% de cesarianas em gestantes obesas e 15% de RN GIG, o que confirma, através dos achados nos artigos científicos, a forte relação entre IMC elevado da mãe com parto cesariana e RN GIG.<sup>5</sup> Da mesma maneira, os percentuais estatísticos aumentam ao relacionarem-se esses desfechos com mulheres grávidas casadas acima do peso adequado.<sup>21</sup> Nos desfechos obstétricos, a presente pesquisa apresentou valor significativo para a PE ( $p < 0,01$ ). Esse resultado foi análogo aos resultados de outros autores que verificaram chances reduzidas para PE utilizando a metformina.<sup>25</sup>

Pesquisas utilizaram diferentes IG para dar início às terapias com metformina. Um estudo recente começou o tratamento com 12 a 18 semanas de gestação, reduzindo o GP nas mães grávidas obesas.<sup>25</sup> Outros autores instituíram o uso do fármaco desde o primeiro trimestre.<sup>26</sup> A média desta pesquisa quanto ao uso da droga se estabeleceu a partir de 11 a 18 semanas de gravidez, ratificou com outros es-

tudos já publicados a sua relevância em dar início à sua administração antes de 20 semanas de gravidez.

A dosagem de metformina pode ser relevante, sendo que o presente estudo apresentou diferença entre os dois grupos com uma dosagem de 1000 mg/d, ou seja, houve redução em alguns desfechos maternos. Uma metanálise com ensaios clínicos randomizados concluiu que o medicamento pode reduzir os riscos nos desfechos de mães grávidas acima do peso adequado.<sup>27</sup> Pesquisa utilizando metformina desde o primeiro trimestre com dosagem de 1.700 mg/d concluiu que diminuiram as complicações durante a gravidez e pós-parto em mulheres com PCOS.<sup>12</sup> Consecutivamente, com uma dosagem de 3000 mg/d, estudiosos identificaram diferenças significativas nos desfechos maternos.<sup>25</sup> O presente estudo utilizou 1000 mg/d na prevenção à via de PC e nos desfechos de RN GIG.

Vale comentar que, diante dos efeitos colaterais com o uso da metformina, destacam-se o vômito, as náuseas e a diarreia como sendo os mais frequentes.<sup>28</sup> Estudo demonstrou uma melhor aceitação com a administração da metformina em comparação com a insulina (76,6% vs. 27,2%), respectivamente ( $P < 0,01$ ).<sup>15</sup> A intolerância a um fármaco é um fator importante quanto a sua aceitação.<sup>15</sup> No vigente estudo, das 171 gestantes randomizadas que utilizaram a droga, apenas 4,7% apresentaram intolerância com a dosagem pré-estabelecida.

Estudo similar com grávidas obesas que utilizaram o medicamento não constatou a redução das chances de cesariana (OR = 0,93; IC 95% 0,62-1,38) ( $p=0,79$ ).<sup>25</sup> No entanto, o estudo aqui desenvolvido apontou uma RRA de cesariana no grupo metformina de 23,1 vezes (IC95% 13,0-33,24), uma vez que foi necessário tratar quatro gestantes a fim de prevenir um desfecho de cesariana (NNT=4,34), ( $p < 0,01$ ).

Para prevenção de RN GIG, porém, não houve RRA, ou seja, não apontou diferença entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ), compatibilizando com achado científico já publicado, que, mesmo após utilização do fármaco, não evidenciou redução nas chances de riscos para RN GIG (OR=1,11; IC95% 0,65-1,90), ( $p=0,79$ ) ( $p > 0,05$ ).<sup>25</sup>

Assim sendo, os valores não foram significativos para PE. Nesta pesquisa parece ter favorecido aos valores diminuídos de cesariana no grupo metformina. Visto em estudo recente, a forte relação entre cesariana e PE.<sup>29</sup>

Sobre as limitações, constataram-se as dificuldades nas comparativas literárias devido ao reduzido número de ensaios clínicos em gestantes obesas que utiliza-

ram a metformina como tratamento. Outro ponto insuficiente nas pesquisas científicas foram os restritos períodos de acompanhamentos dos RN no pós-parto. Logo, poderíamos ter melhores parâmetros sobre a utilização do fármaco e de futuros prognósticos. O mesmo se pode dizer do método de estudo utilizado para obtenção da amostra, visto que ele não se estabeleceu em uma ausência de informações sobre o que estava sendo administrado (duplo cego)<sup>20</sup>, uma vez que reduziriam as expectativas das mulheres grávidas, assim como as inferências do efeito placebo.

Portanto, novos ensaios clínicos inovadores são necessários e, mesmo que a metformina não tenha aqui demonstrado valores significativos para profilaxia de RN GIG, sugere-se a realização de novas pesquisas com diferentes dosagens do fármaco e, concomitantemente, atuais avaliações sobre os efeitos da droga para redução de via de PC.

## REFERÊNCIAS

1. Castaño IB, Sanchez PH, Perez NA, Salvador JJG, Quesada AG, Hernández JAG, Majen SL. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS One*. 2013; 8(11):804-810.
2. World Health Organization. WHO technical report series 894. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2000.
3. Nucci LB, Duncan BB, Mengue SS, Branchtein L, Shimidt MI FET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil Avaliação de ganho ponderal intra-gestacional em serviços de assistência pré-natal no Brasil. *Methods. Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(6):1367-1374.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico Pré-Natal e Puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Brasília (DF); 2005.
5. Silva JC, Amaral AR, Ferreira B da S, Petry Silva MR, Krelling PC. Obesidade durante a gravidez : resultados adversos da gestação e do parto. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2014; 36(11):509-513.
6. Dempsey JC, Williams M a., Leisenring WM, Shy K, Luthy D a. Maternal birth weight in relation to plasma lipid concentrations in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(5):1359-1368.

7. Paramsothy P, Lin YS, Kernic M A, Foster-schubert KE. Interpregnancy weight gain and cesarean delivery risk in women with a history of gestational diabetes. *Obs Gynecol.*2009;113(4):817-823.
8. Green C, Shaker D. Impact of morbid obesity on the mode of delivery and obstetric outcome in nulliparous singleton pregnancy and the implications for rural maternity services. *J Obs Gynaecol.*,. 2011;51(2):172-174.
9. Mendez-figueroa H, Chauhan SP, TruongVTT, Pedroza C, Chauhan SP. Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term. *Amer J Perinatol* 2017; 34(07): 655-662.
10. Yu, Z.; Han S, Zhu J, Sun X, JIC, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(4):61627.
11. Kim Y D, Park K. G., Lee Y. S., Park Y. Y., Kim D. K., Nedumaran B., Jang W. G., Cho W. J., Ha J. LIK. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes.* 2008; 57(2):306-314.
12. Vanky E, Salvesen K A, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformina reduces pregnancy complication without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod*, 2004; 19(8):1734-1740.
13. Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. Metformin: an anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113: 675-85.
14. Carvalho WA, carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2004;54(3): 448-464.
15. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-2015.
16. 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. :2012.
17. Bungum T, Peaslee D, Jackson A, Perez M. Exercise during pregnancy and type of delivery in nulliparae. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2000; 29(3): 258-64.
18. Pacheco C, Santos LHP, Alves JO, Queiros, NA, Soares PM, Ceccattol V M. Regulação gênica da via ampk pelo exercício físico: revisão sistemática e análise in silico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2017; 23(4): 327-334.

19. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71(2):159-163.
20. Fletcher, RH. Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 5.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014.
21. Kac G, Velásquez-Meléndez G. Gestational weight gain and macrosomia in a cohort of mothers and their children. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):47-53.
22. Popov D, Zinovkin R, Karger E, Tarasova O, Vinogradova O. Effects of continuous and intermitente aerobic exercise upon mRNA expression of metabolic genes in human skeletal muscle. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014; 54(3):362-9.
23. Gray SG, MCguire, TM, Cohen, N. Little PJ. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2017; 19(6):765-772.
24. Fattah EAAEI. Can metformin limit weight gain in the obese with pregnancy? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016; 5(3):818-25.
25. Syngelaki A, Nicolaidis KH., Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016; 374(1):434-34.
26. Fougner KJ, Vanky E, Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):771-776.
27. 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. *Irish Journal of Medical Science*. 2016; 185(2): 371-381.
28. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen, R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes & Metabolism*, 2011; 37(2):90-96.
29. Cho GJ, Kim LY, Min KJ, Sung YN, Hong SC, Oh MJ. Prior cesarean section is associated with increased preeclampsia risk in a subsequent pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15(24):1-6.

## CONCLUSÃO

Houve uma redução no percentual de 23,1% para redução de risco absoluto de via de parto cesariana com a utilização da metformina na população estudada, com a necessidade de tratar de 4,34 gestantes para evitar um desfecho. Para os RN GIG, o estudo não identificou relevância estatística para redução absoluta de risco, mas apresentou um percentual de 2,6% de aumento de risco absoluto ao nascer com o uso da metformina não sendo significativo.

## REFERÊNCIAS

- ABI-ABIB, R. C.; CABIZUCA, C. A.; CARNEIRO, J. R. I.; BRAGA, E. O.; COBAS, R. A.; GOMES, M. B. et al. Diabetes na gestação. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 3, p. 40–47, 2014.
- ABENHAIM, H. A.; KINCH, R. A.; MORIN, J.; BENJAMIN, A.; USHER, R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 275, n. 1, p. 39-43, 2007.
- ADAMO, K. B.; FERRARO, Z. M.; GOLDFIELD, G.; KEELY, E.; STACEY, D.; HADJIYANNAKIS, S.; et al. The Maternal Obesity Management (MOM) Trial Protocol: a lifestyle intervention during pregnancy to minimize downstream obesity. **Contemporary Clinical Trials**, v. 35, n. 1, p. 87-96, 2013.
- AGOSTI, M.; TANDOI, F.; MORLACCHI, L.; BOSSI, A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **Pediatrics Medica e Chirurgica**, v. 28, n. 39, p. 57-60, 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.
- ALBERICO, S.; MONTICO, M.; BARRESI, V.; MONASTA, L.; BUSINELLI, C.; SOINI, V.; et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 14, n. 23, p. 1-8, 2014.
- ALFADHLI, E. M. Gestational diabetes mellitus. **Saudi Medical Journal**, v. 36, n. 4, p. 399-406, 2015.
- 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.
- ALIYU, M. H.; LUKE, S.; WILSON, R. E.; SAIDU, R.; ALIO, A. P.; SALIHU, H. M.; et al. Obesity in older mothers, gestational weight gain, and risk estimates for preterm phenotypes. **Maturitas**, v. 66, n. 1, p. 88-93, 2010.
- 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.

ANDREASEN, K. R.; ANDERSEN, M. L.; SCHANTZ, A. L. Obesity and pregnancy. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 83, n. 11, p. 1022-1029, 2004.

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.

ASBEE, S. M.; JENKINS, T. R.; BUTLER, J. R.; WHITE, J.; ELLIOT, M.; RUTLEDGE, A. Preventing excessive weight gain during pregnancy through dietary and lifestyle counseling: a randomized controlled trial. **Obstetric Gynecology**, v. 113, n. (2 Pt 1), p. 305-312, 2009.

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

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

BARTON, J. R.; JOY, S. D.; RHEA, D. J.; SIBAI, A. J.; SIBAI, B. M. The influence of gestational weight gain on the development of gestational hypertension in obese women. **American Journal of Perinatology**, v. 32, n. 7, p. 615-620, 2015.

BASS, L. M.; BERESIN, R. Qualidade de vida em crianças obesas. **Einstein**, v. 7, n. 3, p. 295-301, 2009.

BASKETT, T. F. Shoulder dystocia. **Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 16, n. 1, p. 57-68, 2002.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **Journal of Pediatrics**, v. 71, n. 2, p. 159-163, 1967.

BENÍCIO, M. H. Q.; MARTINS, A. P. B.; VENANCIO, S. I.; BARROS, A. J. D. Estimativas da prevalência de desnutrição infantil nos municípios brasileiros em 2006. **Revista de Saúde Pública**, v. 4, n. 3, p. 560-570, 2013.

BETRÁN, A. P.; YE, J.; MOLLER, A. B.; ZHANG, J.; GÜLMEZOĞLU, A. M.; TORLONI, M. R. the increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. 0148343, 2016.

BEYUO, T.; OBED, S. A.; YAMOA, 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.



BHATTACHARYA, S.; CAMPBELL, D. M.; LISTON, W. A.; BHATTACHARYA, S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. **BMC Public Health**, v. 7, p. 1-8, 2007.

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.

BOUCHOUCHA, M.; UZZAN, B.; COHEN, R. Metformin and digestive disorders. **Diabetes & Metabolism**, v. 37, n. 2, p. 90-96, 2011.

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. **Manual Técnico Pré-Natal e Puerpério**. Atenção qualificada e humanizada. Brasília (DF); 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2011**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012a. [citado 2012 Abr 8]. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2011\\_fatores\\_risco\\_doencas\\_cronicas.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf)>

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, 2012b.

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. 2012c.

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.

BRIESE, V.; VOIGT, M.; WISSER, J.; BORCHARDT, U.; STRAUBE, S. Risks of pregnancy and birth in obese primiparous women: an analysis of German perinatal statistics. **Archives Gynecology Obstetrics**, v. 283, n. 2, p. 249-253, 2011.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A.; KJOS, S. L.; WATANABE, R. What is gestational diabetes? **Diabetes Care**, v. 30, n. 12, p. 105-11, 2007.

BUNGUM, T.; PEASLEE, D.; JACKSON, A.; PEREZ, M. Exercise during pregnancy and type of delivery in nulliparae. **Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing**, v. 29, n. 3, p. 258-64, 2000.

BURGOINE, T.; MONSIVAIS, P. Characterizing food environment exposure at home, at work, and along commuting journeys using data on adults in the UK. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2013.

CALLEGARI, M. S. B.; RESENDE, E. A.; BARBOSA NETO, O.; RODRIGUES JUNIOR, V.; OLIVEIRA, E. M.; BORGES, M. Obesidade e fatores de risco cardiometabólicos durante a gravidez. **Revista Brasileira de Cardiologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 10, p. 449-455, 2014.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase 2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 448-464, 2004.

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.

CATALANO, P. M.; EHRENBERG, H. M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. **BJOG**, v. 113, n. 10, p. 1126-1133, 2006.

CAUGHEY, A. B. preventive induction of labor: potential benefits if proved effective. *annals of family medicine*, **Annals of Family Medicine**, v. 5, n. 4, p. 292-293, 2010.

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.

CHEN, M.; MCNIFF, C.; MADAN, J.; GOODMAN, E.; DAVIS, J. M.; DAMMANN, O. Maternal obesity and neonatal apgar scores. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 89-95, 2010.

CHO, G. J.; KIM, L. Y.; MIN, K. J.; SUNG, Y. N.; HONG, S. C.; OH, M. J.; et al. Prior cesareansection is associated with increased preeclampsia risk in a subsequent pregnancy. **BMC Pregnancy Childbirth**. v.15, n. 24, p. 1-6, 2015.

CIDADE, D. G.; MARGOTTO, P. R.; PERAÇOLI, J. E. Principais complicações perinatais da obesidade e do sobrepeso pré-gestacionais. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 161-168, 2011.

CLAESSON, I. M.; SYDSJÖ, G.; BRYNHILDSEN, J.; CEDERGREN, M.; JEPPSSON, A.; NYSTRÖM, F.; et al. Weight gain restriction for obese pregnant women: a case-control intervention study. **BJOG**, v. 115, n. 1, p. 44-50, 2008.

COBB, L. K.; APPEL, L. J.; FRANCO, M.; JONES-SMITH, J. C.; NUR, A.; ANDERSON, C. A. The relationship of the local food environment with obesity: a systematic review of methods, study quality, and results. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 7, p. 1331-1344, 2015.

COOPER, G. M.; MCCLURE, J. H. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from why mothers die 2000-2002, the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom: chapter 9: anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 4, p. 417-423, 2005.

CORREIA, L. L.; SILVEIRA, D. M. J.; SILVA, A. C.; CAMPOS, J. S.; MACHADO, M. M.; ROCHA, H. A. L.; et al. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 133-145, 2011.

COYNE, K.; WHIGHAM, L. D.; O'LEARY, K.; YAKLIC, J. K.; MAXWELL, R. A.; LINDHEIM, S. R. Gestational carrier BMI and reproductive, fetal and neonatal outcomes: are the risks the same with increasing obesity? **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 1, p. 171-175, 2016.

CRANE, J. M.; WHITE, J.; MURPHY, P.; BURRAGE, L.; HUTCHENS, D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 31, n. 1, p. 28-35, 2009.

CROMI, A.; GHEZZI, F.; DI NARO, E.; SIESTO, G.; BERGAMINI, V.; RAIIO, L. Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 30, n. 6, p. 661-666, 2007.

D'AMÉLIO, M.T.S. **Estudo de gases de efeito estufa na Amazônia**. São Paulo: USP, 2006. 152 f. Dissertação. (Mestrado em Ciências) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2006.

DAUGAN, M.; DUFAY WOJCICKI, A.; D'HAYER, B.; BOUDY, V. Metformin: an anti-diabetic drug to fight cancer. **Pharmacological Research**, v. 113, n. 1, p. 675-685, 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.

DEMPSEY, J. C.; WILLIAMS, M. A.; LEISENRING, W. M.; SHY, K.; LUTHY, D. A.; LEISENRING, W.M. Maternal birth weight in relation to plasma lipid concentrations in early pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 190, n. 5, p. 1359-1368, 2004.

DOMINGUES, M. R.; BARROS, A. J. D. Leisure-time physical activity during pregnancy in the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Revista Saúde Pública**, v. 41, n. 12, p.173-180, 2007.

DOUGLAS, R. C. **Fisiologia Aplicada à Nutrição**. 2ª. ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A., 2006.

EHRENBERG, H. M.; MERCER, B. M.; CATALANO, P. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v. 191, n. 3, p. 964-968, 2004.

ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 163-171, 2010.

ENGEN, H. L. G.; STRIDSKLEV, S.; JÚLIUSSON, P. B.; SALVESEN, Ø.; ROELANTS, M.; CARLSEN, S. M. et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age; follow-up of two RCTs. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 4, p. 1612-1621, p. 2018.

FAO. **Global agriculture towards 2050**. High level expert forum. Roma, 12 e 13 de outubro. 2009.

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.; 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.

FERREIRA, C. B.; CESARETTI, M. L.; GINOZA, M.; KOHLMANN, O. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 409-415, 2009.

FLETEN, C.; STIGUM, H.; MAGNUS, P.; NYSTAD, W. Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. **Obstetrics & Gynecology**, v. 115, n. 2, p. 331-337, 2010.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; FLETCHER, G. S. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014.

FONSECA C. C.; ROCHA L. A. **Gestação e Atividade Física: Manutenção do programa de exercícios durante a gravidez.** Rev Brasileira de Ciência e Movimento. v. 20, n.1, p. 111-121, 2012.

FOUGNER, K. J.; VANK, E.; CARLSEN, S. M. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 68, n. 8, p. 771-776, 2008.

FREITAS, P. F. Fatores associados a taxas de cesárea em hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 472-480, 2009.

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.

GARCÍA-PATTERSON, A.; AULINAS, A.; MARÍA, M. A.; ORELLANA, I.; GINOVART, G.; ADELANTADO, J. M.; et al. Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 1623-1628, 2012.

GETAHUN, D.; ANANTH, C. V.; PELTIER, M. R.; SALIHU, H. M.; SCORZ, W. E. Changes in prepregnancy body mass index between the first and second pregnancies and risk of large-for-gestational-age birth. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 196, n. 6, p. 531-538, 2007.

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

GOMES, D. O.; COSTA, G. M. T. **Exercício Físico na Gravidez**, Instituto de Desenvolvimento Educacional do Alto Uruguai – IDEAU. REVISTA DE EDUCAÇÃO DO IDEAU, Vol. 8 – Nº 18 - Julho - Dezembro 2013.

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

GREEN, C.; SHAKER, D. Impact of morbid obesity on the mode of delivery and obstetric outcome in nulliparous singleton pregnancy and the implications for rural maternity services. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 51, n. 2, p. 172-174, 2011.

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.

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

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. 1-8, 2014.

HEMAUER, S. J.; PATRIKKEVA, S. L.; NANOVSKEYA, 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.

HENDLER, I.; BLACKWELL, S. C.; MEHTA, S. H.; WHITTY, J. E.; RUSSELL, E.; SOROKIN, Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 193, n. 3, p. 979-983, 2005.

HERMOND, J.; ROBBINS, R. B. Y. P. The Effects of Maternal Obesity on Neonates, Infants, Children, Adolescents, and Adults. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 1, p. 216-227, 2016.

HERRERA, E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. **Endocrine**, v. 19, p. 43-55, 2002.

HERRERA, E.; AMUSQUIVAR, E.; LÓPEZ-SOLDADO, I.; ORTEGA, H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Hormone Research**, v. 6, n. 3, p. 59-64, 2006.

HESLEHURST, N.; SIMPSON, H.; ELLS, L. J.; RANKIN, J.; WILKINSON, J.; LANG, R.; et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 9, n. 6, p. 635-683, 2008.

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

JARVIE, E.; RAMSEY, J. E. Obstetric management of obesity in pregnancy. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v.15, n.2, p. 83-84, 2010.

JOY, S.; ISTWAN, N.; RHEA, D.; DESCH, C.; STANZIANO, G. The impact of maternal obesity on the incidence of adverse pregnancy outcomes in high-risk term pregnancies. **American Journal of Perinatology**, v. 26, n. 5, p. 345-349, 2009.

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.

KAC, G. Determinant factors of postpartum weight retention: a literature review. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, n. 1, p. 455-466, 2001.

KAC, G.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Gestational weight gain and macrosomia in a cohort of mothers and their children. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 47-53, 2005.

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.

KANE, B. A.; KUMAR, V. Patologia Nutricional e Ambiental. In: KUMAR, V.; ABBAS, K. A.; FAUSTO, N. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro, Editora Elsevier Ltda, 2005.

KERBER, K. J.; GRAFT-JOHNSON, J. E.; BHUTTA, Z. A.; OKONG, P.; STARRS, A.; LAWN, J. E. Continuum of care for maternal, newborn, and child health: from slogan to service delivery. **Lancet**, v. 370, n. 9595, p.1358-69, 2007.

KERRIGAN, A. M.; KINGDON, C. Maternal obesity and pregnancy: a retrospective study. **Midwifery**, v. 26, n. 1, p. 138-146, 2010.

KIM, Y. D.; PARK, K. G.; LEE, Y. S.; PARK Y, Y.; KIM, D. K.; NEDUMARAN, B., et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP- activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. **Diabetes**, v. 57, n. 2, p. 306-314, 2008.

KINNUNEN, T. I.; PASANEN, M.; FOGELHOLM, M.; HILAKIVI-CLARKE, L.; WEIDERPASS, E.; LUOTO, R. Preventing excessive weight gain during pregnancy: a controlled trial in primary health care. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 7, p. 884-891, 2007.

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.

KOMINIAREK, M. A.; VONDERHEID, S.; ENDRES, L. K. Maternal obesity: do patients understand the risks? **Journal of Perinatology**, v. 30, p. 452-8, 2010.

KOSA, J. L.; GUENDELMAN, S.; PEARL, M.; GRAHAM, S.; ABRAMS, B.; KHARRAZI M. The association between pre-pregnancy BMI and preterm delivery in a diverse southern California population of working women. **Maternal and Child Health Journal**, v. 15, n. 6, p. 772-781, 2011.

LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; MONTEIRO, C. A. Sugar and overall macronutrient profile in the Brazilian family diet (2002-2003). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 3, p. 472-480, 2010.

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

LI, N.; LIU, E.; GUO, J.; PAN, L.; LI, B.; WANG, P.; et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82310, 2013.

LUCENA, M. R.; SOARES, E. C. S.; BOAS, W. W. V. General anesthesia for cesarean section. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 7-16, 2010.

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.

MACE, H. S.; PAECH, M. J.; MCDONNELL, N. J. Obesity and obstetric anaesthesia. **Anaesthesia and Intensive Care Journal**, v. 39, n. 4, p. 559-570, 2011.



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.

MARQUES, J. B.; REYNOLDS, A. Shoulder dystocia: an obstetrical emergency. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 4, p. 13-20, 2011.

MARTINS, E. B.; CARVALHO, M. S. Associação entre peso ao nascer e o excesso de peso na infância: revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2281-2300, 2006.

MARTIN, J. N. Jr.; MAY, W. L.; RINEHART, B. K.; MARTIN, R. W.; MAGANN, E. F. Increasing maternal weight: a risk factor for. **Southern Medical Journal**, v. 93, n. 7, p. 686-691, 2000.

MASCARELLO, K. C.; HORTA, B. L.; SILVEIRA, M. F. Complicações maternas e cesárea sem indicação: revisão sistemática e meta-análise. **Revista Saúde Pública**, v. 51, n.1, p. 1-11, 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.

MATAR, R.; TORLONI, M. R.; BETRÁN, A. P.; MERIALDI, M. Obesidade e gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 3, p. 107-110, 2009.

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.

MENDEZ-FIGUEROA, H.; CHAUHAN, S. P.; TRUONG, V. T. T.; PEDROZA, C.; CHAUHAN, S. P. Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term. **American Journal of Perinatology**, v. 34, n. 7, p. 655-662, 2017.

MERTENS, A; VERHAMME P.; BIELICKI, J. K.; PHILLIPS, M. C.; QUARCK, R.; ESTENGEL, D.; et al. increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defense are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: lcat gene transfer decreases atherosclerosis. **Circulation**, v. 107, n. 12, p. 1640-1646, 2003.

MEYER, B. J.; STEWART, F. M.; BROWN, E. A.; COONEY, J.; NILSSON, S.; OLIVECRONA, G.; et al. Maternal obesity is associated with the formation of small

dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 2, p. 643-52, 2013.

MISHIMA, F. K. T.; BARBIERI, V. O brincar criativo e a obesidade infantil. **Estudos de Psicologia**, v. 14, n. 3, p. 249-255, 2009.

MOORE, L. E.; BRIERY, C. M.; CLOKEY, D.; MARTIN, R. W.; WILLIFORD, N. J.; BOFILL, J.; et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 52, n. 11, p. 1011-1015, 2007.

MOSTELLO, D.; KALLOGJERI, D.; TUNGSIRIPAT, R.; LEET, T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. **American Journal Obstetrics & Gynecology**, v. 199, n. 1, p. 55.e1-e, 2008.

MOTTOLA, M. F.; GIROUX, I.; GRATTON, R.; HAMMOND, J.; HANLEY, A.; HARRIS, S.; et al. Nutrition and exercise prevent excess weight gain in overweight pregnant women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 2, p. 265-272, 2010.

MUSI, N.; HIRSHMAN, M. F.; NYGREN, J.; SVANFELDT, M.; BAVENHOLM, P.; ROOYACKERS, O.; et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2074-2081, 2002.

NAGAR, R.; YUAN, Q.; FREIFELD, C. C.; SANTILLANA, M.; NOJIMA, A.; CHUNARA, R.; et al. A case study of the New York city 2012–2013 influenza season with daily geocoded twitter data from temporal and spatiotemporal perspectives. **Journal of Medical Internet Research**, v. 16, n. 10, p. e236, 2014.

NANDI, J. K.; SAHA, D.; MITRA, A.; PAL, S. Maternal morbidity in low risk nulliparous mother associated with cesarean delivery before labor and following induction labor. **International Journal of Recent Scientific Research**, v. 6, n. 7, p. 5501-5504, 2015.

NG, S. K.; OLOG, A.; SPINKS, A. B.; CAMERON, C. M.; SEARLE, J.; MCCLURE, R. J. Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: results from a new cohort study. **BMC Public Health**, v. 10, n. 460, p. 1-10, 2010.

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, n. 1, p. 120-128, 2017.

NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Patterns and trends in foodportionsizes, 1977-1998. **JAMA**, v.289, n. 4, p. 450-453, 2003.

NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Changes in beverageintake between 1977 and 2001. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 27, n. 3, p. 205-210, 2004.

NOMURA, R. M.; ALVES, E. A.; ZUGAIB, M. Complicações maternas associadas ao tipo de parto em hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, p. 9-15, 2004.

NUCCI, L. B.; SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; FUCHS, S. C.; FLECK, E. T.; SANTOS BRITTO, M. M. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 6, p. 502-507, 2001.

O`CONNOR, L. J.; STEPHENSON RG. **Fisioterapia Aplicada à Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo, Editora Manole, 2004.

OHNUKI, M.; TAKAHASHI, N.; YAMASAKI, M.; FUKUI T. Different localization in rat brain of the novel cytosolic ketone body-utilizing enzyme, acetoacetyl-CoA synthetase, as compared to succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase. **Biochim Biophysica Acta**, v. 1729, n. 3, p. 147-153, 2005.

OLIVEIRA, F. A.; MARTINS, K. P. H. Implicações subjetivas da relação mãe-criança nos quadros de obesidade infantil. **Estilos clínicos**, v. 17, n. 1, p. 122-135, 2012.

OLIVEIRA, M. R.; DESSEN, M. A. Alterações na rede social de apoio durante a gestação e o nascimento de filhos. **Estudos de Psicologia**, v. 29, n. 1, p. 81-88, 2012.

OLIVEIRA, R. R.; MELO, E. C.; FALAVINA, L. P.; MATHIAS, T. A. F. The growing trend of moderate preterm births: an ecological study in one region of Brazil. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0141852, 2015.

OLIVEIRA, M. V. O.; OBERST, P. V.; LEITE, G. K. C.; AGUEMI, A.; KENJ, G.; LEME, V. D. T.; et al. Sonda de Foley cervical versus misoprostol vaginal para o preparo cervical e indução do parto : um ensaio clínico randomizado. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 7, p. 46-51, 2010.

OMETTO, J.P.H.B.; NOBRE, A. D.; ROCHA, H. R.; ARTAXO, P.; MARTINELLI, L. A. Amazônia and thje modern carbon cycle: lessons learned. **Oecologia**, v. 143, n. 4, p. 363-500, 2005.

PACHECO, C.; SANTOS, L. H. P.; ALVES, J. O.; QUEIROS, A. N.; SOARES, P. M.; CECCATTOL, V. M. Regulação gênica da via ampk pelo exercício físico: revisão sistemática e análise in silico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 4, 2017.

PAIVA LV, NOMURA RMY, DIAS MCG, ZUGAIB M. Obesidade materna em gestações de alto risco e complicações infecciosas no puerpério. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 4, p. 453-458, 2012.

PARAMSOTHY, P.; LIN, Y. S.; KERNIC, M. A.; FOSTER-SCHUBERT, K. E. Interpregnancy weight gain and cesarean delivery risk in women with a history of gestational diabetes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 113, n. 4, p. 817-823, 2009.

PATAH, L. E. M.; MALIK, A. M. Modelos de assistência ao parto e taxa de cesárea em diferentes países. **Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 1-9, 2011.

PATHI, A.; ESEN, U.; HILDRETH, A. A. Comparison of complications of pregnancy and delivery in morbidly obese and non-obese women. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 26, n. 6, p. 527-530, 2006.

PESCATELLO, L. S. **ACSM ' s Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Baltimore: Editora Philadelphia, 2014.

POPOV, D.; ZINOVKIN, R.; KARGER, E.; TARASOVA, O.; VINOGRADOVA, O. Effects of continuous and intermitente aerobic exercise upon mRNA expression of metabolic genes in human skeletal muscle. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v. 54, n. 3, p.362-369, 2014.

POSTON, L.; BELL, R.; CROKER, H.; FLYNN, A.; GODFREY, K. M.; GOFF, L. E.; et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 10, p. 767-777, 2015.

RATTNER, D.; RABELLO NETO, D. L.; LANSKY, S.; VILELA, M. E.; BASTOS, M. H. As cesarianas no Brasil: situação no ano de 2010, tendências e perspectivas. IN: BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde**. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. p. 371-97.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE (RIPSA). **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. 2a ed. Brasília (DF): Organização Pan-Americana da Saúde; 2008.

REIS, Z. S. N.; LAGE, E. M.; AGUIAR, R. A. L. P.; GASPAR, J. S.; VITRAL, G. L. N.; MACHADO, E. G. Associação entre risco gestacional e tipo de parto com as repercussões maternas e neonatais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 65-71, 2014.

RIBEIRO, S. P.; COSTA, R. B.; DIAS, C. B. macrosomia neonatal: fatores de risco e complicações pós-parto. **NASCER E CRESCER - Birth and Growth Medical Journal**, v. 26, n. 1, p. 21-30, 2017.

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. 217, n. 3, p. 282-302, 2017.

ROSENBERG, T. J.; GARBERS, S.; CHAVKIN, W.; CHIASSON, M. A. Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population. **Obstetrics & Gynecology**, v. 102, n. 5, p. 1022-1027, 2003.

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.; GAO, W.; BATTIN, M. R.; MOORE, M. P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 19, p. 2003-2015, 2008.

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

SAEREEPORNCHARENKUL, K. Correlation of BMI to pregnancy outcomes in Thai women delivered in Rajavithi Hospital. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 94, (suppl 2): p. S52-S58, 2011.

SALIM, C. M.; BICALHO, R. N. M. Obesidade infantil - aspectos psicológicos envolvidos na causa e suas conseqüências. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 23-37, 2008.

SAMIENTO-PIÑA, M.; REYNA-VILLASMIL, E.; MEJIA-MONTILLA, J.; SANTOS-BOLÍVAR, J.; TORRES-CEPEDA, D.; REYNA-VILLASMIL, N. Valor predictivo de la proteinuria en 24 horas en la resultante neonatal de las preeclámpicas. **Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia**, v. 44, n.3, p.119-124, 2017.

SARKAR, R. K.; COOLEY, S. M.; DONNELLY, J. C.; WALSH, T.; COLLINS, C.; GEARY, M. P. The incidence and impact of increased body mass index on maternal and fetal morbidity in the low-risk primigravid population. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 20, n. 12, p. 879-883, 2007.

SCHMIDT, R. A. C. A questão ambiental na promoção da saúde: uma oportunidade de ação multiprofissional sobre doenças emergentes. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 373-392, 2007.

SEBIRE, N. J.; JOLLY, M.; HARRIS, J. P.; WADSWORTH, J.; JOFFE, M.; BEARD, R. W.; et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**. v. 25, n. 8, p. 1175-82, 2001.

SKOW, R. J.; KING, E. C.; STEINBACK, C. D. D. M. The influence of prenatal exercise and pre-eclampsia on maternal vascular function. **Clinical Science**, v.131, n. 17, p. 2223-2240, 2017.

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.; PETRY, J. F.; SILVA, M. R.; KRELLING, P. C. Obesidade durante a gravidez : resultados adversos da gestação e do parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 11, p. 509-513, 2014.

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. **Revista FEMINA**, v. 42, n. 3, p. 135-140, 2014.

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.

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.; 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.

SINHA, R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. **Biological Psychology**, v.131, n. 1, p. 5-13, 2017.

STAMILIO, D. M.; SCIFRES, C. M. Extreme obesity and postcesarean maternal complications. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 2, p. 227-232, 2014.

STEVENS, G. A.; SINGH, G. M.; LU, Y.; DANAEI, G.; LIN, J. K.; FINUCANE, M. M.; BAHALIM, A. N.; et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. **Population Health Metrics**, v. 10, n. 1, p. 22-27, 2012.

STOTLAND, N. E.; CAUGHEY, A. B.; BREED, E. M.; ESCOBAR, G. J. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 87, n. 3, p. 220-226, 2004.

STULBACH, T. E.; BENÍCIO, M. H. D.; ANDREAZZA, R.; KONO, S. Determinantes do ganho ponderal excessivo durante a gestação em serviço público de pré natal de baixo risco. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n.1, p. 99-108, 2007.

STUMVOLL, M.; HÅRING, 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.; PASTIDES, A.; SHEHATA, H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 374, n. 1, 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.

TERTTI, K.; EKBLAD, U.; KOSKINEN, P.; VAHLBERG, T.; RONNEMAA, T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 246–251, 2013.

TOSCHKE, A. M.; KOLETZKO, B.; SLIKKER, J. R. W.; HERMANN, M.; VON, KRIES R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. **European Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 8, p. 445-448, 2002.

TRUONG, Y. N.; YEE, L. M.; CAUGHEY, A. B.; CHENG, Y. W. Weight gain in pregnancy: does the Institute of Medicine have it right? **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 21, n. 3, p. 362 e 1-8, 2015.

VANKY, E.; SALVESEN, K. A.; HEIMSTAD, R.; FOUGNER, K. J.; ROMUNDSTAD, P.; CARLSEN, S. M. Metformina reduces pregnancy complication without affecting

androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. **Human Reproduction**, v.19, n.8, p.1734-1740, 2004.

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**, v. 13, n. 1, p. 107-110, 2016.

VÍTOLO, M. R.; BUENO, M. S. F.; GAMA, C.M. Impacto de um programa de orientação dietética sobre a velocidade de ganho de peso de gestantes atendidas em unidades de saúde. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n.1, p. 13-19, 2011.

VITTOLO, M. R. **Nutrição da gestação à adolescência**. 1<sup>o</sup>. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2003.

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

WALKER, M. C.; FERGUSON, S.E.; ALLEN V. M. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2003; (2): CD003580.

WANG, Y.; BEYDOUN, M. A. Meat consumption is associated with obesity and central obesity among US adults. **International Journal of Obesity**, v. 33, n.1, p. 621-628, 2009.

WEISS, J. L.; MALONE, F. D.; EMIG, D.; BALL, R. H.; NYBERG, D. A.; COMSTICK, C. H.; et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 190, n. 4, p. 1091–1097, 2004.

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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report. Series 894. **Geneva**: WHO; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global strategy on diet, physical activity and health: childhood overweight and obesity [relatório na internet; acesso em 2017 10 de março]. **Geneva**: WHO; 2014.

WRIGHT, D.; SYNGELAKI, A.; AKOLEKAR, R.; POON, L. C.; NICOLAIDES, K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and



medical history. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**; v. 213, n. 1, p. 62. e 1-10, 2015.

YU, Z.; HAN, S.; ZHU, J; SUN, X.; J. I. C.; GUO, X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. 61627, 2013.

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**, v. 185, n. 2, p. 371–381, 2016.

ZHUO, Z.; WANG, A.; YU, H. Effect of Metformin Intervention during Pregnancy on the Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2014, n.1, p. 381231, 2014.

ZOU, M. H.; KIRKPATRICK, S. S.; DAVIS, B. J.; NELSON, J. S.; WILES, W. G. 4TH.; SCHLATTNER, U.; et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo – role of mitochondrial reactive nitrogen species. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279. n. 42, p. 43940-43951, 2004.

**ANEXO A – Termo de consentimento 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,

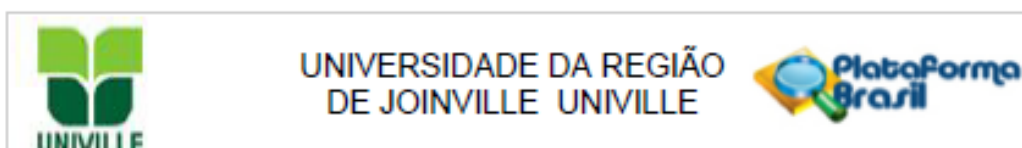
**Endereço:** Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 17.

**Bairro:** Zona Industrial **CEP:** 89.219-710

**UF:** SC **Município:** JOINVILLE

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

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



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), triglicérides (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.

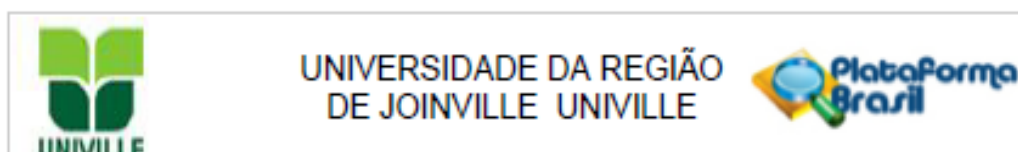
**SECUNDÁRIOS:** Avaliar a incidência de DMG em gestantes obesas; Avaliar a incidência de DMG em gestantes obesas que utilizaram a metformina; Avaliar se o cloridrato de metformina, administrada em gestantes reduz a incidência da DMG durante a gestação; Avaliar alterações no perfil lipídico das gestantes 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 Maischitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.  
 Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710  
 UF: SC Município: JOINVILLE  
 Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitica@univille.br



Continuação do Parecer: 801.026

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 concepto.

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, 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

**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 às instituições participantes por meio eletrônico.

**PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO:** A pesquisa terá início 01 Outubro de 2014 a 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 identificá-la serão mantidos em sigilo, e a divulgação da presente pesquisa, restrita ao dados



dela coletados, e conclusões, manterá privacidade, ética e sigilo quando à 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 sem 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, posteriormente, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo dele e sobre o estudo, recebendo explicações que responderam por completo às 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

Pesquisa Clínica “Uso da metformina para prevenção dos desfechos obstétricos via de parto cesariana e de recém-nascidos grandes para idade gestacional” DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE – Prof. Dr. Jean Carl Silva / Doutorando Iramar Baptistella do Nascimento – 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 ( ) pardo ( ) 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 – Formulário de orientação médica**

**PROJETO AMBULATORIO  
OBESIDADE GESTACIONAL****CHEGADA**

GRUPO CONTROLE ( )

GRUPO METFORMINA ( )

**EXAMES A SEREM SOLICITADOS**

Glicemia de Jejum

Colesterol Total

LDL-c

HDL-c

Triglicerídeo

**PROJETO AMBULATORIO  
OBESIDADE GESTACIONAL****24/28 SEMANAS**

GRUPO CONTROLE ( )

GRUPO METFORMINA ( )

**EXAMES A SEREM SOLICITADOS**

Teste Oral de Tolerância Glicose

Colesterol Total

LDL-c

HDL-c

Triglicerídeo

**PROJETO AMBULATORIO  
OBESIDADE GESTACIONAL****32/35 SEMANAS**

GRUPO CONTROLE ( )

GRUPO METFORMINA ( )

**EXAMES A SEREM SOLICITADOS**

Teste Oral de Tolerância Glicose

Colesterol total

LDL-c

HDL-c

Triglicerídeo

**APÊNDICE D – Cartão de registro da Maternidade Darcy com o carimbo indicando obesidade gestacional referente a pesquisa com o uso do Fármaco (cloridrato de metformina)**

DATA	HT	HG	PV	VZO	G	VRD	TAXA	ATENÇÃO/EXAME SOLICITADOS	EREM
								Chegada: 24/28 Semanas    32/35 Semanas Data: / /    Data: / /    Data: / / IG: _____    IG: _____    IG: _____ TGO: _____    TTOG: _____    TTOG: _____ CT: _____    CT: _____    CT: _____ LDL-c: _____    LDL-c: _____    HDL-c: _____ HDL-c: _____    HDL-c: _____    HDL-c: _____ TG: _____    TG: _____    TG: _____ IMC: _____    IMC: _____    IMC: _____	
Eco	IG	Ila	Plac	DBP	CC	CA	CA		

ESTADO DE SANTA CATARINA  
Secretaria de Estado da Saúde  
Sistema Único de Saúde - SUS

**GESTANTE**

NOME \_\_\_\_\_

IDADE \_\_\_\_\_ ALTURA \_\_\_\_\_

TIPOLOGIA SGL \_\_\_\_\_ MARIDO \_\_\_\_\_

G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

AO \_\_\_\_\_ PESO RN \_\_\_\_\_

DIAM \_\_\_\_\_ DPP \_\_\_\_\_

FATOLOGIA ASSOCIADA \_\_\_\_\_

É IMPORTANTE ZELAR POR ESTE CARTÃO E CUIDAR PARA QUE SEJA PREENCHIDO CORRETAMENTE.

VACINA ANTITETÂNICA  
 1ª DOSE \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2ª DOSE \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 REFORÇO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 UBS \_\_\_\_\_

PROJETO  
 AMBULATÓRIO  
 OBESIDADE  
 GESTACIONAL  
 Controle ( )  
 Metformina ( )

ATENÇÃO/EXAME SOLICITADOS		EREM
Chegada:	24/28 Semanas	32/35 Semanas
Data:	/ /	/ /
IG:	_____	_____
TGO:	_____	_____
CT:	_____	_____
LDL-c:	_____	_____
HDL-c:	_____	_____
TG:	_____	_____
IMC:	_____	_____

PROJETO  
AMBULATÓRIO

OBESIDADE  
GESTACIONAL

Controle ( )  
Metformina ( )



**APÊNDICE E - 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.; SILVA, G. D. da.; 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. 103-111, 2016.

doi.org/10.1590/1806-93042016000200002

Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292016000200093&script=sci\\_arttext&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292016000200093&script=sci_arttext&tIng=pt).

**Acesso em 09 de maio de 2018**

**APÊNDICE F – ARTIGO: Dislipidemia e obesidade materna: prematuridade e prognóstico neonatal**

**ARTIGO**

DO NASCIMENTO, I. B.; DIENSTMAMM, D.; SOUZA, L. R.; SILVA, T. R.; FLEIG, R.; SILVA, J. C. Dislipidemia e obesidade materna: Prematuridade e desfechos neonatal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.64, n. 3, p. 264-271, 2018.

doi.10.1590/1806-9282.64.03.264

Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302018000300264](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000300264)

**Acesso em 15 de maio de 2018**

**APÊNDICE G – ARTIGO: Efetividade da metformina na prevenção do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas**

**ARTIGO**

SALES, W.B.; DO NASCIMENTO, I. B.; DIENSTMANN, G.; SOUZA, M. L. R.; SILVA, G. D.; SILVA, J. C. Efetividade da metformina na prevenção do diabetes mel-litus gestacional em gestantes obesas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.40, n.4, p.180-187, 2018.

doi.10.1055/s-0038-1642632

Disponível em:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1642632..>

**Acesso em 09 de maio de 2018**

**APÊNDICE H – ARTIGO: Associação entre ganho de peso gestacional, classificação de peso ao nascer e tipo de tratamento em mães diabéticas**

**ARTIGO**

DO NASCIMENTO, I. B.; DIENSTMAMM, D.; VIEIRA, M. R.; SILVA, T. R.; FLEIG, R.; SILVA, J. C. Associação entre ganho de peso gestacional, classificação de peso ao nascer e tipo de tratamento em mães diabéticas. **Revista Mundo da Saúde**, v., n. , p. 431-440, 2018.

doi. 10.15343/0104-7809.20184202

Disponível:

<http://www.revistamundodasaude.com.br/index.php/principal/edicoes2>

**Acesso em 11 de julho de 2018**



**APÊNDICE I – ARTIGO: Avaliação dos resultados de pré-eclâmpsia após utilização da metformina durante a gestação: revisão sistemática e metanálise**

**ARTIGO**

DO NASCIMENTO, I. B.; DIENSTMANN, G.; SOUZA, M. L. R.; HOFFMANN, C. B. P. C.; FLEIG, R.; SILVA, J. C. Avaliação dos resultados de pré-eclâmpsia após utilização da metformina durante a gestação: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 2018.

Artigo aceito em 06 de agosto de 2018 (encontra-se no **prelo** para publicação em 2018).

**Acesso em 10 de agosto de 2018**

# AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: Iramar Baptistella do Nascimento

RG: 6070387

Título da Tese: AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA PARA A REDUÇÃO DOS DESFECHOS OBSTÉTRICOS VIA DE PARTO CESARIANA E RECÉM-NASCIDOS GRANDES PARA A IDADE GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da Tese de minha autoria.

**Joinville, 14 de novembro de 2018.**



---

Assinatura do aluno