

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE

MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**EFEITO DO CLORIDRATO DE METFORMINA SOBRE O PERFIL LIPÍDICO,
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E GANHO DE PESO EM GESTANTES OBESAS**

GUILHERME DIENSTMANN

ORIENTADOR PROF. DR. JEAN CARL SILVA

Joinville – SC

2018

GUILHERME DIENSTMANN

**EFEITO DO CLORIDRATO DE METFORMINA SOBRE O PERFIL LIPÍDICO,
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E GANHO DE PESO EM GESTANTES
OBESAS**

Projeto de Dissertação de Mestrado
apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre
em Saúde e Meio Ambiente, na
Universidade da Região de Joinville.
Área de Concentração Saúde.
Orientador: Profº Drº Jean Carl Silva.

Joinville – SC

2018

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

D562e	Dienstmann, Guilherme Efeito do cloridrato de metformina sobre o perfil lipídico, índice de massa corporal e ganho de peso em gestantes obesas/ Guilherme Dienstmann; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2018. 74f. : il. : 30 cm Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville) 1. Metformina. 2. Mulheres grávidas. 3. Índice de massa corporal. 4. Ganho de peso. 5. Obesidade. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título. CDD 612.63
-------	---

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

Termo de Aprovação

"Avaliação do Efeito do Cloridrato de Metformina sobre o Perfil Lipídico, Índice de Massa Corporal e ganho de peso em Gestantes Obesas"

por

Guilherme Dienstmann

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre 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.

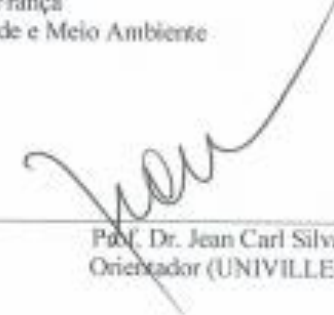


Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Paulo Henrique Condessa 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. Daniela Delvingde Lima
(UNIVILLE)

Joinville, 23 de novembro de 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha esposa, Andressa Dienstmann, por todo apoio e companheirismo, sempre com palavras otimistas, nunca deixando eu me desanimar, e que, mesmo frente a todas as dificuldades, sempre cuidou da nossa família. Também agradeço aos meus pais, Roberto e Maria Marlene Dienstmann, que mesmo distantes, sempre se fizeram presentes.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Jean Carl Silva, por todo apoio, ensinamentos e disponibilidade, tanto às 22h quanto às 05h, durante toda essa trajetória.

Gostaria de agradecer também ao nosso grupo de pesquisa da Maternidade Darcy Vargas, em especial ao Matheus Leite, que sempre se disponibilizou e trabalhou com excelência.

Aos colegas/amigos da Turma XVI. Com certeza, uma turma inesquecível.

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e à UNIVILLE por todos os professores que compartilharam suas experiências e que, de algum modo, contribuíram para a concretização desse projeto.

A todos que colaboraram para a realização desse sonho, meu muito obrigado!

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância”.

John F. Kennedy

RESUMO

Objetivo Geral: Avaliar o perfil lipídico, Índice de Massa Corporal (IMC) e ganho de peso de gestantes obesas e o efeito do cloridrato de metformina sobre esses parâmetros. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado realizado em uma maternidade pública de Joinville/SC, desde 31 de outubro de 2014 até 25 de janeiro de 2018. As gestantes obesas ($\text{IMC} \geq 30,0$) foram randomizadas em dois grupos: metformina e controle. Todas as gestantes receberam acompanhamento pré-natal padrão e foram orientadas a realizarem dieta e caminhadas diárias. Apenas o grupo metformina recebeu cloridrato de metformina de 500 mg, duas vezes ao dia, antes do café-da-manhã e jantar. Foram realizados exames laboratoriais de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) em um primeiro (<20 semanas), segundo (24-28) e terceiro momento (32-34), assim como foram acompanhados o ganho de peso e IMC, durante os três momentos. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e medianas e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. Em todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores de p inferiores a 0,05. **Resultados:** Durante o período gestacional, as únicas diferenças significativas observadas foram os aumentos dos valores de HDL (10,4 vs. 4,6, $p < 0,01$) e TG (55,8 vs. 71,5, $p = 0,01$), nos grupos controle ($N = 218$) e metformina ($N = 206$), respectivamente. **Conclusão:** Foi observado um aumento maior nos valores de HDL no grupo controle e um aumento maior nos valores de TG no grupo metformina. Não foram evidenciadas diferenças significativas no IMC e ganho de peso entre os grupos.

Palavras chaves: Metformina; Perfil Lipídico; Gestação; Obesidade

ABSTRACT

Objective: Evaluate lipid profile, Body Mass Index (BMI) and weight gain of obese pregnant women and the effect of Metformin Hydrochloride on this parameters. **Methods:** Randomized clinical trial performed in a public maternity hospital in Joinville, Brazil, from October 31, 2014 until January 25, 2018. Obese pregnant women (BMI ≥ 30.0) were randomized into two groups: metformin and control. All pregnant women received standard prenatal follow-up and were advised to take diet and daily walks. Only the metformin group received metformin hydrochloride 500 mg twice daily before breakfast and dinner. Laboratory tests of total cholesterol (CT), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG) were performed in a first (<20 weeks), second (24-28) and third (32-34) moment, as well as weight gain and BMI were monitored during the three moments. Quantitative variables were presented through means and standard deviations and medians and qualitative ones through absolute and relative frequencies. In all analytical models, p-values less than 0.05 were considered significant. **Results:** During the gestational period, the only significant differences observed were the increases in HDL (10.4 vs. 4.6, $p < 0.01$) and TG (55.8 vs. 71.5, $p = 0.01$) values, in the control (N = 218) and metformin (N = 206) groups, respectively. **Conclusion:** A higher increase in HDL values was observed in the control group and a higher increase in TG values in the metformin group. There were no significant differences in BMI and weight gain between the groups.

Keywords: Metformin; Lipid profile; Gestation; Obesity

LISTA DE SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AG	Ácido graxo
AGL	Ácido graxo livre
AGNE	Ácidos graxos não essenciais
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina 5' monofosfato
APO	Apolipoproteína
ATP	Trifosfato de adenosina
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CHOL_2	Cholesterol_2
CT	Colesterol total
D-HDL	Direct HDL Cholesterol
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
FDA	Food and Drug Administration
GIG	Grande para idade gestacional
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIG	Hipertensão induzida pela gravidez
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril Coenzima-A
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
IOM	Institute of Medicine
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-R	Receptores de lipoproteína de baixa densidade

MATE1	Proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1
MATE2	Proteína e extrusão de fármacos e toxinas 2
MDV	Maternidade Darcy Vargas
MTP	Proteína de transferência de triglicerídeos microssomal
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OCT1	Transportador de cátions orgânicos 1
OCT3	Transportador de cátions orgânicos 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIG	Pequeno para idade gestacional
PMAT	Transportador de monoamina da membrana plasmática
SC	Santa Catarina
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SR-B1	Receptor <i>Scavenger</i> Classe B, Tipo 1
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TRIG_2	Triglycerides_2
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIGITEL	Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ganho de peso recomendado de acordo com IMC materno pré-gestacional.....	20
Figura 2	Distribuição do ganho de peso materno durante a gestação.....	21
Figura 3	Diagnóstico nutricional da gestante, conforme o Índice de Massa Corporal (IMC) e a idade gestacional.....	22

SUMÁRIO

RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
LISTA DE SIGLAS.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Obesidade.....	17
3.2 Obesidade Gestacional.....	18
3.3 Ganho de Peso durante a Gestação.....	20
3.4 Dislipidemia.....	23
3.5 Dislipidemia Gestacional.....	26
3.6 Cloridrato de Metformina.....	28
4 MÉTODOS.....	32
4.1 Delineamento.....	32
4.2 Período e Local.....	33
4.3 Sujeitos do estudo e composição da amostra.....	33
4.4 Acompanhamento.....	34
4.5 Randomização.....	35
4.6 Coleta de dados.....	35
4.7 Procedimento dos dados e análise estatística.....	35
4.8 Aspectos éticos.....	36
4.9 Riscos e benefícios aos participantes do estudo.....	36

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6 CONCLUSÃO.....	57
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
APÊNDICES.....	
Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
Apêndice B. Formulário para Registro de Dados.....	71
ANEXOS.....	
Anexo A. Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).....	73
Anexo B. Termo de Exequibilidade da Maternidade Darcy Vargas.....	76

1 INTRODUÇÃO

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

No Brasil, os casos de obesidade vêm crescendo nas últimas décadas. Em 1975 eram 1.9 milhões de mulheres obesas, em 2014 passou para 18 milhões (CESARE, 2016). O número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública eleva-se em grande proporção, principalmente, em mulheres com idade reprodutiva (KAMPMANN et al., 2015). A obesidade materna durante a gravidez está associada à dislipidemia, ocorrência de doenças hipertensivas, ao desenvolvimento do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), a intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas durante o parto (VERNINI et al., 2016; HERRERA et al., 2006).

Nas condições inerentes ao estado gestacional, o excesso de peso quando associado à gestação é uma alteração preocupante, principalmente, quando a obesidade e o sobrepeso são condições desde o início do primeiro trimestre, aumentando os resultados adversos da gravidez (CASTAÑO et al., 2013). Estudos revelam que esses problemas estão presentes entre 5% a 30% das gestantes no país (MISSION et al., 2013; STULBACH et al., 2007).

Nos Estados Unidos, a incidência de obesidade na gravidez varia de 18,5% a 38,3%. No Reino Unido, 56% de todas as mulheres estão acima do índice de massa corporal (IMC) recomendado, sendo 33% delas classificadas com sobrepeso e 23% com obesidade. No Brasil, na população feminina, dados mostram a presença de sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) em 24,9%, 36% e 45,7% nas faixas etárias de 18-24, 25-34 e 35- 44 anos, respectivamente (ABESO, 2016).

Entre os desfechos obstétricos mais citados em gestantes com obesidade está o aumento da taxa de cesariana, hemorragia pós-parto, risco de desenvolvimento de Hipertensão Induzida pela Gravidez (HIG) e DMG, obesidade fetal, pós-termo e aumento da mortalidade da gestante.

Com a intervenção nutricional é possível reduzir grande parte dos problemas ocasionados pelo DMG, como, controle dos níveis glicêmicos, perda de peso, controle da pressão arterial (KOIVUSALO et al., 2016). Porém, o uso de fármacos, como a metformina, tem evidenciado efeito preventivo, principalmente, no controle da obesidade, que é uma das principais causas de dislipidemia. A combinação da metformina com modificação do estilo de vida representa uma abordagem potencialmente eficaz e segura para o controle da obesidade e DMG (AL-QALLAF, 2016; FATTAH, 2016). A prevenção é um dos aspectos chave na luta contra a doença, e o uso de opções terapêuticas que possam prevenir o aumento do peso e, por consequência, a dislipidemia, tem um impacto positivo nos resultados maternos e fetais e nas taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à doença (GIUGLIANO et al., 2013; HOD; HADAR; CABERO-ROURA, 2015).

Embora a obesidade, durante o período gestacional, seja reconhecida como potencial causa da dislipidemia, o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos (BERGLUND et al., 2012; FEBRASGO, 2016). Nesse sentido, avaliar os mecanismos de ação da metformina sobre o perfil lipídico de gestantes obesas, permite identificar as principais alterações relacionadas à dislipidemia, além de contribuir para aplicação de medidas preventivas para futuras gestantes com excesso de peso.

Desta forma, este estudo visa contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da dislipidemia, relacionada à obesidade na gestação, bem como proporcionar um grande impacto sobre o padrão de atendimento na prática clínica de gestantes obesas e, conseqüentemente, na promoção da qualidade de vida dessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil lipídico, IMC e ganho de peso de gestantes obesas e o efeito do Cloridrato de metformina sobre esses parâmetros, em uma maternidade pública de Joinville/Santa Catarina.

2.2 Objetivos específicos

-Avaliar o perfil lipídico, IMC e ganho de peso de gestantes obesas, no decorrer da gestação;

-Avaliar o perfil lipídico, IMC e ganho de peso de gestantes obesas, em uso de cloridrato de metformina, no decorrer da gestação;

-Comparar os resultados obtidos para o perfil lipídico, IMC e ganho de peso de gestantes obesas, entre o grupo Controle e o grupo Metformina, no decorrer da gestação.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Obesidade

O aumento simultâneo na crescente epidemia de obesidade em quase todos os países do mundo parecem ser impulsionados, principalmente, pelas drásticas mudanças ocorridas nas indústrias de alimentos, decorrentes do surgimento de alimentos processados, ricos em gorduras e açúcares (SWINBURN et al., 2011). O sistema alimentar global interage com fatores ambientais locais de disponibilidade de alimento, para criar uma ampla variação na prevalência da obesidade entre as populações (HALLAM et al., 2016).

Dentro das populações, as interações entre meio ambiente e os fatores individuais, incluindo a composição genética, explica a variabilidade no tamanho do corpo entre os indivíduos (SWINBURN et al., 2011). No entanto, mesmo com esta variação individual, a epidemia da obesidade tem padrões previsíveis em subpopulações, acometendo, principalmente, indivíduos adultos de ambos os sexos, com prevalência maior em mulheres em idade reprodutiva (SWINBURN et al., 2011; MA et al., 2016).

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

compostos pode contribuir para o desenvolvimento das doenças metabólicas relacionadas à obesidade (MAFORT et al., 2016).

A classificação da obesidade deve ser relacionada ao IMC, que considera obesidade quando o IMC está $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (ABESO, 2016). Segundo o *Institute of Medicine* (IOM), a obesidade é definida como um IMC de 30 ou mais, não diferenciando entre obesidade de classe I (IMC de 30-34,9), classe II (IMC de 35-39,9) e classe III (IMC de 40 ou superior). Tendo em vista o aumento, em larga escala, dessa patologia, as projeções para 2025 são de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões de obesos (BRASIL, 2010).

Com a prevalência da obesidade, o número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública aumenta em grande proporção, principalmente em mulheres com idade reprodutiva (KAMPMANN et al., 2015; HALLAM et al., 2016).

3.2 Obesidade Gestacional

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

A tendência progressiva de aumentar a prevalência de obesidade entre mulheres grávidas é alarmante e sugere a necessidade de mais esforços na intervenção da saúde pública para o controle da obesidade gestacional (MAFFEIS; MORANDI, 2017). A obesidade na gravidez aumenta o risco de

complicações maternas e fetais, dados que justificam um tratamento específico para estas pacientes, antes e durante a gestação (MISSION; MARSHALL; CAUGHEY, 2013). No entanto, as opções terapêuticas são limitadas e trabalhos futuros são necessários para otimizar a prevenção e tratamento as gestantes obesas (DERUELLE, 2011; GUNATILAKE; PERLOW, 2011).

Rocha et al. (2005) destacam que o impacto da obesidade, associada a maior resistência à insulina e hiperinsulinemia fetal, consequentemente com maior risco de recém-nascidos grande para idade gestacional (GIG) e Diabetes Mellitus gestacional, aumenta com a elevação do IMC, estando esses desfechos, diretamente, relacionados à significativa morbidade obstétrica (ROCHA et al., 2005).

Prejudicial ao feto, tanto no período gestacional quanto ao nascer, o aumento de peso pode ocasionar macrosomia fetal, dislipidemia, hipoglicemia neonatal, trauma fetal, defeitos do tubo neural, prematuridade e sofrimento fetal (AMORIM et al., 2009; FAZIO et al., 2011). Em gestantes que apresentam hiperlipidemia associada à resistência insulínica, nas quais a atividade fibrinolítica está comprometida, o risco de trombose placentária está aumentado e a perfusão placentária diminuída. Devido à disfunção fetoplacentária e ao crescimento fetal acelerado induzido pela hiperinsulinemia endógena, o aporte de oxigênio via placentária não se faz suficiente, podendo levar à hipóxia e, consequentemente, morte fetal (CASTRO; KAC; SICHIERI, 2009).

A gravidez, em pacientes obesas, é considerada de alto risco devido às diversas complicações que ocorrem em todos os períodos da gestação e o pós-parto, levando a risco de óbito materno e fetal (GADELHA et al., 2009). A melhor alternativa a ser adotada é o desenvolvimento de políticas públicas de saúde para tentar reverter o ciclo, por meio da prevenção da própria obesidade (CASTAÑO et al., 2013). As pacientes obesas devem ser informadas dos principais riscos de sua gestação e serem acompanhadas por uma equipe multidisciplinar para melhor tratamento (GUNATILAKE; PERLOW, 2011; MA et al., 2016).

3.3 Ganho de Peso durante a Gestação

Segundo as recomendações do IOM (2009), o ganho de peso ideal na gestação leva em consideração o IMC pré-concepcional da paciente (Figura 1).

Figura 1. Ganho de peso recomendado de acordo com IMC materno pré-gestacional

Estado nutricional antes da gestação	IMC (kg/m ²)	Ganho de peso durante a gestação (Kg)	Ganho de peso por semana no 2º e 3º trimestre (Kg)
Baixo peso	<18,5	12,5 – 18	0,5
Peso adequado	18,5-24,9	11 – 16	0,4
Sobrepeso	25,0-29,9	7 – 11,5	0,3
Obesidade	≥30,0	5 – 9	0,2

Fonte: *Institute of Medicine* (IOM-2009)

Devido à escassez de dados sobre desfechos maternos e neonatais a curto e longo prazos, a recomendação do IOM para ganho de peso, durante o período gestacional, é de 5 a 9 kg para todas as mulheres obesas. As diretrizes de ganho de peso gestacional têm como objetivo o equilíbrio dos riscos de ter bebês grandes para a idade gestacional (GIG), bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), nascimentos pré-termo e retenção de peso pós-parto.

Diante da epidemia mundial de obesidade, observa-se também um aumento da prevalência do ganho de peso em mulheres em idade fértil. Segundo dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), entre 2003 e 2004, nos EUA, 28,9% das mulheres, em idade fértil (20 a 39 anos), possuíam um IMC > 30 kg/m². No Brasil, na população feminina, dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram a presença de sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) em 24,9%, 36% e 45,7% nas faixas etárias de 18-24, 25-34 e 35- 44 anos, respectivamente (ABESO, 2016).

Durante uma gestação normal, o ganho de peso ocorre devido ao aumento de tecidos maternos e dos produtos da concepção (Figura 2), sendo que o início ou a manutenção da obesidade nesta fase estão associados a inúmeros desfechos maternos e fetais. Por exemplo, sabe-se que o peso materno é um fator de risco independente para pré-eclâmpsia. Estudos comprovam que o risco de pré-eclâmpsia dobra a cada aumento de 5 a 7 kg/m² no IMC pré-gestacional (O'BRIEN, T. E.; RAY J. G.; CHAN W. S, 2003)

Figura 2. Distribuição do ganho de peso materno durante a gestação

Produtos da concepção	
Feto	2,7 Kg a 3,6 Kg
Líquido amniótico	0,9 Kg a 1,4 Kg
Placenta	0,9 kg a 1,4 kg.
Aumento dos tecidos maternos	
Expansão do volume sanguíneo	1,6 kg a 1,8 kg.
Expansão do líquido extracelular	0,9 kg a 1,4 kg.
Crescimento do útero	1,4 kg a 1,8 kg.
Aumento do volume de mamas	0,7 kg a 0,9 kg.
Aumento dos depósitos maternos – tecido adiposo	3,6 kg a 4,5 kg.

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO-2016)

Utilizando a tabela desenvolvida por Atalah et al. (1997) (Figura 3), pode-se realizar o diagnóstico do estado nutricional da gestante, conforme a idade gestacional (IG).

Figura 3. Diagnóstico nutricional da gestante, conforme o Índice de Massa Corporal (IMC) e a idade gestacional.

Semana gestacional	Baixo peso IMC $\leq$	Peso adequado IMC entre		Sobrepeso IMC entre		Obesidade IMC $\geq$
6	19,9	20,0	24,9	25,0	30,0	30,1
8	20,1	20,2	25,0	25,1	30,1	30,2
10	20,2	20,3	25,2	25,3	30,2	30,3
11	20,3	20,4	25,3	25,4	30,3	30,4
12	20,4	20,5	25,4	25,5	30,3	30,4
13	20,6	20,7	25,6	25,7	30,4	30,5
14	20,7	20,8	25,7	25,8	30,5	30,6
15	20,8	20,9	25,8	25,9	30,6	30,7
16	21,0	21,1	25,9	26,0	30,7	30,8
17	21,1	21,2	26,0	26,1	30,8	30,9
18	21,2	21,3	26,1	26,2	30,9	31,0
19	21,4	21,5	26,2	26,3	30,9	31,0
20	21,5	21,6	26,3	26,4	31,0	31,1
21	21,7	21,8	26,4	26,5	31,1	31,2
22	21,8	21,9	26,6	26,7	31,2	31,3
23	22,0	22,1	26,8	26,9	31,3	31,4
24	22,2	22,3	26,9	27,0	31,5	31,6
25	22,4	22,	27,0	27,1	31,6	31,7
26	22,	22,7	27,2	27,3	31,7	31,8
27	22,7	22,8	27,3	27,4	31,8	31,9
28	22,9	23,0	27,5	27,6	31,9	32,0
29	23,1	23,2	27,6	27,7	32,0	32,1
30	23,3	23,4	27,8	27,9	32,1	32,2
31	23,4	23,5	27,9	28,0	32,2	32,3
32	23,6	23,7	28,0	28,1	32,3	32,4
33	23,8	23,9	28,1	28,2	32,4	32,5
34	23,9	24,0	28,3	28,4	32,5	32,6
35	24,1	24,2	28,4	28,5	32,6	32,7
36	24,2	24,3	28,5	28,6	32,7	32,8
37	24,4	24,5	28,7	28,8	32,8	32,9
38	24,5	24,6	28,8	28,9	32,9	33,0
39	24,7	24,8	28,9	29,0	33,0	33,1
40	24,9	25,0	29,1	29,2	33,1	33,2
41	25,0	25,1	29,2	29,3	33,2	33,3
42	25,0	25,1	29,2	29,3	33,2	33,3

Fonte: Atalah et al. Revista Médica de Chile, 1997.

Baseando-se no estado nutricional inicial da gestante (baixo peso, adequado, sobrepeso ou obesidade), existe uma faixa de ganho de peso recomendada por trimestre, como, por exemplo, gestantes com sobrepeso devem ganhar até 0,9 kg no primeiro trimestre. Por outro lado, gestantes obesas não necessitam ganhar peso no primeiro trimestre. Já no segundo e terceiro trimestre, gestantes com sobrepeso e obesas devem ganhar até 0,3 kg/semana e 0,2 kg/semana, respectivamente (ABESO, 2016).

Gestantes que ganham peso dentro dos limites propostos têm menor chance de ter filhos com peso limítrofe para IG. Entretanto, cerca de 2/3 das mulheres ganham mais peso que o recomendado, aumentando assim a chance de complicações durante a gestação, além de contribuir para a retenção de peso pós-parto e, assim, para o desenvolvimento da obesidade e suas complicações ao longo da vida (ABESO, 2016).

3.4 Dislipidemia

Fisiologicamente, os lipídeos mais importantes são o colesterol total (CT) e os triglicerídeos (TG). Precursor dos hormônios esteroidais, dos ácidos biliares e da vitamina D, o CT constitui as membranas celulares, atuando na sua fluidez e ativação enzimática. Já os TG, depositados no músculo esquelético e tecido adiposo, são formados por três ácidos graxos e uma molécula de glicerol, exercendo a função de reserva energética mais importante do organismo (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

Representando a maior porcentagem das gorduras ingeridas, os TG são hidrolisados pelas lipases pancreáticas, formando assim os ácidos graxos (AG) livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. Consecutivamente, ocorre a formação de micelas, devido à emulsificação dos lipídeos ingeridos por parte dos sais biliares liberados na luz intestinal. Isso faz com que esses lipídeos, sob a forma de micelas, tenham uma movimentação facilitada pela borda em escova das células intestinais. Após serem absorvidas pelas células intestinais, as diversas partículas lipídicas, particularmente os AG, são utilizadas na produção de

quilomícrons, os quais são então secretados no sistema linfático, onde, através do ducto torácico, alcançam a circulação e são hidrolisados pela lipase proteica, ocorrendo assim, a liberação de AG, glicerol e colesterol não esterificado. Após esse processo de lipólise, ocorre a captura de AG por adipócitos e células musculares (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

As lipoproteínas, responsáveis pela solubilização e transporte dos lipídeos, são compostas por lipídeos e apolipoproteínas (APO). As APO possuem diversas funções no metabolismo lipoprotéico, como, por exemplo, a formação intracelular das partículas lipoprotéicas (APO B100 e B48), atuação como ligantes a receptores de membrana (APO B100 e E) e cofatores enzimáticos (APO CII, CIII e AI). As lipoproteínas podem ser divididas em dois grupos: (1) as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), de origem hepática; e (2) as ricas em colesterol, incluindo as de densidade baixa (LDL) e as de densidade alta (HDL). Entretanto, existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

Ricas em TG e APO B100, as VLDL são sintetizadas e secretadas pela via hepática. Sua síntese ocorre devido à proteína de transferência de triglicerídeos microssomal (MTP), responsável pela transferência de TG para a APO B. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, rapidamente removidas do plasma. Porém, devido ao processo catalítico contínuo da VLDL, o qual envolve a lipase hepática, ocorre a formação das LDL (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

As LDL, compostas unicamente pela APO B100 e com conteúdo apenas residual de TG, são capturadas pelos hepatócitos ou por células periféricas por meio dos receptores de LDL (LDL-R), os quais são responsáveis pela concentração sanguínea de colesterol e dependentes da atividade da enzima hidroximetilglutaril Coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase). Consequentemente à queda do conteúdo intracelular do colesterol hepático,

ocorre maior captura de LDL e VLDL circulantes devido ao aumento da expressão de LDL-R nas células hepáticas (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

Sintetizadas nos hepatócitos, intestino e na circulação, as HDL possuem como principal conteúdo proteico as APO AI e AII. Através da lecitina-colesterol aciltransferase, o colesterol livre da HDL, oriundo das membranas celulares, é esterificado. Esse processo é fundamental para a estabilização e transporte do colesterol plasmático. Ao transporte do colesterol até o fígado, através dos Receptores *Scavenger* Classe B Tipo 1 (SR-B1), dá-se o nome de transporte reverso do colesterol. Além disso, a HDL possui caráter protetor frente à aterogênese, devido ao processo de remoção de lipídeos oxidados da LDL, inibição da fixação de moléculas de adesão e de monócitos ao endotélio, além da estimulação da liberação de óxido nítrico (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

Nas dislipidemias primárias, pode ocorrer a diminuição da hidrólise do TG presentes nos quilomícrons e VLDL, ou aumento da síntese de VLDL, o que resultará em hipertrigliceridemia. Isso ocorre devido a variantes genéticas de enzimas, como, por exemplo, lipase proteica, ou APO relacionadas a essas lipoproteínas, ocasionando assim as alterações metabólicas, tanto de aumento da síntese quanto de redução da hidrólise. Já o acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como, por exemplo, a LDL, resulta em hipercolesterolemia, o que pode estar relacionado a um defeito no gene LDL-R ou no gene da APO B100. Nas hipercolesterolemias poligênicas, relacionadas a mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, é a interação entre fatores ambientais e genéticos que determinará o fenótipo do perfil lipídico (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), a classificação laboratorial das dislipidemias foi determinada de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar. Sendo assim, as dislipidemias podem ser classificadas em quatro tipos: a) hipercolesterolemia isolada: aumento isolado da LDL (≥ 160 mg/dL); b) hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos TG (≥ 150 mg/dL); c) hiperlipidemia mista: aumento do LDL (≥ 160 mg/dL) e dos TG (TG ≥ 150

mg/dL). d) HDL baixo: redução isolada do HDL (mulheres < 50 mg/dL) ou em associação ao aumento de LDL ou de TG (SBC, 2001; 2007; 2013; 2017).

3.5 Dislipidemia Gestacional

Devido a fatores genéticos, energéticos e hormonais, lipídeos e lipoproteínas modificam-se durante a gestação. Resultante do aumento da resistência à insulina, síntese de lipoproteínas e lipólise no tecido adiposo, mobilizando assim gorduras para servir como substrato energético para o crescimento fetal, a hiperlipidemia gestacional é fisiológica (LAIN, 2007).

Associada à obesidade e ao diabetes gestacional, a hiperlipidemia é fator de risco para pancreatite aguda, pré-eclâmpsia e parto pré-termo. No final da gestação, a hipertrigliceridemia associa-se ao desenvolvimento de dislipidemia nas décadas posteriores ao parto, além da prole ter maior risco de nascer grande para idade gestacional e vir a desenvolver aterosclerose na vida adulta (BARRETT, 2014; VRIJKOTTE, 2012; SPRACKLEN, 2014; MUDD, 2012).

Para garantir um aporte nutricional, tanto materno quanto fetal, ocorrem diversas adaptações fisiológicas durante a gestação. Nesse sentido, a dieta materna tem grande importância, antes mesmo da concepção, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal. Ácidos graxos são definidos como ácidos carboxílicos de longas cadeias acíclicas, não polares e sem ramificações, de hidrocarbonetos. Sua classificação se dá de acordo com o número de carbonos na cadeia, o número de ligações duplas e a posição em que a primeira ligação dupla ocupa na cadeia carbônica. A saturação dos ácidos graxos é definida pela presença ou ausência de duplas ligações, sendo que os ácidos graxos saturados são aqueles que não possuem duplas ligações, monoinsaturados possuem uma dupla ligação e poli-insaturados possuem mais de uma dupla ligação (MARTINS et al, 2008)

No período inicial da gestação, o metabolismo materno está fisiologicamente preparado para o acúmulo de gordura nos adipócitos.

Diferentemente, na segunda metade da gestação ocorre uma mudança no sentido da mobilização final das reservas de lipídeos do tecido adiposo. À medida que a gestação avança, um dos resultados mais marcantes é o aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres (AGL, ou não-esterificados) (Alvarez et al., 1996; Herrera et al., 2006).

Presente nos adipócitos maternos, a lipase sensível aos hormônios regula os AGL circulantes. Uma das ações da insulina é a inibição dessa enzima, através da redução da hidrólise dos TG dos adipócitos, limitando, assim, as concentrações séricas dos AGL e do glicerol. Dessa maneira, a resistência à insulina durante a gestação, provavelmente, é responsável, em parte, pelo aumento da liberação de AGL e glicerol pelos adipócitos (Alvarez et al., 1996). Além disso, o aumento dos níveis do hormônio lactogênio placentário humano, o qual possui atividade lipolítica, no final da gestação, parece contribuir para a elevação dos AGL (MURAI et al., 1997).

Durante o último trimestre de gestação, a atividade da lipase lipoproteica dos tecidos adiposos diminui de modo expressivo em razão da resistência à insulina e de outras influências hormonais. Devido a isso, ocorre a diminuição da taxa de remoção de lipoproteínas ricas em TG. Desse modo, a redução, tanto da produção quanto da remoção, provavelmente, contribui para a elevação drástica dos níveis de TG pós-prandiais e em jejum, que é detectada no final da gestação (Alvarez et al., 1996)

Já o transporte materno-fetal dos ácidos graxos essenciais (AGE) se dá via placentária, sendo depositados, principalmente no último trimestre de gestação, no cérebro e na retina do concepto (GONZÁLES, 2002; GAETE; ATALAH; ARAYA, 2002). Derivados da dieta materna, os AGE são transportados no plasma materno, através de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, os quais são hidrolisados na placenta. Após esse processo, os ácidos graxos liberados serão re-esterificados e sintetizados em glicerolipídeos, sendo então lançados no plasma fetal, onde serão capturados por fetoproteínas e metabolizados no fígado (HERRERA; AMUSQUIVAR; LÓPEZSOLDADO; 2006). Devido à lipólise e produção de ácidos graxos não

essenciais (AGNE), ocorre a produção de corpos cetônicos, os quais serão utilizados pelo feto para síntese de ácidos graxos e colesterol. A síntese de colesterol fetal é elevada, pois ele é utilizado para compor as estruturas cerebrais e hepáticas (HERRERA; AMUSQUIVAR; LÓPEZ-SOLDADO; 2006).

Tendo em vista que os tecidos fetais possuem a capacidade de sintetizar o colesterol, esse composto acaba por não ter uma importância fisiológica essencial, quando relacionados aos níveis maternos (HERRERA, 2002). Por outro lado, apesar dos triglicerídeos não atravessarem a barreira placentária, o aumento de sua concentração durante a gestação, conhecida como hipertrigliceridemia materna, na qual ocorre devido ao acúmulo plasmático, principalmente, de VLDL, pode levar à uma liberação de ácidos graxos poli-insaturados para o feto, devido à presença de receptores de lipoproteínas.

3.6 Cloridrato de metformina

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas, o composto ativo com efeito anti-hiperglicêmico da *Galega officinalis* (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GOETZ; LE JEUNE, 2008; ROMERO et al., 2017). Essa planta medicinal, também conhecida como Lilac francês, foi usada por séculos na Europa como tratamento para o diabetes. Entretanto, nos Estados Unidos da América, sua utilização em pacientes com DM2 foi aprovada, somente em 1995 (STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007).

Além de ser rapidamente distribuída após sua absorção, a metformina apresenta propriedades farmacocinéticas, como, por exemplo, biodisponibilidade absoluta de, aproximadamente, 40-60%, atingindo concentrações plasmáticas máximas após 2,5 horas. Nas doses e esquemas posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas de metformina em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 micrograma/mL.

Sua absorção ocorre no intestino delgado superior, ou seja, no duodeno e jejuno proximal e apenas 10% é absorvida no íleo e cólon. A absorção

intestinal da metformina pode ser mediada principalmente pelo transportador de monoamina da membrana plasmática (PMAT), codificado pelo gene SLC29A4, que é expresso no lado luminal dos enterócitos, juntamente com transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3), codificado pelo gene SLC22A3. Além disso, o transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), codificado pelo gene SLC22A1, que é expresso na membrana basolateral e no citoplasma dos enterócitos, pode facilitar a transferência da metformina para o líquido intersticial (GONG et al., 2012; GRAY et al., 2017; ROMERO et al., 2017).

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

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

Aproximadamente, 30% do fármaco são excretados diretamente pelas fezes (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007; GRAY et al., 2017). Sua excreção inalterada é realizada através dos rins e da bile, com uma meia-vida de aproximadamente 6 horas. A taxa de depuração renal é, aproximadamente, três vezes a da creatinina, de modo que a dose de metformina deve ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular (HUNDAL; INZUCCHI, 2003; GRAY et al., 2017).

A metformina atua através de três mecanismos: na redução da produção da glicose hepática, através da inibição da glicogenólise e gliconeogênese; no músculo esquelético através da sensibilidade à insulina, melhorando os sítios de captação e utilização da glicose periférica; e no retardo da absorção intestinal da glicose (STUMVOLL; HÄRING; MATTHAEI, 2007; ROMERO et al., 2017). Apesar da longa história do uso clínico da metformina como tratamento para DM2, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, contudo, diversos mecanismos celulares já foram descritos. Sabe-se, por exemplo, que a metformina não atua nas células β -pancreáticas estimulando a secreção de insulina, mas sim nos receptores e transportadores da glicose da membrana celular (JÚNIOR et al., 2008).

Em relação à farmacodinâmica, os mecanismos intracelulares da metformina parecem estar relacionados à ativação da proteína quinase ativada por AMPc (AMPK) (JÚNIOR et al., 2008; GRAY et al., 2017). Ativada por fármacos, como a metformina (BAILEY, 2012), a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos e da glicose, e sobre a síntese de proteína e expressão gênica (JÚNIOR et al., 2008). Sua atuação ocorre em diferentes órgãos, como, por exemplo, no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético (HUNDAL; INZUCCHI, 2003). A AMPK é ativada na redução do conteúdo energético celular, sendo sua maior ação desligar vias metabólicas que consomem adenosina trifosfato (ATP) e estimular vias metabólicas que produzam ATP, mantendo assim a homeostase dentro da célula (BOREL, 2007). No fígado, a AMPK diminui a síntese de lipídeos e estimula a degradação de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose. No músculo, ela atua estimulando a captação de glicose, aumentando a sensibilidade à insulina. Além disso, ela também inibe a síntese de ácidos graxos, diretamente relacionados à síntese de triglicerídeos e de colesterol, e diminui a expressão de genes lipogênicos e neoglicogênicos (JÚNIOR et al., 2008; BAILEY, 2012; GONG et al., 2012).

Segundo a literatura, os efeitos colaterais da metformina descritos são, principalmente, gastrointestinais (diarreia – 53%, náusea e vômitos 26%,

flatulência 12%), os quais melhoram ou desaparecem com o tempo de uso. Além disso, estão descritos sintomas, como, por exemplo, fraqueza (9%), redução do nível sérico de vitamina B12 (7%) e cefaleia (6%). Os demais sinais e sintomas ficam entre 1 a 5%, destacando-se a acidose láctica (10 casos/100.000 pacientes/ano) e a anemia megaloblástica (ambos < 1%), pelo potencial de gravidade que oferecem, apesar de raros (DEFRONZO et al., 2016; BAILEY; TURNER, 1996). Nos EUA, as recomendações para contraindicações à metformina incluem disfunção renal (ritmo de filtração glomerular < 30 mL/min/1.73m², de acordo com o comunicado de segurança do *Food and Drug Administration* (FDA) de agosto de 2016), *clearance* de creatinina alterado, independentemente da causa, e acidose metabólica aguda ou crônica.

Apesar de ser categorizada pelo FDA como classe B, ou seja, “ausência de evidência de riscos pelos estudos”, dados recentes (PEIXOTO; RAMALHO, 2016) sugerem que o uso da metformina é seguro durante a gestação. Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2013), a utilização da metformina pode ser realizada quando a terapia não farmacológica for ineficaz em manter o controle glicêmico (BUSCHUR et al., 2015; ACOG, 2013), logo, conseqüentemente, o perfil lipídico, possibilitando assim a indicação da metformina não somente como adjuvante à insulina.

Estudos de meta-análise e estudos randomizados controlados têm demonstrado que a metformina, em comparação à insulina, utilizada em gestantes com DMG, auxilia no menor ganho de peso materno e possui uma via facilitada de administração (KITWITEE et al., 2015; MCGRATH et al., 2016). Além disso, também foi demonstrado que o ganho de peso médio foi reduzido nos grupos que utilizaram o fármaco (KALRA et al., 2015; FEIG et al., 2016). Outro ensaio clínico realizado em gestantes com DMG avaliou a influência da dieta, exercício físico e uso da metformina na morfologia placentária. Nesse estudo foi observado que a metformina produziu efeitos benéficos sobre a morfologia da placenta quando comparado com os outros grupos controle, dieta e exercício físico (ARSHAD et al., 2016).

Considerando que a metformina passa livremente pela placenta, estudos avaliaram o sangue do cordão umbilical de mulheres que tomaram a metformina durante a gestação, e os ensaios mostraram que existe a transferência placentária da metformina tanto materno-fetal quanto fetal-materno, contudo, os efeitos do fármaco sobre o metabolismo do recém-nato precisam ser elucidados, bem como seus efeitos na vida adulta (HEMAUER et al., 2010; TERTTI et al., 2010; AHMADIMOGHADDAM; STAUD, 2013).

A metformina já vem sendo utilizada no tratamento do DMG há bastante tempo. Entretanto, existem muitas controvérsias em relação à segurança da sua utilização por gestantes com DMG. Estudos têm demonstrado resultados favoráveis ao uso do fármaco, e pacientes que utilizaram a medicação não tiveram risco aumentado de prematuridade. Além disso, o fármaco usado em gestantes obesas com DMG pode diminuir o IMC e o risco de hipoglicemia neonatal (KALRA, et al., 2015; ZHU et al., 2016; FEIG, et al., 2016).

Pesquisas randomizadas que comparam a metformina em gestantes obesas e que demonstram a sua eficácia no monitoramento do perfil lipídico e nos desfechos materno-fetais, ainda são escassas. Entretanto, grande parte dos estudos sugere que o fármaco possa ter efeitos benéficos durante a gestação.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, oriundo do estudo guarda-chuva “Uso do cloridrato de metformina para prevenção do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas”, desenvolvido com gestantes obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). As gestantes foram randomizadas em dois grupos: um grupo de metformina (metformina e acompanhamento padrão) e outro de controle (somente acompanhamento padrão).

4.2 Período e Local

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), no período de 31 de outubro de 2014 a 25 de janeiro de 2018. A MDV pertence à rede pública de saúde, sendo responsável por, aproximadamente, 91% dos nascimentos ocorridos em hospitais públicos no município de Joinville/SC, e possui o título “Hospital Amigo da Criança”. O hospital possui atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes obesas, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra. (BRASIL, 2010).

4.3 Sujeitos do estudo e composição da amostra

As gestantes com diagnóstico de obesidade que frequentam o atendimento ambulatorial foram convidadas, individualmente, a participarem do estudo. Em seguida, foram explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, e em caso de concordância, a parturiente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as gestantes e uma com o pesquisador principal (APÊNDICE 1).

Foram selecionadas gestantes obesas ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), conforme critérios da OMS, com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, rastreamento negativo para DMG no início da gestação e IG inferior a 20 semanas. Além disso, as gestantes não poderiam apresentar patologia que interferisse no metabolismo da glicose, hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal, ou outra condição que interferisse na absorção, distribuição, excreção, ou no metabolismo do fármaco. Foram excluídas as pacientes com intolerância à metformina, gestantes que assim desejaram e/ou com presença de risco para o conceito.

4.4 Acompanhamento

As gestantes receberam acompanhamento pré-natal padrão, conforme rotina básica recomendada pelo ministério da saúde (BRASIL, 2012). No primeiro momento (<20 semanas), as gestantes foram diagnosticadas como obesas, a partir da medição direta do peso e da altura em balança antropométrica da marca Welmy®, através da fórmula do IMC [$\text{peso(kg)}/\text{altura(m}^2\text{)}$] e, posteriormente, pesadas novamente no segundo (24-28 semanas) e terceiro momento (32-35 semanas). Todas as gestantes receberam orientação de dieta, na qual ocorreram pequenas reduções na ingestão calórica de 24 Kcal/kg/dia, tendo a dieta fracionada em cinco a seis refeições por dia, com composição calórica diária incluindo 40-50% de carboidratos complexos com fibra, 20% de proteína e 30-40% de gorduras insaturadas. A distribuição diária de calorias foi de 10-20% no café da manhã, 20-30% no almoço, 20-30% para o jantar e até 30% para lanches, incluindo um lanche na hora de dormir para evitar hipoglicemia noturna. Além disso, as gestantes foram orientadas a realizarem caminhadas regulares de 10 a 30 minutos por dia, totalizando 150 minutos por semana, conforme recomendação do *The American College of Obstetricians e Gynecologists* (ACOG, 2017).

Durante o acompanhamento do pré-natal, foram realizadas as dosagens do perfil lipídico, após 12 horas de jejum, nos três momentos (<20 semanas; 24-28 semanas; e 32-35 semanas), para verificar possíveis alterações metabólicas e o efeito do cloridrato de metformina sobre o perfil lipídico das gestantes obesas. Para realizar a análise do perfil lipídico (CT, HDL, LDL e TG) foi utilizado o equipamento de análises bioquímicas ADVIA 1800 Siemens®, através do método enzimático/colorimétrico, utilizando-se os reagentes Direct HDL Cholesterol (D-HDL), Cholesterol_2 (CHOL_2) e Triglycerides_2 (TRIG_2). A partir dos valores de CT, TG e HDL dosados, determinou-se o valor de LDL, utilizando o método sugerido por Martin et al.

A metformina foi utilizada na dose de 1g, sendo dividida em 500mg antes do café-da-manhã e jantar. No caso de diagnóstico de DMG, a

metformina não foi descontinuada e a gestante não foi retirada do estudo. A metformina foi disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Gimenez Ltda, que possui uma unidade dentro da MDV. Com exceção do perfil lipídico, todos os exames realizados no estudo fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas.

4.5 Randomização

Foi realizado um sorteio simples, no qual as gestantes sortearam, individualmente, um papel escrito “Controle” ou “Metformina”, sendo então incluídas no grupo de estudo as gestantes que receberam metformina e acompanhamento padrão, e no grupo controle as que receberam somente acompanhamento padrão.

4.6 Coleta de dados

Todas as pacientes, no momento da chegada, foram identificadas com nome, idade, endereço, escolaridade, estado civil, raça/cor, idade, número de gestações anteriores, IG no momento da inclusão e IMC. Além disso, foram realizados os seguintes exames laboratoriais: CT, LDL, HDL e TG.

4.7 Procedimento dos dados e análise estatística

Para análise estatística, todas as informações obtidas foram inseridas no software Microsoft Excel versão 2016 e, posteriormente, analisadas através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. O teste T foi aplicado para comparar médias, o teste U de Mann-Whitney para medianas e

o Qui-quadrado e o teste exato de Fischer para proporções. As distribuições das variáveis estudadas foram determinadas a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores de p inferiores a 0,05.

4.8 Aspectos Éticos

O presente estudo teve início, somente, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Univille, conforme parecer CAAE - 79988017.9.0000.5366 (ANEXO A), seguindo, em seu desenvolvimento, os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Por se tratar de um estudo realizado no âmbito da MDV, também foi obtida a declaração de exequibilidade da Diretoria Técnica do hospital (ANEXO B).

As gestantes foram devidamente orientadas e esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa e informadas do direito de recusa à participação em qualquer momento do estudo, sem prejuízo ou penalidade, de qualquer natureza, para ela e para o bebê, sendo mantida a integridade, garantia e privacidade das informações obtidas durante o estudo.

Todas as informações coletadas ficarão sob a responsabilidade do pesquisador e serão utilizadas para a elaboração de produção científica, porém, a divulgação dos resultados será feita sem qualquer identificação do paciente. Todos os formulários com os dados coletados serão mantidos em sigilo absoluto e ficarão armazenados durante cinco anos e, posteriormente, inutilizados (reciclados).

4.9 Riscos e benefícios aos participantes do estudo

Como benefícios as gestantes receberam orientações, durante o período de gestação, sobre obesidade, assim como, orientação sobre uma alimentação

e estilos saudáveis de vida. As informações adquiridas serão úteis para fornecer às gestantes o conhecimento necessário para a elaboração de medidas preventivas de forma a evitar o desenvolvimento da obesidade, tanto para a mãe quanto para o bebê. Além disso, os resultados poderão servir de referência para novos estudos sobre obesidade no período gestacional.

A possibilidade de riscos dessa pesquisa foi mínima, contudo, caso a gestante sentisse algum desconforto durante a utilização do cloridato de metformina, ela era orientada a procurar o serviço da maternidade, onde recebia orientações médicas, tendo a medicação suspensa. Foram tomados cuidados específicos para assegurar estas condições, através de capacitações, para que todos os profissionais envolvidos no estudo estivessem cientes das informações contidas no protocolo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

METFORMIN EFFECT ON THE LIPID PROFILE, BODY MASS INDEX AND WEIGHT GAIN IN OBESE PREGNANT

**Guilherme Dienstmann¹ Iramar Baptistella do Nascimento² Willian
Barbosa Sales² Matheus Leite Ramos de Souza³ Grazielle Dutra da Silva³
Larissa Carolina Wolf⁴ Jean Carl Silva⁵**

¹MSc student in Health and Environment at University of the Region of Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brazil.

²PhD in Health and Environment at University of the Region of Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brazil.

³Medical student at University of the Region of Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC) – Brazil.

⁴Biological student at University of the Region of Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC) – Brazil.

⁵ PhD in Medical Sciences (UNIFESP/SP); Obstetrician. Supervisor of High Risk Sector, Maternity Darcy Vargas; Adjunct Professor, University of the Region of Joinville (UNIVILLE) - Joinville (SC), Brazil.

The manuscript is not being submitted to another journal.

Word Count: 2.216

Abstract word count: 237

There are no conflicts of interest for any of the authors

Correspondence:

Guilherme Dienstmann

João Alexandre de França St., 349

89225-140, Joinville/SC

E-mail: guidbio@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil lipídico, o Índice de Massa Corporal (IMC) e o ganho de peso de gestantes obesas e o efeito do cloridrato de metformina sobre esses parâmetros. **Métodos:** Gestantes obesas ($\text{IMC} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) foram randomizadas em dois grupos: metformina e controle. Todas as gestantes receberam acompanhamento pré-natal padrão e foram orientadas a fazer dieta e caminhadas diárias. Os testes laboratoriais de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicéridos (TG) foram realizados em um primeiro (<20 semanas), segundo (24-28) e terceiro (32-34) momento, assim como foram acompanhados o ganho de peso e IMC, durante os três momentos. **Resultados:** Dentro do grupo metformina (N = 206) e do grupo controle (N = 218), do primeiro ao segundo momento, foi observado um aumento significativo nos valores de CT, LDL, HDL e TG. Do segundo ao terceiro momento, foi observado um aumento significativo, somente, nos valores de TG, no grupo metformina. Do primeiro ao terceiro momento, as únicas diferenças significativas nos resultados foram dos valores de HDL (10.4 vs. 4.6, $p < 0,01$) e TG (55.8 vs. 71.5, $p = 0,01$), nos grupos controle e metformina, respectivamente. Não encontramos diferenças significativas no ganho de peso e IMC. **Conclusão:** Foi observado um aumento maior nos valores de HDL no grupo controle e um aumento maior nos valores de TG no grupo metformina. Não foram evidenciadas diferenças significativas no IMC e ganho de peso entre os grupos.

Palavras chaves: Metformina; Perfil Lipídico; Gestação; Obesidade

ABSTRACT

Objective: Evaluate lipid profile, Body Mass Index (BMI) and weight gain of obese pregnant women and the effect of metformin hydrochloride on these parameters. **Methods:** Obese pregnant women ($\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) were randomized into two groups: metformin and control. All pregnant women received standard prenatal follow-up and were instructed to take daily walks and diet. Laboratory tests of total cholesterol (CT), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG) were performed in a first (<20 weeks), second (24-28) and third (32-34) moment, as well as weight gain and BMI were monitored during the three moments. **Results:** From the first to the third moment, the only significant differences in the results were HDL values (10.4 vs. 4.6, $p < 0.01$) and TG (55.8 vs. 71.5, $p = 0.01$), in the control ($N = 218$) and metformina ($N = 218$), groups, respectively. We found no significant differences in weight gain and BMI. **Conclusion:** A higher increase in HDL values was observed in the control group and a higher increase in TG values in the metformin group. There were no significant differences in BMI and weight gain between the groups.

Keywords: Metformin; Lipid profile; Gestation; Obesity

Certificate of Presentation for Appreciation approval number:
79988017.9.0000.5366

Brazilian Registry of Clinical Trials code: RBR-9rpqdn / U1111–1162–6908.

This report follows the recommendations of the Consolidated Standards Reporting Trial (CONSORT)²².

INTRODUCTION

The interactions between environment and individual factors, including genetic composition, explain the variability in body size between individuals. However, the obesity epidemic has predictable patterns in subpopulations, affecting, mainly, adult individuals, with a higher prevalence in women on reproductive age¹.

According to the Institute of Medicine (IOM), the classification of obesity should be related to the Body Mass Index (BMI), which considers obesity when the BMI ≥ 30 kg/m². Due to the paucity of data on short and long-term maternal and neonatal outcomes, the IOM recommendation for weight gain is 5 to 9 kg for all obese pregnant women². However, about 2/3 of pregnant women gain more weight than recommended, thus increasing the chance of complications, besides contributing to postpartum weight retention and, in this way, to the development of obesity and its complications throughout life³.

In Brazil, maternal overweight occurs in 25 to 30% of pregnancies, but only recently the obesity impact is being evaluated in gestational outcomes⁴. According to the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), between 2003 and 2004, 28.9% of childbearing age women (20-39 years) had a BMI > 30 kg/m² in the United States³.

Obesity during pregnancy is associated with dyslipidemia, occurrence of hypertensive diseases, development of gestational diabetes mellitus (GDM), cardiovascular events, eventostromboembolic events, cesarean sections and surgical complications during childbirth⁵. In addition, newborns of obese mothers present a greater chance of congenital malformations, low apgar score, macrosomia, hypoglycemia and eventual neonatal death⁶.

Present in maternal adipocytes, hormone-sensitive lipase regulates circulating free fatty acids (FFA). One of the insulin actions is the inhibition of this enzyme by reducing the hydrolysis of triglycerides from adipocytes, thus limiting the serum concentrations of FFA and glycerol. Therefore, insulin resistance during gestation is probably responsible, in part, for the increased

release of FFA and glycerol by adipocytes⁷. In addition, increased levels of the human placental lactogen hormone, which has lipolytic activity, seems to contribute to the FFA elevation at the end of gestation⁸.

Metformin use has shown a preventive effect, mainly in the obesity control, one of the main causes of dyslipidemia. The combination of this drug, associated with lifestyle modification, represents a potentially effective and safe approach to obesity control⁹.

Although gestational obesity is recognized as a potential cause of dyslipidemia, the lipid profile is not part of the obstetrical exams routine¹⁰. In this sense, the objective of this study is to evaluate the lipid profile, BMI and weight gain of obese pregnant women and the metformin effect on these parameters.

METHODS

This is a randomized clinical trial using metformin in obese pregnant women, randomized into two groups: metformin and control. A simple draw was carried out, in which the women individually drew a paper with the words "Control" or "Metformin". All pregnant women received standard prenatal follow-up, according to the basic routine recommended by the Ministry of Health¹¹. Metformin was used in the 1g dose and was divided into 500mg before breakfast and dinner. Data collection was performed at Darcy Vargas Maternity Hospital (MDV), located in Joinville/SC, Brazil, from October 31, 2014 to January 25, 2018.

Obese pregnant women (BMI ≥ 30 kg / m²), aged 18 years or more, single gestation, negative screening for GDM at the beginning of gestation and gestational age (GA) less than 20 weeks were selected. In addition, pregnant women could not present with pathology that would interfere with glucose metabolism, hypersensitivity to metformin hydrochloride or major drug allergy, history or presence of liver, renal or gastrointestinal disease, or other condition that interferes with absorption, distribution, excretion, or in the metabolism of the drug. Patients with intolerance to metformin, pregnant women who wished

and/or at risk for the concept, were excluded. All patients, on arrival, were identified with name, age, education, marital status, race/color, GA and BMI.

At the first moment (GA < 20 weeks), the pregnant women were diagnosed as obese, by measuring the weight and height through the Welmy® brand anthropometric balance using the IMC formula [weight (kg) / height (m²)] and then weighed again in the second (IG 24-28 weeks) and third moment (GA 32-35 weeks).

All the pregnant women received dietary guidance, in which there were small reductions in caloric intake of 24 Kcal / kg / day, with the diet being fractionated in five to six meals per day, with daily caloric composition including 40-50% complex carbohydrates with fiber, 20% protein and 30-40% unsaturated fats. The daily calorie distribution was 10-20% at breakfast, 20-30% at lunch, 20-30% at dinner and up to 30% at snacks, including a snack at bedtime to avoid nighttime hypoglycemia. In addition, pregnant women were instructed to take 10 to 30 minutes of regular walking a day, totaling 150 minutes per week, as recommended by The American College of Obstetricians and Gynecologists¹².

During the prenatal follow-up, the lipid profile (total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG)) dosages were performed, after 12 hours of fasting, at the three moments. To perform this analysis, the ADVIA 1800 Siemens® biochemical analysis equipment was used, through the enzymatic/colorimetric method, using the reagents Direct HDL Cholesterol (D-HDL), Cholesterol_2 (CHOL_2) and Triglycerides_2 (TRIG_2). From the values of CT, TG and HDL measured, the LDL value was determined using the method suggested by Martin et al (2013)¹³.

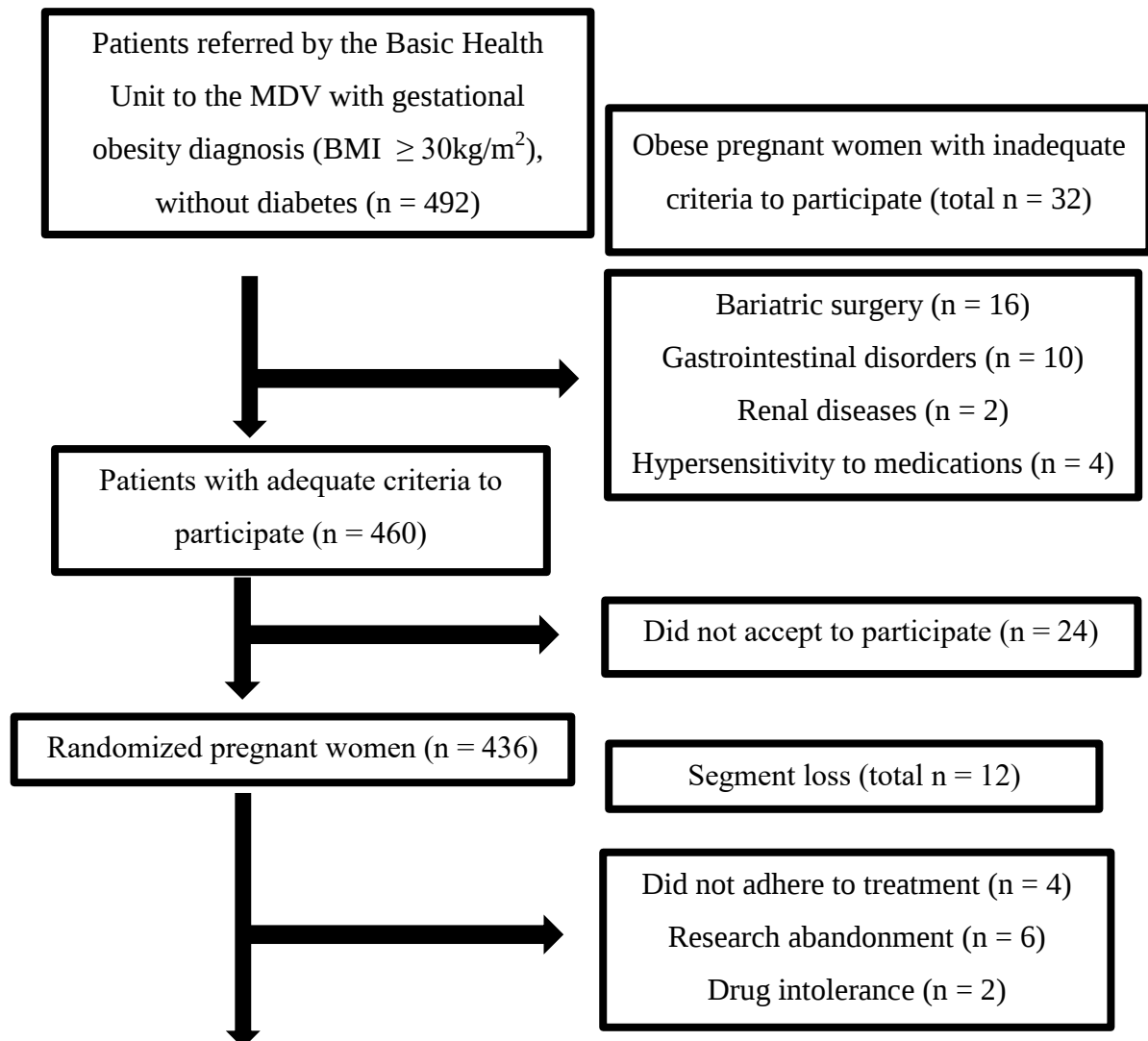
For statistical analysis, all the information obtained was analyzed through Statistical Package for Social Science (SPSS) software, version 21.0. Quantitative variables were presented through means and standard deviations and qualitative ones through absolute and relative frequencies. The T-test was applied to compare means, Mann-Whitney U test for medians and Chi-square test and Fischer's exact test for proportions. The distributions of the variables

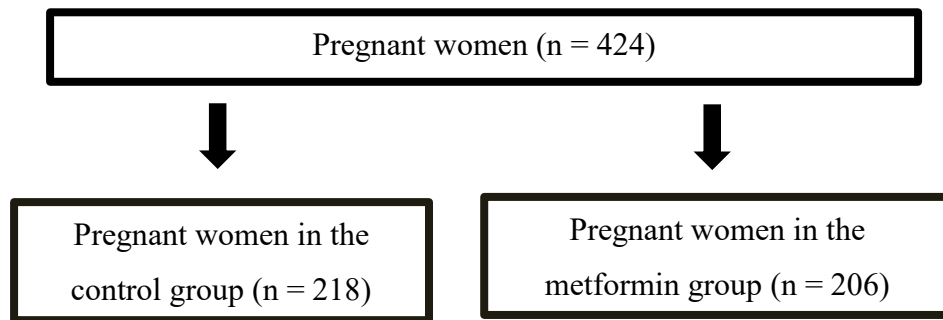
studied were determined from the Kolmogorov-Smirnov test. In all analytical models, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The Basic Health Unit referred 492 obese pregnant women to the MDV Obesity Outpatient Clinic during the study period. Finally, after randomization, we obtained 218 (51.4%) pregnant women in the control group and 206 (48.6%) in the metformin group, better described in figure 1.

Figure 1. Flowchart of participants at each study stage.





Source: Own Author, 2018.

Regarding the patients baseline characteristics: maternal age; race/color; marital status; schooling; BMI; weight; and GA, no significant difference between groups was found, according to Table 1.

Table 1. Pregnant women baseline data: Control versus Metformin

	Global Sample (N=424)	Study group		p Value
		Control (N=216)	Metformin (N=208)	
Age (mean (SD))	29,2 (6,1)	29,5 (6,1)	28,8 (6,1)	0,26*
Color/Race				
White	333 (78,5)	167 (76,6)	166 (80,6)	0,18**
Black	52 (12,3)	31 (14,2)	21 (10,2)	
Other	39 (9,2)	20 (9,2)	19 (9,2)	
Marital status (n (%))				
Single	73 (17,2)	36 (16,5)	37 (18,0)	0,18**
Married	301 (71,0)	162 (74,3)	139 (67,5)	
Other	50 (11,8)	20 (9,2)	30 (14,6)	
Education (n (%))				
Illiterate < 8 years	57 (13,4)	28 (12,8)	29 (14,1)	0,30**
Middle school	122 (28,8)	57 (26,1)	65 (31,6)	
High school	204 (48,1)	107 (49,1)	97 (47,1)	
College	41 (9,7)	26 (11,9)	15 (7,3)	
BMI (median (IQR))				
Arrival	38,3 (5,1)	37,6 (6,2)	38,3 (7,1)	0,13***
Weight (mean (SD))				

Arrival	101,4 (15,8)	100,9 (14,7)	102,0 (16,9)	0,53*
GA (mean (SD))				
Arrival	11,4 (3,2)	11,5 (3,2)	11,3 (3,1)	0,62*

Abbreviations: SD, Standard Deviation; BMI, Body mass index; GA, Gestational Age; IQR, Interquartile Range. **Statistical tests:** * T test; ** Chi-square; *** Mann-Whitney U

When we evaluated the lipid profile, BMI and weight gain, in the first, second and third moments, in isolation, we did not find significant differences between groups, according to Table 2.

Table 2. Difference of lipid profile, BMI and weight values, during the 1st, 2nd and 3rd evaluation moments: Control versus Metformin

	Study group		p Value
	Control	Metformin	
	(N=218)	(N=206)	
GA (<20 weeks)			
BMI (median (IQR))	37,6 (6,2)	38,3 (7,1)	0,13*
Weight (mean (SD))	100,9 (14,7)	102,0 (16,9)	0,53**
TC (median (IQR))	179,0 (37,0)	174,0 (33,0)	0,18*
LDL (median (IQR))	96,4 (34,3)	91,2 (34,6)	0,26*
HDL (median (IQR))	56,4 (17,7)	56,6 (16,9)	0,95*
TG (median (IQR))	130,5 (56,0)	119,0 (54,0)	0,46*
GA (24-28 weeks)			
BMI (median (IQR))	37,7 (5,6)	38,4 (6,7)	0,44*
Weight (mean (SD))	103,0 (14,9)	103,2 (16,2)	0,89**
TC (median (IQR))	215,0 (58,0)	204,5 (52,0)	0,62*
LDL (median (IQR))	113,8 (47,2)	112,0 (45,3)	0,31*
HDL (median (IQR))	64,0 (19,0)	63,9 (18,9)	0,80*
TG (median (IQR))	167,5 (77,5)	166,0 (59,0)	0,63*
GA (32-35 semanas)			
IMC (median (IQR))	39,0 (7,5)	39,0 (7,1)	0,93*
Weight (mean (SD))	105,7 (17,8)	104,7 (14,8)	0,58**
TC (median (IQR))	219,0 (63,7)	211,0 (47,0)	0,31*
LDL (median (IQR))	114,2 (44,1)	109,7 (54,5)	0,69*
HDL (median (IQR))	66,8 (16,1)	61,2 (22,9)	0,17*

TG (median (IQR))	186,3 (83,0)	190,5 (78,0)	0,64*
-------------------	--------------	--------------	-------

Abbreviations: IQR, Interquartile range; BMI (body mass index); CT (total cholesterol); LDL (low density lipoprotein); HDL (high density lipoprotein) TG (triglycerides); GA, Gestational age.

Statistical test: * Mann-Whitney U; ** T Test

Within the control group, from the first to the second moment, a significant increase was observed in the CT, LDL, HDL and TG values. From the second to the third moment, a significant increase was observed only in the BMI values, according to Table 3.

Within the metformin group, from the first to the second moment, a significant increase was observed in the CT, LDL, HDL and TG values. From the second to the third moment, a significant increase was observed only in TG values. No significant difference was observed in BMI values, according to Table 4.

Table 3. Difference between the lipid profile and BMI values, between the 1st and 2nd and between the 2nd and 3rd evaluation moments: Control Group

	Control (median (Δ)) (N=218)		p* Value
	AG (<20 weeks)	AG (24-28 weeks)	
BMI	37,6	36,7 (0,1)	0,26
TC	179,0	215,0 (36,0)	<0,01
LDL	96,4	113,8 (17,4)	<0,01
HDL	56,4	64,0 (7,6)	<0,01
TG	130,5	167,5 (37,0)	<0,01
	AG (24-28 weeks)	AG (32-35 weeks)	
BMI	36,7	39,0 (1,3)	0,04
TC	215,0	219,0 (4,0)	0,49
LDL	113,8	114,2 (0,4)	0,55
HDL	64,0	66,8 (2,8)	0,35
TG	167,5	186,3 (18,8)	0,06

Abbreviations: Δ , Difference; BMI (body mass index); CT (total cholesterol); LDL (low density lipoprotein); HDL (high density lipoprotein) TG (triglycerides); GA, Gestational Age. **Statistical tests:** * Mann-Whitney U

Table 4. Difference between the lipid profile and BMI values, between the 1st and 2nd and between the 2nd and 3rd evaluation moments: Metformin Group

	Metformin (median (Δ)) (N=206)		p* Value
	AG (<20 weeks)	AG (24-28 weeks)	
BMI	38,3	38,4 (0,1)	0,72
TC	174,0	204,5 (30,5)	<0,01
LDL	91,2	112,0 (20,8)	<0,01
HDL	56,6	63,9 (7,3)	<0,01
TG	119,0	166,0 (47)	<0,01
	AG (24-28 weeks)	AG (32-35 weeks)	
BMI	38,4	39,0 (0,6)	0,13
TC	204,5	211,0 (6,5)	0,18
LDL	112,0	109,7 (-2,3)	0,32
HDL	63,9	61,2 (-2,7)	0,64
TG	166,0	190,5 (24,5)	<0,01

Abbreviations: Δ , Difference; BMI (body mass index); CT (total cholesterol); LDL (low density lipoprotein); HDL (high density lipoprotein) TG (triglycerides); GA, Gestational Age. **Statistical tests:** * Mann-Whitney U

When comparing the lipid profile values, from the first to the third moment, a significant difference was observed, only in the HDL and TG values variation, between the control group and metformin, respectively. No significant differences were observed in the BMI and weight gain values variation, between the groups, according to Table 5.

Table 5. Variation of lipid profile, BMI and weight gain values, from 1st to 3rd moment: Control versus Metformin

	Control (Δ)	Metformin (Δ)	p Value
--	----------------------	------------------------	---------

	(N=218)	(N=206)	
	AG (<20-35 weeks)	AG (<20-35 weeks)	
BMI	1,4	0,7	0,05*
Weigth gain	4,7	4,4	0,60**
TC	40	37	0,23*
LDL	17,8	18,5	0,09*
HDL	10,4	4,6	<0,01*
TG	55,8	71,5	0,01*

Abbreviations: Δ, Variation; BMI (body mass index); CT (total cholesterol); LDL (low density lipoprotein); HDL (high density lipoprotein) TG (triglycerides); AG, Gestational Age. **Statistical test:** *Mann-Whitney U; **Paired T-Test

Regarding the dyslipidemias laboratory classification, no significant difference was observed between the groups, during the three moments, according to Table 6.

Table 6. Laboratory dyslipidemias classification, during the 1st, 2nd and 3rd evaluation moments: Control versus Metformin

	Study group		p Value
	Control (N=218)	Metformin (N=206)	
	(N (%))	(N (%))	
AG (<20 weeks)			
Isolated Hypercholesterolemia	3 (1,4)	1 (0,5)	0,62*
Low HDL	33(15,1)	35 (17,0)	0,17**
Isolated Hypertriglyceridemia	35 (16)	36 (17,5)	0,69**
Mixed Hyperlipidemia	3 (1,4)	0 (0)	0,24*
AG (24-28 weeks)			
Isolated Hypercholesterolemia	12(5,5)	8(3,9)	0,43**
Low HDL	16(7,3)	20(9,7)	0,38**
Isolated Hypertriglyceridemia	74(33,9)	69(33,5)	0,92**
Mixed Hyperlipidemia	11(5)	6(2,9)	0,26**
AG (32-35 weeks)			
Isolated Hypercholesterolemia	16(7,3)	11(5,3)	0,39**

Low HDL	10(4,6)	17(8,3)	0,12**
Isolated Hypertriglyceridemia	70(32,1)	57(26,7)	0,31**
Mixed Hyperlipidemia	12(5,5)	8(3,9)	0,43**

Abbreviations: GA, Gestational Age; Isolated Hypercholesterolemia: LDL $\geq$ 160mg/dL; Low HDL: HDL $<$ 50mg/dL; Isolated hypertriglyceridemia: TG $\geq$ 150mg/dL; Mixed hyperlipidemia: LDL $\geq$ 160mg/dL and 150mg/dL $\leq$ TG $<$ 400mg/dL, (SBC, 2017). **Statistical tests:** *Fischer exact test; **Chi-square

DISCUSSION

The metformin use by obese pregnant women had no influence on the increase in BMI throughout the three moments, as well as on weight gain. Regarding the lipid profile, we verified significant differences only between the two groups were in HDL values and TG, during the three moments.

According to the Institute of Medicine recommendations (IOM-2009), ideal weight gain during pregnancy takes into account the patient's preconception BMI². Due to the paucity of data on short and long-term maternal and neonatal outcomes, the IOM recommendation for weight gain during the gestational period is 5 to 9 kg for all obese women. The guidelines for gestational weight gain aim to balance the risks of having large for gestational age (LGA) babies, small for gestational age (SGA) babies, preterm births and postpartum weight retention.

In the face of the obesity global epidemic, there is also an increase in the weight gain prevalence in childbearing age women. According to the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), between 2003 and 2004, 28.9% of childbearing age women (20-39 years) had a BMI $>$ 30kg/m². In a prospective, randomized, double-blind, multi-center study comparing metformin versus placebo (2000 mg/day), women in the metformin group gained less weight during pregnancy compared to pregnant women in the placebo group¹⁴.

In our study, although the increase in BMI values, during the three moments, was lower in the metformin group, the variation was not significant (0.7 vs. 1.4, p = 0.05). Although, this result suggests a lower weight gain among

the pregnant women in the metformin group, when we evaluated this variation, during the gestational period, we also did not find a significant difference (4.7 vs. 4.4, $p = 0.60$) among the group control and metformin, respectively.

During pregnancy, changes in lipid profile values are considered physiologically normal, mainly due to hormonal changes, like insulin¹⁵.

Deposited in skeletal muscle and adipose tissue, the TG are formed by three fatty acids and one glycerol molecule, acting as the most important energy reserve of the organism. However, in primary dyslipidemias, there may be a decrease in the TG hydrolysis present in chylomicrons and in very low density lipoproteins, which will result in hypertriglyceridemia¹⁶.

A study by Clausen, Djurovic and Henriksen (2001) reported an increase in TG before 20 weeks' gestation¹⁵. In 2002, Chappellet al. analyzed 65 patients from 20 to 36 weeks of gestation, observing an increase in TG values during gestation¹⁷. Enquobahrie et al. (2004) evaluated the lipid profile of 567 patients during the first trimester of gestation, finding an increase in TG values¹⁸.

Ziaei, Bonab and Kazemnejad (2006) analyzing 470 primigravidae, between 28 and 32 weeks gestation, also evidenced hypertriglyceridemia¹⁹. In 2015, Thomas conducted a research comparing pregnant and non-pregnant women, both of whom were normal weight, and found for pregnant women of normal weight a significantly high result in TG mean values²⁰.

In our study, between the first and second moments, we observed an increase in isolated hypertriglyceridemia (16.0% vs. 17.9%), between metformin and control groups. We also observed, from the first to the third moment, the increase in TG values (55.8 vs. 71.5, $p = 0.01$) was higher in the metformin group. However, from the second to the third moment, we observed a decrease in isolated hypertriglyceridemia (6.8% vs. 1.8%), between the metformin and control groups, respectively.

Synthesized in hepatocytes, intestine and circulation, HDL, through lecithin-cholesterol acyltransferase, is responsible for the reverse cholesterol transport. In addition, HDL protects against atherogenesis, due to the removal process of oxidized lipids from LDL, anchorage inhibition of adhesion molecules

and monocytes to the endothelium, as well as the stimulation of nitric oxide release¹⁶. In 2001, Clausen, Djurovic and Henriksen did not show significant alteration of HDL values¹⁵. On the other hand, Enquobahrie et al. (2004) evidenced a decrease in HDL values, as did Thomas (2015)^{18,20}.

In our study, from the first to the third moment, we observed an increase in HDL values (10.4 vs. 4.6; $p < 0.01$) in both groups, being higher in the control group. In the same period, we also observed a decrease in low HDL (8.7% vs. 10.5%) in the metformin and control groups, respectively.

Precursor of steroidal hormones, bile acids and Vitamin D, the CT constitutes the cell membranes, acting on its fluidity and enzymatic activation. Rich in cholesterol, LDL is captured by hepatocytes or by peripheral cells through LDL (LDL-R) receptors, which are responsible for the blood cholesterol concentration, in other words, LDL accumulation will result in hypercholesterolemia¹⁶.

In our study, from the first to the third moment, we did not observe significant differences in the LDL and CT values, between the groups. These results confirm the indication of exercise and diet for obese pregnant women, considering that the results for these parameters were similar in both groups.

As limitations of the present study, we can highlight the fact that a specific form was not developed to verify the pregnant women adherence to diet and exercise. We can also highlight the dosage used in this study, which may have influenced the results obtained, since in another randomized, double-blind study performed with obese women ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) and without diabetes mellitus during the prenatal period, was used 3.0g/day of metformina. In this study, the mean weight gain during the gestational period was found to be lower in the metformin group than in the placebo group (4.6 kg [interquartile range 1.3-7, 2] versus 6.3 kg [interquartile range 2.9-9.2], $p < 0.001$)²¹.

Finally, given the lack of studies in the literature about the subject, our results confirm the importance of discussing therapeutics, diet, physical exercise, adequate weight gain and follow-up of the pregnant woman's lipid profile, both at initial and periodic consultation during gestation. Balancing fetal

growth risks (LGA and SGA), obstetric complications, and maternal weight retention is crucial, but will remain a challenge until new studies provide evidence to further optimize recommendations for weight gain and lipid profile maintenance during pregnancy, mainly, among women with a high obesity degree.

REFERENCES

1. 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.
2. IOM. INSTITUTE OF MEDICINE; NRC.NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Academies Press. Washington (DC): **The National Academies Press**; 2009.
3. ABESO. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.
4. SILVA, J. C.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; WILEMAN, I.; K. M.; SILVA, M. R.; SALES, W. B. Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto : uma revisão sistemática. **FEMINA**, v. 42, n. 3, p. 135-140, 2014.
5. KIM, S. S.; ZHU, Y.; GRANTZ, K. L.; CHEN, Z.; WALLACE, M. E.; SMARR, M. M.; et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 1, p. 104-112, 2016.
6. BERGLUND, S. K.; VALDÉS, L., G.; ESPINOLA, F. J. T.; SEGURA, M. T.; ZALDÍVAR, C. M., AGUIAR, M. J., et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016.
7. ALVAREZ JJ, MONTELONGO A, IGLESIAS A, LASUNCIÓN MA, HERRERA E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. **J Lipid Res**. 1996;37(2):299-308.
8. MURAI J. T.; MUZYKANSKIY E.; TAYLOR R. N. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. **Metabolism**46: 963–967, 1997
9. 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.
10. FEBRASGO. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Assistência Pré-Natal - Manual de orientação**. 2016.

11. 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.
12. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. **Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus**. **Obstet Gynecol**. 2013;122(2 Pt 1):406-416.
13. MARTIN SS, BLAHA MJ, ELSHAZLY MB, TOTH PP, KWITEROVICH PO, BLUMENTHAL RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **JAMA**. 2013;310(19):2061-8.
14. VANKY, E.; STRIDSKLEV, S.; HEIMSTAD, R.; ROMUNDS-TAD, P.; SKOGOY, K.; KLEGGETVEIT, O.; HJELLE, S.; VON BRANDIS, P.; EIKELAND, T.; FLO, K.; BERG, K. F.; BUNFORD, G.; LUND, A.; BJERKE, C.; ALMÅS, I.; BERG, A. H.; IELSON, A.; LAHMAMI, G, CARLSEN, S. M. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. **J ClinEndocrinolMetab.**, v. 95, n. 12, p. 448-455, 2010.)
15. CLAUSEN, T.; DJUROVIC, S.; HENRIKSEN, T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. Br **J ObstetGynaecol**. 2001;108(10):1081-7.
16. SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol**. vol.109 no.2 supl.1 São Paulo Aug. 2017
17. CHAPPELL, L. C.; SEED, P. T.; BRILEY, A.; KELLY, F. J.; HUNT, B. J.; JONES, S. C., et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. Am **J Obstet Gynecol**. 2002;187(1):127-36.
18. ENQUOBAHRIE, D. A.; WILLIAMS, M. A.; BUTLER, C. L.; FREDERICK I. O.; MILLER, R. S.; LUTHY, D. A. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. Am **J Hypertens**. 2004;17(7):574-81
19. ZIAEI, S.; BONAB, K. M.; KAZEMNEJAD, A. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. **Hypertens Pregnancy**. 2006;25(1):3-10.
20. THOMAS EA. Study on alteration of serum lipid profile in gestational proteinuric hypertension. **J Evol Med Dental Sci**. 2015; 4: 11797-803.
21. 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. *N Engl J Med.*, v. 374, n. 1, p. 434-44, 2016.

22. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332. Doi: 10.1136/bmj.c332

7 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar o perfil lipídico, IMC e ganho de peso de gestantes obesas e o efeito do cloridrato de metformina sobre esses parâmetros. Considera-se que os objetivos foram atingidos, respondendo aos propósitos da Linha de Pesquisa “Saúde e Doença”, na qual essa pesquisa está inserida.

A utilização de 1000mg de metformina por gestantes obesas, com uma dose de 500mg, antes do café-da-manhã e jantar, com orientação de dieta e atividade física, quando comparadas a gestantes obesas que receberam somente orientação de dieta e atividade física, não teve influência no aumento do IMC ao longo dos três momentos, assim como no ganho de peso.

Em relação ao perfil lipídico, verificamos que as únicas diferenças significativas entre os dois grupos foi que o aumento dos valores de HDL foi maior no grupo controle, e que o aumento dos valores de TG foi maior no grupo metformina, durante os três momentos.. Entretanto, ao realizarmos uma análise fisiopatológica, como, por exemplo, em relação à classificação laboratorial das dislipidemias, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Esses resultados reforçam a importância de mais estudos relacionados aos mecanismos de síntese, transporte e degradação de lipídeos, assim como o metabolismo de carboidratos, possibilitando assim o correto monitoramento do perfil lipídico durante a gestação. Os resultados desse estudo ratificam a importância de discutir terapêutica, dieta, exercício físico, ganho de peso adequado e acompanhamento do perfil lipídico da gestante, tanto na consulta inicial quanto periodicamente durante a gestação. Equilibrar os riscos de crescimento fetal (GIG e PIG), complicações obstétricas e retenção de peso materno é fundamental, mas continuará sendo um desafio até que novos estudos forneçam evidências para otimizar ainda mais as recomendações para ganho de peso e manutenção do perfil lipídico durante a gestação, principalmente, entre mulheres com alto grau de obesidade.

Por fim, entende-se que este estudo contribuirá para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da dislipidemia relacionado à obesidade durante a gestação, bem como proporcionará um grande impacto sobre o padrão de atendimento na prática clínica de gestantes obesas e, conseqüentemente, na promoção da qualidade de vida dessa população.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. **Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol**. 2013;122(2 Pt 1):406-416.

ACOG. The American College of obstetricians e gynecologists. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. **Committee Opinion**. 2017, No. 650.

ADA. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**. 2016;39 Suppl 1:S13-22.

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

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

ALVAREZ JJ, MONTELONGO A, IGLESIAS A, LASUNCIÓN MA, HERRERA E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. **J Lipid Res**. 1996;37(2):299-308.

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.

AMORIM, M. M.; LEITE, D. F. B.; GADELHA, T. G. N.; MUNIZ, A. G. V.; MELO, A. S. O.; ROCHA, A. M. Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no Nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. Rio de Janeiro, vol.31, n. 5, p. 241-248, May 2009

ANDREASEN KR, ANDERSEN ML, SCHANTZ, AL. Obesity and pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand**. 2004; 83: 1022-29.416.

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.

ATALAH SE, CASTILLO CL, CASTRO RS. Propuesta de um nuevo estandar de evaluación nutricional en embarazadas. **Rev Med Chile**. 1997; 125:1429-36.

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

BAILEY C. J.; TURNER R. C. Metformin. **N Engl J Med**, 1996, 334(9):574-9.

BARRETT H. L.; DEKER N. M.; MCINTYRE H. D.; CALLAWAY L. K. Normalizing metabolism e diabetic pregnancy: is it time to target lipids? **Diabetes Care**. 2014;37(5):1484-93.

BARTELS, À.; EGAN, N.; BROADHURST, D. I.; KHASHAN, A. S.; JOYCE, C.; STAPLETON, M.; O'MULLANE, J.; O'DONOGHUE, K. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. **J Obstet Gynaecol**. 2012; 32: 747-52.

BERGLUND L, BRUNZELL JD, GOLDBERG AC, GOLDBERG IJ, SACKS F, MURAD MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine socity clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2012;97(9):2969-89.

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

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

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

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

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

BUSCHUR E, BROWN F, WYCKOFF J. Using Oral Agents to Manage Gestational Diabetes: What Have We Learned? University of Michigan. **Current Diabetes Reports**. 2015.15(2):570.

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.

CASTRO, M. B. T.; KAC, G.; SICHIERI, R. Determinantes nutricionais e sociodemográficos da variação de peso. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife. 9 (2):125-137,abr. /Jun, 2009.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Disponível em: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pregnancy/index.htm>. Acesso em: 20 ago. 2018.

CESARE, M. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

CHAPPELL, L. C.; SEED, P. T.; BRILEY, A.; KELLY, F. J.; HUNT, B. J.; JONES, S. C., et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):127-36.

CLAUSEN, T.; DJUROVIC, S.; HENRIKSEN, T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(10):1081-7.

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

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

Drug Safety Communication – FDA. Metformin-containing Drugs: Drug Safety Communication – Revised Warnings for Certain Patients With Reduced Kidney Function. August 2016. www.fda.gov/MedWatch/report

EHRENBERG HM, DIERKER L, MILLUZZI C, MERCER BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. **Am J Obstet Gynecol**. 2002; 187(5):1189-93.

ELZEN, V. D., H. J.; WLADIMIROFF, J. W.; COHEN-OVERBEEK, T. E. C.; DE BRUIJN, A. J.; GROBBEE, D. E. Serum lipids in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(2):117-22

ENQUOBAHRIE, D. A.; WILLIAMS, M. A.; BUTLER, C. L.; FREDERICK I. O.; MILLER, R. S.; LUTHY, D. A. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2004;17(7):574-81

FAZIO, E. S.; NOMURA, R. M. Y.; DIAS, M. C. G.; ZUGAIB, M. Consumo dietético de gestantes e ganho ponderal materno após aconselhamento Nutricional. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, vol.33, n. 2, p. 87-92, Fev. 2011.

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.

FEBRASGO. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Assistência Pré-Natal - Manual de orientação**. 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.

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.

GAETE, M. G.; ATALAH, E. S.; ARAYA, J. A. Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. **Rev. Chil. Pediatr.** v.73, p.239-47. 2002.

GHIO, A.; BERTOLOTTO, A.; RESI, V.; VOLPE, L.; DI CIANNI, G. Triglyceride metabolism in pregnancy. **Adv Clin Chem.** 2011; 55: 133-53.

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

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

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

GONZÁLES, M. I. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. **Interciencia**. 2002; 27: 128-36.

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

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

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

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

HERRERA, E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. **Endocrine**, United States, v. 19, n. 1, p. 43-55, oct. 2002.

HERRERA, E; AMUSQUIVAR, E; LÓPEZ-SOLDADO, I; ORTEGA, H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Horm Res**. 2006; 65: 59-64.

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

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

IOM. INSTITUTE OF MEDICINE; NRC. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Academies Press. Washington (DC): **The National Academies Press**; 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.

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.

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.

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

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

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

KRISTENSEN J, VESTERGAARD M, WISBORG K, KESMODEL U, SECHER NJ. Pre-pregnancy weight and risk of stillbirth and neonatal death. **BJOG**. 2005; 112: 403-08.

LAIN, K. Y.; CATALANO, P. M. Metabolic changes in pregnancy. **Clin Obstet Gynecol**. 2007;50(4):938-48).

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

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

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

MARTIN SS, BLAHA MJ, ELSHAZLY MB, TOTH PP, KWITEROVICH PO, BLUMENTHAL RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **JAMA**. 2013;310(19):2061-8.

MARTINS MB, SUAIDEN AS, PIOTTO RF, BARBOSA M. Properties of Omega-3 polyunsaturated fatty acids obtained of fish oil and flaxseed oil. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 2008;26(2):4

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

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

MUDD L. M.; HOLZMAN C. B.; CATOV J. M.; SENAGORE P. K.; EVANS R. W. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. **Acta Obstet Gynecol Scand**. 2012;91(6):726-35.

MURAI J. T.; MUZYKANSKIY E.; TAYLOR R. N. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. **Metabolism** 46: 963–967, 1997

O'BRIEN, T. E.; RAY J. G.; CHAN W. S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. **Epidemiology**. 2003;14(3):368-74

PEIXOTO, C. I. L. S.; RAMALHO, C. The use of metformin during pregnancy. **Acta Obstet Ginecol Port**. 2016;10(1):43-49.

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

ROCHA, D. S.; NETTO, M. P.; PRIORE, S. E.; LIMA, N. M. M.; ROSADO, L. E. F. P. L.; FRANCESCHINI, S. C. C. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. **Rev. Nutr.**, Campinas/SP, vol.18, no.4, Jul/Ago. 2005).

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

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia (Brasil)**. 2001;77:1-48.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Brasil)**. 2007;88:1-19.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia (Brasil)**. 2013;101:1-36.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.** vol.109 no.2 supl.1 São Paulo Aug. 2017

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

SPRACKLEN C. N.; SMITH C. J.; SAFTIAS A. F.; ROBINSON J. G.; RYCKMAN K. K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a metanalysis. **Am J Epidemiol**. 2014;180(4):346-58.

STULBACH, TE; BENÍCIO, MHD; ANDREAZZA, R; KONO, S. Determinantes do ganho ponderal excessivo durante a gestação em serviço público de pré-natal de baixo risco. **Rev Bras Epidemiol**. 2007; 10: 99-108.

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

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

SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K. H.; BALANI, J.; HYER, S.; AKOLEKAR. R.; KOTECHA, R.; PASTIDES, A.; SHEHATA, H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.*, v. 374, n. 1, p. 434-44, 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.

THOMAS EA. Study on alteration of serum lipid profile in gestational proteinuric hypertension. **J Evol Med Dental Sci**. 2015; 4: 11797-803.

VANKY, E.; STRIDSKLEV, S.; HEIMSTAD, R.; ROMUNDS-TAD, P.; SKOGOY, K.; KLEGGETVEIT, O.; HJELLE, S.; VON BRANDIS, P.; EIKELAND, T.; FLO, K.; BERG, K. F.; BUNFORD, G.; LUND, A.; BJERKE, C.; ALMÅS, I.; BERG, A.

H.; IELSON, A.; LAHMAMI, G, CARLSEN, S. M. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 95, n. 12, p. 448-455, 2010.)

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

VRIJKOTTE T. G.; KRUKZIENER N.; HUTTEN B. A.; VOLLEBREGT K. C.; VAN E. M.; TWICKLER M. B.; ET AL. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. **J Endocrinol Metab.** 2012;97(11):3917-25.

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

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

ZIAEI, S.; BONAB, K. M.; KAZEMNEJAD, A. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. **Hypertens Pregnancy.** 2006;25(1):3-10.

APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “Uso do cloridrato de metformina para prevenção do 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 com obesidade que podem vir a desenvolver diabetes mellitus gestacional. **OBJETIVOS DO ESTUDO:** Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na redução da incidência do diabetes mellitus gestacional em gestantes com excesso de peso e nos desfechos materno-fetais. **PROCEDIMENTOS COM OS VOLUNTÁRIOS:** Você será avaliada pelo Médico Obstetra que solicitará exames de rotina do pré-natal (teste oral de tolerância à 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 ao longo de toda a gestação. **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, receberá orientações médicas e a medicação será suspensa. No entanto, serão tomados cuidados específicos para assegurar essas 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 gestacional 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 do 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 30 de dezembro de 2017 a 05 de julho de 2018. Você participará da pesquisa durante o seu período de gestação. Você poderá esclarecer todas as suas dúvidas antes, durante e após a realização da pesquisa com a equipe

multiprofissional envolvida. **GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE:** Os registros que possam lhe identificar serão mantidos em sigilo, sendo a divulgação da presente pesquisa, restrita aos dados dela coletados, mantendo a privacidade, ética e sigilo quanto à identidade dos participantes.

TRATAMENTO, ASSISTÊNCIA E ACOMPANHAMENTO: Você tem o direito de retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalidades. A participação no projeto não é remunerada. Entretanto, você terá a garantia, sem qualquer prejuízo, de continuar com seu tratamento, assistência e acompanhamento. **PESQUISADORES RESPONSÁVEIS PELA**

PESQUISA: Doutor Jean Carl Silva (47) 3461. 5700 e Mestrando Guilherme Dienstmann (47) 99230.0191, contato em horário comercial. **ATENÇÃO:** A sua

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

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o estudo recebendo explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidida a participar do Estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e

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

Eu, _____,
_____ anos, RG _____ declaro que é de livre e espontânea vontade que estou participando como voluntária nesta pesquisa, de responsabilidade do Doutor Jean Carl Silva e do Mestrando Guilherme Dienstmann.

Guilherme Dienstmann
(Pesquisador Responsável)

Joinville, _____, _____, _____.

APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE DADOS

Controle () Metformina () Data entrevista: ____/____/____

DADOS PESSOAIS	
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 ()	
DADOS GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS	
1. IMC:	
2. Idade Gestacional:	
3. Alergia à metformina ou intolerância a drogas: () 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	
DIAGNÓSTICO DE OVÁRIO POLICÍSTICO (Critérios de Rotterdam): () Ultrassom ginecológico () hiperandrogenismo/testosterona () sem ovulação () sem diagnóstico	
EXAMES LABORATORIAIS CHEGADA:	
IG:	Glicemia jejum:
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	
EXAMES LABORATORIAIS 24/28 SEMANAS:	
IG:	TTOG::
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	
EXAMES LABORATORIAIS 32/35 SEMANAS:	
IG:	TTOG:
CT:	LDL-c:
HDL-c:	TG:
IMC:	

Anexo A - Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).

	UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE UNIVILLE	
---	---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DO CLORIDRATO DE METFORMINA PARA PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS

Pesquisador: Guilherme Dienstmann

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 79988017.9.0000.5366

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.540.336

Apresentação do Projeto:
Consta no Parecer Consubstanciado do CEP - Número 2.532.212.

Objetivo da Pesquisa:
Consta no Parecer Consubstanciado do CEP - Número 2.532.212.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Consta no Parecer Consubstanciado do CEP - Número 2.532.212.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Consta no Parecer Consubstanciado do CEP - Número 2.532.212.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Consta no Parecer Consubstanciado do CEP - Número 2.532.212, no entanto, o pesquisador anexou TCLE contendo campo para assinatura do participante da pesquisa, conforme solicitado.

Recomendações:
Inserir no TCLE, no parágrafo referente ao "período de participação" que: a pesquisa terá início após aprovação do Comitê de Ética da Univille, para que o participante fique ciente do período de participação e que o pesquisador está mantendo a ética da pesquisa em relação à obtenção de dados.

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro	
Bairro: Zona Industrial	CEP: 89.219-710
UF: SC	Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235	E-mail: comitetica@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 2.540.336

do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no site da Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no site da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "USO DO CLORIDRATO DE METFORMINA PARA PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM GESTANTES OBESAS", sob CAAE "79988017.9.0000.5366" teve suas pendências esclarecidas pelo (a) pesquisador(a) "Guilherme Dienstmann", de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares, portanto, encontra-se APROVADO.

Informamos que após leitura deste parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no site da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/pt-BR/a-univille/proreitorias/prppg/setores/area-pesquisa/comite-etica-pesquisa/status-parecer/645062>.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1034918.pdf	09/03/2018 10:44:37		Aceito
Outros	Carta_Resposta_4_CEP.pdf	09/03/2018 10:43:48	Guilherme Dienstmann	Aceito

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br

Página 02 de 03



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 2.540.336

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_GUILHERME_DIENSTMAN N_CEP.pdf	09/03/2018 10:43:20	Guilherme Dienstmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.pdf	09/03/2018 10:42:53	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	Carta_Resposta_3_CEP.pdf	21/02/2018 17:03:05	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	Carta_Resposta_2_CEP.docx	04/02/2018 09:47:28	Guilherme Dienstmann	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_CEP.pdf	04/02/2018 07:38:21	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.docx	12/01/2018 12:28:02	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	FORMULARIO2_CEP.pdf	02/01/2018 15:29:16	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	FORMULARIO1_CEP.pdf	02/01/2018 15:28:34	Guilherme Dienstmann	Aceito
Outros	PLAGIO_CEP.pdf	02/01/2018 15:26:16	Guilherme Dienstmann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 13 de Março de 2018

Assinado por:
Marcia Luciane Lange Silveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br

Anexo B - Termo de Exequibilidade da Maternidade Darcy Vargas.

DECLARAÇÃO DE EXEQUIBILIDADE DE PROJETO DE PESQUISA

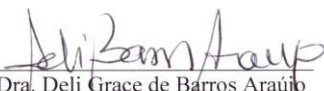
Declaramos para os devidos fins que à análise do projeto intitulado “Uso do Cloridrato de Metformina para Prevenção do Diabetes Mellitus Gestacional em Gestantes Obesas”, de responsabilidade da pesquisadora Guilherme Dienstmann e Orientador Jean Carl Silva e observamos que há condições de execução do mesmo no ambiente da Maternidade Darcy Vargas, não estando o mesmo associado a qualquer ônus ou prejuízo à instituição, pelo que recomendamos seja o mesmo aprovado para execução nos seus termos.

Saliente-se que o(s) investigador(es) ficam informados que:

- a) a apresentação de aprovação do projeto através Parecer Consubstanciado de Comitê de Ética em Pesquisa credenciado ao CONEP, se aplicável, é condição para o início do processo de pesquisa nesta Instituição;
- b) a execução da pesquisa deverá respeitar os limites definidos pelo projeto aprovado;
- c) que qualquer alteração do processo de pesquisa, bem como a extensão do seu prazo de execução deverá ser formalmente comunicado a este Departamento;
- d) este Departamento poderá, a qualquer momento, solicitar informações complementares acerca do processo de pesquisa ou de sua execução.
- e) que todo o processo de coleta de dados será realizado pela pesquisadora, limitando-se a Instituição a facilitar o acesso da pesquisadora aos registros disponíveis em seu ambiente.

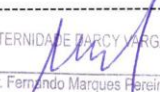
Este Departamento fica à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários pelo fone (47) 3461-5763.

Joinville, 06 de novembro de 2017.


Dra. Deli Grace de Barros Araújo
Relatora


Pesquisador(a) Responsável

PARECER DA DIREÇÃO:
☒ Execução autorizada
☐ Execução não autorizada

MATERNIDADE DARCY VARGAS

Dr. Fernando Marques Pereira
Matr. 44970-J-01 - Diretor
Direção da MDV

AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: GUILHERME DIENSTMANN

RG: 7059737036

Título da Dissertação: EFEITO DO CLORIDRATO DE METFORMINA SOBRE O PERFIL LIPÍDICO, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E GANHO DE PESO EM GESTANTES OBESAS

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

Joinville, 20 de dezembro de 2018.



Assinatura do aluno