

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE

MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**A METFORMINA PROFILÁTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS  
GESTACIONAL**

GABRIELE TREVISAN ANZOLIN

Joinville – SC

2020

GABRIELE TREVISAN ANZOLIN

**A METFORMINA PROFILÁTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS  
GESTACIONAL**

Dissertação apresentada 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

2020

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

A637m Anzolin, Gabriele Trevisan  
A metformina profilática no tratamento da Diabetes Mellitus gestacional/  
Gabriele Trevisan Anzolin; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE,  
2020.

65 f.; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região  
de Joinville)

1. Diabetes gestacional. 2. Diabetes mellitus. 3. Tratamento  
farmacológico. 4. Metformina. 5. Insulina. 6. Gravidez. I. Silva, Jean Carl  
(orient.). II. Título.

CDD 616.46200

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

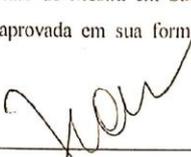
**Termo de Aprovação**

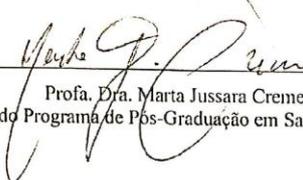
**“A Metformina Profilática no Tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional”**

por

Gabriele Trevisan Anzolin

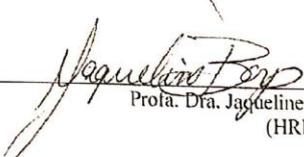
Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

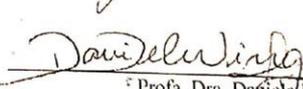
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Marta Jussara Cremer  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Jacqueline Barp  
(HRHDS)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Daniêla Delwing de Lima  
(UNIVILLE)

Joinville, 20 de fevereiro de 2020

Àqueles que dedicaram seu tempo à construção desse estudo

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Jean Carl Silva, que me presenteou com a oportunidade de seguir esse estudo, me ensinou a amar a gestação de alto risco, me incentivou a seguir a carreira acadêmica e acreditou em meu trabalho.

Aos meus pais e minha irmã que sempre me apoiaram mesmo à distância, vibrando com minhas conquistas e comemorando comigo sempre que estão por perto.

Aos meus amigos Andrea, Carla, Marcelo, Murilo e Scheila que me ajudaram a suportar a rotina de estudos e me apoiaram em todos os momentos que fraquejei e necessitei de suporte. Que tornaram as aulas mais divertidas e mais leves. Obrigada.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” Arthur Schopenhauer*

## RESUMO

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma doença metabólica caracterizada pela intolerância a glicose que se predispõe em diversos graus de intensidade e que se apresenta durante a gestação. Uma gestação com diagnóstico de DMG é configurada de alto risco para desfechos negativos para a mãe e para o feto. O tratamento é multidisciplinar, incluindo dieta e medicamentos como o cloridrato de metformina e a insulina. Esse estudo foi construído com o objetivo de avaliar o uso do cloridrato de metformina profilática no tratamento de gestantes com DMG de uma maternidade pública de Joinville, Santa Catarina. Para isso, foi realizado um ensaio clínico randomizado com gestantes portadoras de DMG encaminhadas ao serviço entre o período de março de 2016 a julho de 2019. O grupo de estudo recebeu cloridrato de metformina de forma profilática no início do tratamento, na dosagem de 500mg, administrado duas vezes ao dia. O controle seguiu o tratamento padrão, composto por conselho nutricional e uso de medicação hipoglicemiante somente após reavaliação em consultas subsequentes. Ambos os grupos receberam orientação dietética e de atividade física. Os desfechos avaliados foram necessidade de insulino-terapia complementar e número de recém-nascidos (RN) grandes para a idade gestacional (GIG). Foram avaliadas 453 gestantes, destas 216 foram randomizadas para o grupo de intervenção (metformina) e 237 para o grupo controle. Não foi encontrada diferença no perfil epidemiológico da população e nos resultados laboratoriais referentes ao diabetes. A necessidade de complementação da terapia com insulina foi semelhante entre os grupos, sendo 82 (37,9%) pacientes no grupo controle e 81 (34,1%) no grupo metformina ( $p = 0,229$ ). A presença de RN GIG não apresentou diferença, sendo 44 (20,3%) no grupo controle e 37 (15,6%) no grupo com metformina ( $p=0,186$ ).

Concluiu-se com esse estudo que o uso de metformina logo após o diagnóstico de DMG não teve diferença significativa nos desfechos materno-fetais em comparação com o tratamento padrão.

**Palavras-Chave:** Diabetes Mellitus Gestacional, Terapia Medicamentosa, Metformina, Insulina, Gestação

## ABSTRACT

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a metabolic disease characterized by glucose intolerance that predispose to varying degrees of intensity and presents during pregnancy. A pregnancy diagnosed with GDM is at high risk for negative outcomes for mother and fetus. Treatment is multidisciplinary, including diet and medications such as metformin and insulin. This study was designed to evaluate the use of prophylactic metformin hydrochloride in the treatment of pregnant women with GDM at a public maternity hospital in Joinville, Santa Catarina. To this end, a randomized clinical trial was conducted with pregnant women with GDM who were referred to the service between March 2016 and July 2019. The study group received metformin hydrochloride prophylactically at the beginning of treatment at a dose of 500 mg administered twice a day. Control followed standard treatment. Both groups received dietary and physical activity guidance. The outcomes evaluated were the need for complementary insulin therapy and the number of large newborns for gestational age (LGA). We evaluated 453 pregnant women, of whom 216 were randomized to the intervention group (metformin) and 237 to the control group. No difference was found in the epidemiological profile of the population and laboratory results regarding diabetes. The need for complementation of insulin therapy was similar between groups, with 82 (37,9%) patients in the placebo group and 81 (34,1%) in the metformin group ( $p = 0.229$ ). The presence of LGA newborns showed no difference 44 (20,3%) in the control group and 37 (15,6%) in the metformin group ( $p = 0.186$ ).

It was concluded from this study that the use of metformin soon after the diagnosis of GDM had no significant difference in maternal-fetal outcomes compared with standard treatment.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, Drug Therapy, Metformin, Insulin, Pregnancy

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 – Termo de autorização previa para pesquisa

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo 3 – Parecer consubstanciado do CEP – Universidade da Região de Joinville (Univille) / Parecer consubstanciado do CEP – Hospital Regional Hans Dieter Shmidt/Ses/SC

## LISTA DE ABREVIATURAS

DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
RN	Recém Nascido
GIG	Grande para Idade Gestacional
LPH	Lactogênio Placentário Humano
TTOG	Teste de Tolerância Oral a Glicose
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
SM	Síndrome Metabólica
DCV	Doença Cardio Vascular
ACC	Acetil Coa Carboxilase
HMGCoA	3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase
MDV	Maternidade Darcy Vargas
SC	Santa Catarina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	Comitê de Ensino e Pesquisa
SUS	Sistema Único de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
IG	Idade Gestacional
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DP	Desvio Padrão
HBA1C	Hemoglobina Glicosilada
CA	Circunferência Abdominal
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
AIG	Adequado para Idade Gestacional

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	13
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
1.1. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....	15
1.2. TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL .....	18
1.2.1. Dieta .....	18
1.2.2. Cloridrato de Metformina .....	19
1.2.3. Insulina .....	22
1.3. COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA DMG .....	23
2. OBJETIVOS .....	25
2.1. OBJETIVO GERAL .....	25
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
3. MÉTODOS .....	26
3.1. DELINEAMENTO .....	26
3.2. PERÍODO E LOCAL.....	26
3.3. SUJEITOS DO ESTUDO E COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA .....	27
3.4. ACOMPANHAMENTO .....	28
3.5. RANDOMIZAÇÃO .....	28
3.6. AMOSTRA.....	29
3.7. COLETA DE DADOS .....	29
3.8. PROCEDIMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
3.9. ASPECTOS ÉTICOS .....	30
3.10. RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	30

4. RESULTADOS.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48
ANEXO 01 .....	54
ANEXO 02 .....	55
ANEXO 03.....	57

## INTRODUÇÃO

Durante a gestação diversas alterações hormonais predispõem a resistência à insulina. A resistência à insulina pode ser resultado da combinação de diversos fatores como o aumento do peso, alta ingestão calórica, diminuição da sensibilidade à insulina e a ação dos hormônios como o lactogênio placentário humano (LPH), estrógenos, progesterona, prolactina e cortisol. A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizada pela insuficiência das células pancreáticas, especificamente as células  $\beta$ -pancreáticas em suprir a demanda corporal de insulina requisitada na gestação, resultando na intolerância a glicose que pode ocorrer em diversos graus de intensidade. Esta patologia é considerada um fator de risco gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto esse fator de risco pode ser reduzido quando as gestantes com DMG aderem ao tratamento e aos cuidados médicos (CHEUNG, 2009; SILVA *et al.*, 2012; SILVA, SOUZA, SILVA, 2013).

O rastreio para DMG deve ser realizado desde o primeiro trimestre de gestação, no qual o exame de glicemia de jejum é considerado alterado quando resultado igual ou superior a 92mg/dL. Em caso de exame normal no primeiro trimestre, entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana é realizado o Teste de Tolerância Oral a Glicose (TTOG), onde é avaliada a glicemia da paciente em jejum, 1 hora após e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de glicose, sendo os pontos de corte para resultado alterado 92mg/dL, 180mg/dL e 153mg/dL respectivamente. Caso a normalidade permaneça, no terceiro trimestre é repetida novamente a glicemia de jejum (MINISTERIO DA SAUDE, 2017).

O padrão de tratamento para DMG é realizado com dieta, exercícios físicos e a administração de insulina. Contudo, atualmente diversos estudos verificam a viabilidade do uso da metformina para o tratamento da DMG. A utilização da metformina durante o período de gestação tem sido considerado benéfico para a mãe e feto, não tendo evidências da associação do medicamento com problemas fetais (CHEUNG, 2009; SILVA *et al.*, 2012; SILVA, SOUZA, SILVA, 2013).

A metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida. Esse fármaco tem revelado diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos importantes como estimulador da atividade quinase dos receptores de insulina, refletindo em uma melhora da atividade das enzimas envolvidas nos mecanismos de sinalização intracelular da insulina (SILVA *et al*, 2009; EYAL *et al.*, 2010; HEMAUER *et al.*, 2010; FEIG, MOSES, 2011; BARALDI *et al*, 2012; PAVLOVIC, CARVAJAL, 2013; BERGGREN, BOGGESS, 2013).

A aplicação de insulina para tratamento da DMG requer cuidados específicos como armazenamento refrigerado da medicação, aplicação subcutânea de 1 a 5 vezes ao dia, controle de hipoglicemias e prescrição por profissional capacitado. O controle da patologia com dieta e medicação via oral pode trazer benefícios e praticidade para a paciente e para o sistema de saúde (SILVA *et al*, 2009).

Um dos desfechos negativos mais importantes da DMG é a macrosomia fetal, que é definida quando o recém-nascido tem peso superior a 4.000 g (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Para as gestantes com fetos macrosômicos há aumento do risco de lacerações perineais e as complicações no parto se tornam relativamente importantes, sendo necessário, muitas vezes, a realização de cesariana. Os recém-nascidos macrosômicos podem ter complicações como hemorragia intracraniana, distócia de ombro, hipoglicemia neonatal, icterícia e desconforto respiratório (SILVA, *et al*, 2009).

O controle da glicemia em mulheres com DMG está fortemente relacionado com os resultados perinatais, no entanto o tratamento correto reduz os resultados perinatais indesejáveis (ROWAN *et al.*, 2010). Estudos tem relacionado o uso da metformina na prática rotineira para o tratamento da DMG, com menos efeitos adversos frente a comparações realizadas com a insulina (GOH, SADLER, ROWAN, 2011; SPAULONCI *et al.*, 2013; GATFORD *et al.*, 2013).

A possibilidade da administração profilática da metformina reduzir o uso da insulina, diminuindo assim a aplicação de uma medicação de alto custo para o sistema econômico e de difícil administração pela paciente, bem como reduzindo os desfechos fetais desfavoráveis, torna esse estudo um importante aliado para a paciente, o médico e o Sistema de Saúde.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

A DMG é uma doença metabólica caracterizada pela intolerância a glicose, que se predispõem em diversos graus de intensidade e que se apresenta durante a gestação. Segundo o Ministério da Saúde todas as gestantes devem ser rastreadas através de exames laboratoriais onde é realizado a dosagem da glicemia em jejum, para a verificação do surgimento ou não da DMG, sendo este exame repetido entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação (DODE, SANTOS, 2009; AYACH, *et al*, 2010).

A estimativa é que 170 milhões de indivíduos sejam diagnosticados com diabetes mellitus no mundo, e 15% desses indivíduos são mulheres em fase reprodutiva. Durante o período de gestação a diabetes mellitus atinge cerca de 1 a 15% das mulheres, sendo a incidência dependente dos fatores de risco relacionados à doença. A DMG e suas complicações chegaram a elevar as taxas de mortalidade materna, que atingiram até 60%, no entanto essa taxa foi drasticamente reduzida com a utilização clínica da insulina e de outros medicamentos para esta síndrome metabólica (MAGANHA, *et al*, 2009).

No Brasil as estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia são conflitantes, porém estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18%, utilizando os critérios diagnósticos atualmente propostos na literatura (TRUJILLO *at al*, 2016).

A DMG é caracterizada pela insuficiência das células beta-pancreáticas de suprir a demanda corporal de insulina. A diminuição das células beta-pancreáticas resulta de diversos fatores, como doença autoimune, causas monogênicas e resistência à insulina (SILVA, *et al*, 2009).

A gestação de um modo geral é uma condição natural que predispõe à resistência à insulina e seu propósito principal é de disponibilizar nutrientes preferencialmente para o feto. Portanto a resistência à insulina pode ser o resultado de uma combinação do aumento da adiposidade, ingestão calórica e dos efeitos de diminuição da sensibilidade à insulina causada pelos hormônios placentários como o

lactogênio placentário humano (LPH), que se apresenta sob níveis crescentes a partir do segundo trimestre e é o maior responsável pela resistência a insulina nesse período da vida da mulher. Como em uma cascata, outros hormônios são produzidos demasiadamente durante a gestação e diminuem a sensibilidade à insulina como o cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina (LIRA, DIMENSTEIN, 2010).

A gestante não diabética, durante a produção dos hormônios placentários e ovarianos, estimula uma maior secreção de insulina, acompanhada por um aumento de sensibilidade celular devido às diversas alterações nos receptores celulares para insulina (PADILHA, *et al*, 2010).

No princípio do processo de gestação os níveis aumentados de estrogênio e progesterona causam hiperplasia das células-pancreáticas, aumentando a partir daí a resposta da insulina a certa carga de glicose. Mas o objetivo desse aumento é facilitar a lipogênese e a glicogênese, auxiliando em maiores depósitos de glicogênio, triglicerídeos e proteínas, condição conhecida como anabolismo facilitado (SILVA, *et al*, 2009; PADILHA, *et al*, 2010).

Com o transcorrer do tempo e se aproximando da segunda metade da gestação, o hormônio LPH, um poli-peptídeo de estrutura e função semelhantes às do hormônio do crescimento, produz uma maior secreção de insulina, apesar de diminuir sua sensibilidade no âmbito celular, estimulando a lipólise e sendo classificado como um hormônio catabólico. Devido a esses fatores fisiológicos, no segundo trimestre de gestação começam a surgir os fatores hiperglicemiantes e contrainsulínicos, elevando-se rapidamente a glicemia e, como consequência, as necessidades do aporte de insulina. Nesse momento altera-se a tendência materna de anabolismo para catabolismo, visando atender as demandas fetais (PADILHA, *et al*, 2010).

Quando chega o terceiro trimestre da gestação acontece a maior alteração da glicemia, devido a alta utilização de glicogênio. Portanto, gestantes com reservas pancreáticas limitadas de insulina ainda podem desenvolver o quadro de diabetes. Apenas nas últimas semanas de gestação, há uma diminuição da necessidade de insulina quando se inicia o processo fisiológico de senescência placentária e se reduz a produção de fatores hiperglicemiantes (PADILHA, *et al*, 2010).

A DMG resulta de uma incapacidade do aumento da secreção de insulina, em grande parte determinada por um defeito fisiológico, não imunológico, nas células pancreáticas e que prejudica a capacidade de compensar a resistência insulínica na gravidez. Diversos autores relatam como prováveis mecanismos para esta descompensação a mutação do gene da glicoquinase, a resistência insulínica associada à idade, à obesidade, ao sedentarismo, ao estilo de vida, a história familiar e diminuição da captação de glicose nos receptores de glicose nos adipócitos (DODE, SANTOS, 2009; MAGANHA, *et al*, 2009; SILVA, *et al*, 2009; AMORIM, *et al*, 2009; LIRA, DIMENSTEIN, 2010; PADILHA, *et al*, 2010).

Na grande parte dos casos de DMG, com a redução dos níveis de hormônios contra insulínicos no período pós-parto, as necessidades maternas de insulina e os níveis de glicemia retornam aos valores pré-gestacionais. Porém, estima-se que, cerca de 10% das mulheres que apresentaram o quadro de DMG evoluem para DM2 posteriormente à gestação (PADILHA, *et al*, 2010; DETSCH, *et al*, 2011; RUDGE, GIRÃO, 2011).

O estado nutricional das mulheres antes e durante a gestação é um fator preponderante associado ao surgimento de complicações gestacionais como a DMG, pré-eclâmpsia, hipertensão, insuficiência cardíaca, risco de nascimento prematuro, retardo de crescimento uterino, defeito do tubo neural e morte neonatal (RIBEIRO, *et al*, 2011; VÍTOLO, *et al*, 2011).

A DMG é considerada um complicador gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto mulheres com DMG tem uma chance de 97% a 98% de dar à luz uma criança saudável se aderirem a um tratamento com supervisão e cuidados médicos (CHAVES, *et al*, 2010).

A diminuição dos desfechos negativos do DMG está diretamente relacionada ao diagnóstico precoce e ao rígido controle da glicemia materna. As mulheres que desenvolvem DMG tem um risco de desfechos negativos como o desenvolvimento de DM2, obesidade, hiperlipidemia e doença coronariana e seus filhos podem apresentar elevada incidência de obesidade e diabetes na vida futura (AYACH, *et al*, 2010; REHDER, *et al*, 2011).

De um modo geral os fatores de riscos que podem gerar desfechos negativos são: idade superior a 25 anos, história pessoal, antecedentes familiares de diabetes em parentes de primeiro grau, antecedentes obstétricos como macrossomia, polidrâmnio, morte fetal ou neonatal de causa desconhecida, malformações congênitas e restrição do crescimento fetal (PADILHA, NOGUEIRA, ARAUJO, 2010).

O excesso de peso durante a gestação resulta em desfechos negativos tanto para mãe quanto para o feto em curto e longo prazo. Este excesso aumenta as taxas de macrossomia e anormalidades metabólicas, predisposições à intolerância a carboidratos, ao parto cesariano e à pré-eclâmpsia (FEITOSA, *et al*, 2010; REIS, *et al*, 2010).

## 1.2. TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O tratamento para DMG é considerado multidisciplinar. Idealmente ele deve contar com uma equipe de nutricionistas, psicólogos, educadores físicos e/ou fisioterapeutas e médicos. O sucesso do tratamento depende tanto do desempenho individual de cada paciente, como do alinhamento da equipe multidisciplinar. (QUILIVAN, *et al*, 2011; SOCIEDADE AMERICANA DE DIABETES, 2018).

### 1.2.1. Dieta

A terapia nutricional em pacientes com DMG se concentra na redução da glicose materna em jejum e pós-prandial para atenuar os efeitos da hiperglicemia na mãe e no feto (KENELLY, 2016).

Os carboidratos são a principal fonte de glicose para o corpo, sendo que o tipo de carboidrato e as quantidades consumidas geram efeitos diferentes no organismo materno. O índice glicêmico dos alimentos é uma ferramenta importante de avaliação que mede as diferentes respostas glicêmicas que ocorrem de acordo com o tipo de

carboidrato consumido. Alimentos com alto índice glicêmico produzem rapidamente concentrações mais elevadas de glicose na corrente sanguínea. Ao contrário, os alimentos com baixo índice glicêmico produzem uma liberação mais lenta e estável de glicose (WALSH, *et al*, 2012).

Dieta com baixo índice glicêmico durante a gestação pode reduzir a intolerância a glicose e o ganho de peso mesmo em pacientes euglicêmicas (QUILIVAN, *et al*, 2011).

Nenhuma dieta pode ser recomendada como única terapia nutricional existente levando-se em consideração a heterogeneidade das mulheres com DMG. No entanto, dietas com baixo índices glicêmicos demonstram de maneira mais consistente o controle glicêmico pós-prandial e a redução da resistência à insulina, apesar de ter certa limitação devido ao alto custo e dificuldade de acesso da população em geral a alimentos de alta qualidade. Dietas cetogênicas e com restrição calórica carecem de evidências de alta qualidade para determinar a eficácia e segurança em pacientes com DMG (MAHAJAN, *et al*, 2019)

### 1.2.2. Cloridrato de Metformina

A Metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida utilizada como antidiabético oral. Esse fármaco é um derivado da guanidina, o composto ativo hipoglicemiante da *Galega officinalis* (JUNIOR, *et al* 2008).

A experiência profissional com o uso da metformina mostra que esse medicamento é muito eficaz em reduzir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada nos pacientes com DM2 (JUNIOR, *et al* 2008). A resistência à insulina apresenta mecanismos fisiopatológicos em comum entre todas as alterações encontradas na obesidade e na síndrome metabólica (SM) e o tratamento farmacológico com a metformina leva a um controle das anormalidades glicêmicas e dos níveis pressóricos (FERREIRA, *et al*, 2009).

A metformina tem revelado diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos como estimulador da atividade quinase dos receptores de insulina, melhora da atividade das

enzimas envolvidas no mecanismo de sinalização intracelular da insulina, aumento do transporte da proteína GLUT – 4 até a membrana plasmática das células adiposas e musculares e de sua atividade diminuindo os riscos de complicações macrovasculares relacionadas ao DM2, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, diminuição da lipólise e dos ácidos graxos livres circulantes, diminuição dos níveis séricos de triglicérides, diminuição da glicogenólise e da glicogenogênese hepáticas, diminuição do ganho de peso corporal e aumento da captação de glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos, como músculo esquelético e tecido adiposo (FERREIRA, *et al*, 2009).

Diversos levantamentos têm surgido sobre a melhor terapia inicial para a DM2, porém a metformina tem sido a melhor escolha devido à sua eficácia, segurança e menor custo e, por ter, em monoterapia, eficácia na melhora do controle glicêmico (VILAR, *et al*, 2010). O tratamento com metformina melhorou alguns fatores de risco conhecido para doenças cardiovasculares (DCV), demonstrando efeitos benéficos sobre o perfil de risco da DCV em uso em curto prazo (LIMA, *et al*, 2009).

A metformina é um antidiabético oral muito utilizado, pois atua diminuindo a produção de glicose pelo fígado e o aumento de absorção de glicose periférica através da elevação do número de receptores de insulina, porém o mecanismo fisiológico pelo qual a metformina pode reduzir a ingestão de alimentos é desconhecida. No entanto, a redução na resistência à insulina promove algumas mudanças no balanço energético que podem reduzir a necessidade diária calórica do indivíduo e, como resultado, uma ingestão menor de alimentos. Por isso, quando prescrita de maneira racional levando em consideração as características intrínsecas e extrínsecas do paciente obeso e quando associado a mudanças na dieta e estilo de vida a metformina é um medicamento eficaz na redução de alguns parâmetros antropométricos e metabólicos nesses pacientes obesos (GUIMARÃES, *et al.*, 2006).

Apesar de o tratamento padrão para DMG ainda ser considerado a insulina, diversos estudos têm verificado a viabilidade do uso de metformina para o tratamento da DMG. Um dos principais desfechos avaliados tem sido o menor peso ao nascer dos filhos de mães obesas que fizeram o uso da metformina devido a sua ação como um sensibilizador de insulina e da sua capacidade conhecida por atravessar a placenta

(MOORE, *et al.*, 2010; SILVA; PACHECO; BIZATTO, *et al.* 2009; SILVA; FACHIN; CORAL, *et al.* 2012; SILVA; SOUZA; SILVA, *et al.*, 2013 ).

A European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine recomendou o uso do Cloridrato de Metformina em pacientes com intolerância à glicose juntamente com o controle dietético e atividade física; ainda em período pré concepcional (TARLATZIS *et al.*, 2008). A utilização do cloridrato de metformina durante o período de gestação tem sido considerado benéfico, não tendo evidências da associação do medicamento com aumento de má formação fetal (LOPES, 2011).

Há um número crescente de evidências sobre a utilização da metformina para o tratamento da DMG. O fármaco tem sido um dos mais estudados durante a gestação e tem demonstrado efetividade clínica e nenhuma evidência teratogênica, sendo um dos antidiabéticos orais mais avaliados durante a gravidez. Sua utilização é preferida pelas gestantes pela diminuição da hipoglicemia, fácil administração e menos dispendiosa quando comparada a insulina, com os resultados dos estudos mostrando igual ação da droga quando comparada à insulina sobre o controle glicêmico (SILVA; PACHECO; BIZATTO, *et al.* 2009; SILVA; FACHIN; CORAL, *et al.* 2012; SILVA; SOUZA; SILVA, *et al.*, 2013 ).

Alguns efeitos indesejados são observados durante o uso do cloridrato de metformina como náuseas, desconforto abdominal, sabor metálico e anorexia. Essa intolerância ao cloridrato de metformina é observada em 30% dos pacientes e leva ao abandono do uso da medicação em 5% dos casos (BOUCHOUCHA *et al.*, 2011).

Um fator importante para gestantes obesas com relação a utilização do cloridrato de metformina é que a medicação pode causar má absorção de vitamina B12 em 10 – 30% dos pacientes (NESTLER, --2008). As contra indicações mais importantes do cloridrato de metformina são para pacientes com insuficiência renal, doença hepática ativa, doença pulmonar, insuficiência cardíaca, doença isquêmica cardíaca, doença vascular periférica, principalmente devido ao risco de acidose láctica (BAILEY; TURNER, 1996).

A ação farmacológica do cloridrato de metformina tem seus efeitos sobre o controle glicêmico, pela redução da produção hepática da glicose. Esse mecanismo

acontece em função da melhor sensibilidade dos receptores da insulina, melhor utilização da glicose no músculo esquelético e no adipócito e da diminuição da absorção intestinal da glicose. Porém ela não tem ação direta sobre a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Portanto, seu uso não provoca hipoglicemia (WIERNSPERGER; BAILEY, 1999).

O cloridrato de metformina promove a ativação e fosforilação da AMP, que, por conseguinte, determina também a fosforilação e inibição da acetil CoA carboxilase (ACC) e 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMGCoA redutase), enzimas envolvidas na formação dos ácidos graxos e colesterol. Dessa forma ela contribui para a redução de ácidos graxos e do colesterol, além de diminuir a síntese de lipoproteínas. Como consequências ocorrem menor grau de esteatose hepática e o aumento da sensibilidade do fígado à insulina (ZHOU *et al.*, 2001).

### 1.2.3. Insulina

A insulina é um hormônio anabólico essencial na manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. É naturalmente secretada pelas células beta-pancreáticas em resposta a elevação da glicemia (WEINERT *et al.*, 2011).

O efeito da insulina humana (substância ativa) de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose, após a sua ligação aos seus receptores das células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado. Após sua aplicação subcutânea, o início de ação depende do tipo de insulina aplicada e durabilidade total também tipo dependentes. A farmacocinética da insulina é influenciada pela dose, via e local de administração, sendo afetada pela espessura da gordura subcutânea onde é administrada e o tipo de diabetes, por exemplo (PREDA, 2014).

A insulina pode causar algumas reações adversas como hipoglicemia, reações anafiláticas, lipodistrofia e edema no local de aplicação. Devido ao seu uso subcutâneo, os usuários devem ser orientados quanto aos locais de aplicação e mecanismos para evitar os efeitos colaterais. Todos os tipos de insulina são armazenados refrigerados,

porém não devem ser congelados. Antes da aplicação, a medicação deve ficar em temperatura ambiente e devem retornar ao refrigerador tão logo o uso termine (PREDA, 2014).

É considerada uma medicação sem restrição durante a gestação, visto que a insulina não atravessa a barreira placentária (PREDA, 2014).

A insulino terapia historicamente é considerada o tratamento para diabetes gestacional e alguns grupos ainda consideram seu uso como tratamento padrão da DMG. Porém os antiglicemiantes orais tem garantido cada vez mais espaço no tratamento isolado ou em conjunto com a insulina nos melhores desfechos materno e fetais. (HADDEN, 2001; LANDI, 2018).

As insulinas humanas (NPH e Regular) são preferidas no tratamento por serem menos imunogênicas (WEINERT et al, 2011). A dose inicial de insulina varia entre 0,5 e 0,9 UI/Kg, com ajustes individuais para cada caso (HADDEN, 2001). Alguns protocolos institucionais utilizam, além da alteração do controle glicêmico, o tamanho do feto em ultrassonografia para indicar o início ou ajuste do tratamento com insulino terapia, pois sabe-se que uma circunferência abdominal fetal maior que o percentil 75 para a idade gestacional no início do terceiro trimestre é um fator de risco para fetos macrossômicos (BUCHANAN, 1994).

### 1.3. COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA DMG

A diabetes gestacional é responsável pelo desenvolvimento de várias patologias maternas e fetais. As consequências variam desde a evolução para pré eclampsia na gestação, síndromes metabólicas pós gestacionais, macrossomia fetal e alterações no metabolismo dos carboidratos durante a primeira infância. (GUERRERO, 2019).

As principais complicações maternas associadas e suas respectivas frequências são: infecção do trato urinário 11,9%, hipertensão arterial sistêmica 11,2%, doença hipertensiva específica da gestação 9,8%, abortamento 0,7% e prematuridade 19% (PADILHA, *et al*, 2010).

Além das alterações gestacionais, estudos demonstram que independentemente do tipo de terapia utilizada durante a gestação, as pacientes com DMG tem cerca de 10% de chances de evoluírem para DM2 em até 10 anos após o parto em comparação às gestantes sem DMG (RATNER, 2008).

As principais complicações decorrentes da DMG em relação ao feto são a hipoglicemia neonatal 48,6%, a prematuridade 19%, a macrossomia 24,6%, a icterícia neonatal 25,4% e malformações 1,4% (PADILHA, *et al*, 2010).

A DMG também é capaz de afetar o coração fetal estruturalmente e funcionalmente. Na gestação inicial há um efeito teratogênico primário na cardiogênese. Na gestação tardia a doença materna associa-se à miocardiopatia hipertrófica e cardiomegalia (REIS, *et al*, 2010).

Um dos desfechos negativos mais importantes da DMG é a macrossomia fetal, que é definida quando o recém-nascido tem peso superior a 4.000 g (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Para as gestantes com fetos macrossômicos há aumento do risco de lacerações perineais e as complicações no parto se tornam relativamente importantes, sendo necessária, muitas vezes, a realização de cesariana (SILVA, *et al*, 2009).

Os recém-nascidos macrossômicos no geral possuem risco de distócia de ombro e traumas durante o parto, porém foi observado que os fetos macrossômicos em decorrência da DMG materna são os que têm mais chances de terem complicações como hemorragia intracraniana, hipoglicemia neonatal, icterícia e desconforto respiratório (LLOREDA, 2016).

Como desfecho tardio em decorrência da DMG, os recém-nascidos também podem apresentar algumas complicações como adaptações nutricionais precoces, mudanças permanentes ao metabolismo dos carboidratos, resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2 na infância (SILVA, *et al*, 2009).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1.OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso do cloridrato de metformina profilática no tratamento da gestante com DMG de uma maternidade pública de Joinville, Santa Catarina.

### 2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a necessidade de uso de insulina nas pacientes e comparar os grupos
- Avaliar a prevalência de bebês GIGs
- Avaliar o ganho de peso das gestantes

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. DELINEAMENTO

Realizou-se um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, que foi desenvolvido com gestantes portadoras de DMG, randomizadas em 2 grupos, um grupo de estudo que utilizou o cloridrato de metformina na dose 500mg duas vezes ao dia, e outro de controle que recebeu acompanhamento padrão (dieta, exercícios físicos e metformina ou insulina conforme rotina). O atendimento completo das pacientes compreendeu nutricionista, enfermeira, fisioterapeuta, psicóloga e obstetra.

#### 3.2. PERÍODO E LOCAL

A coleta de dados foi realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), no período de 31 de janeiro de 2016 à 31 de julho de 2019. A MDV pertence à rede pública de saúde e é responsável por todos os nascimentos ocorridos em hospitais públicos no município de Joinville – SC. O hospital possui atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra, os quais fizeram o acompanhamento das gestantes (BRASIL, 2010).

A MDV assinou a Declaração de Exequibilidade do Projeto de Pesquisa, ao Dr. Jean Carl Silva, Docente do Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville, para realizar a coleta de dados no prontuário das gestantes ao longo da pesquisa (ANEXO 1).

### 3.3. SUJEITOS DO ESTUDO E COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

As gestantes com diagnóstico de DMG que frequentaram o atendimento ambulatorial foram convidadas a participarem de uma palestra no anfiteatro da MDV sobre DMG. Após explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, caso houvesse concordância, a gestante assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as gestantes e uma cópia com o pesquisador principal (ANEXO 2). A palestra sobre DMG ocorreu todas as quintas-feiras às 07:30h no anfiteatro da MDV ao longo do estudo. As palestras e a coleta de dados ocorreram somente após a aprovação do estudo pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville – Univille e pelo CEP do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/Ses/SC pela CAAE: 45155415.0.3001.5363 (ANEXO 3).

Foram selecionadas gestantes com diagnóstico de DMG, conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, que compreende as pacientes com hiperglicemia, detectada pela primeira vez na gestação, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem critérios para Diabetes Mellitus. Os valores de referência para diagnóstico são: glicemia de jejum  $\geq 92\text{mg/dL}$  e  $\leq 125\text{mg/dL}$ , ou pelo menos um dos valores alterados do TTOG com 75g, realizado entre 24 e 28 semanas de gestação, com referência  $\geq 92\text{mg/dL}$  no jejum,  $\geq 180\text{mg/dL}$  na primeira hora ou  $\geq 153\text{mg/dL}$  na segunda hora. (OPAS, 2016)

Participaram do estudo as gestantes com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, idade gestacional entre 11 e 33 semanas, sem patologia que interferia no metabolismo da glicose, sem hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal e gastrointestinal ou outra condição que interferia com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco.

Foram excluídas as perdas de seguimento, as pacientes que apresentaram intolerância a droga, as que não tiveram o nascimento do RN na instituição, àquelas

que por desejo decidiram não participar ou quando foi identificado algum risco para o conceito.

### 3.4. ACOMPANHAMENTO

As gestantes receberam acompanhamento pré-natal conforme rotina básica recomendada pelo ministério da saúde. Todas as gestantes receberam orientação de dieta e atividade física.

No grupo controle, as pacientes eram orientadas em todas as consultas sobre a manutenção da dieta, sobre a necessidade do controle glicêmico e eram medicadas com hipoglicemiantes (metformina ou insulina) conforme necessidade no decorrer do acompanhamento do pré-natal.

No grupo de estudo a metformina foi iniciada no momento da palestra de recepção. Foi utilizada a dose de 500mg no café e jantar. A metformina foi disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nas consultas subsequentes as pacientes eram questionadas sobre a manutenção do uso, bem como recebiam orientações sobre a dieta e tiveram a dose da medicação ou a progressão para o uso de insulina conforme necessidade clínica.

Todos os exames realizados no estudo fizeram parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes.

### 3.5. RANDOMIZAÇÃO

Foi realizado um sorteio simples, durante a palestra de recepção das gestantes no ambulatório, em que, em um envelope de papel pardo, continham papéis em número igual à quantidade de participantes do dia, com as opções “metformina” e “controle”. O sorteio foi realizado pelas próprias pacientes. As pacientes do grupo intervenção

recebiam as orientações sobre o uso da medicação e o receituário no mesmo dia, além das orientações de dieta e exercício físico, também realizadas para o grupo controle.

### 3.6. AMOSTRA

A amostra compreendeu todas as pacientes encaminhadas ao Ambulatório de Gestação de Alto Risco por DMG, que aceitaram participar do estudo, desde que cumpridos os critérios de inclusão.

### 3.7. COLETA DE DADOS

Todas as pacientes foram identificadas com nome, idade, número de gestações anteriores, idade gestacional do diagnóstico, IMC pré gestacional, IMC no diagnóstico, ganho de peso na gestação, existência de hipertensão arterial crônica, aparecimento de hipertensão gestacional, valor do TTOG, tratamento necessário até o final da gestação, controle glicêmico médio nas consultas. Os dados fetais aferidos foram: idade gestacional ao nascimento, gênero, tamanho da circunferência abdominal no terceiro trimestre de gestação, via de parto do nascimento, peso ao nascimento, valor de escala de APGAR, necessidade de internação na UTI, malformações fetais e óbito fetal.

### 3.8. PROCEDIMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas frequências absolutas e relativas, para as variáveis qualitativas com distribuição normal foi aplicado o teste T-

student. Para as variáveis nominais foram utilizados os testes qui-quadrado e o teste exato de Fischer. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

### 3.9. ASPECTOS ÉTICOS

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

Todas as informações coletadas ficaram sob a responsabilidade do pesquisador e estão sendo 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 estão mantidos em sigilo absoluto e ficarão armazenados durante cinco anos e posteriormente inutilizados (picotados e encaminhados para reciclagem).

### 3.10. RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os benefícios consistem na obtenção de dados sobre a influência da metformina na profilaxia do uso da insulina durante a gestação e nas complicações maternas e perinatais do DMG. A metformina é um fármaco seguro, sem repercussões quanto à má formação fetal bem como no desenvolvimento do RN.

Os riscos da pesquisa foram mínimos e estavam vinculados à intolerância a metformina. Para evitar que ocorresse alguma consequência a esses eventos, as

gestantes foram orientadas a, caso apresentassem algum desconforto, que procurassem atendimento na MDV para orientações e suspensão da medicação.

#### 4. RESULTADOS

### **A METFORMINA PROFILÁTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

(PROPHYLACTIC METFORMIN IN THE TREATMENT OF GESTACIONAL DIABETES  
MELLITUS)

Gabriele Trevisan Anzolin<sup>1</sup>, Jean Carl Silva<sup>2</sup>, Willian Salles, Matheus Leite Ramos de Souza<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Mestranda em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Medicina e do Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville Santa Catarina, Brasil

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville Santa Catarina, Brasil

Trabalho desenvolvido na Maternidade Darcy Vargas, Ambulatório de Gestação de Alto Risco, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Endereço: Rua Miguel Couto, 44, Anita Garibaldi, Joinville/SC CEP 89202-190.

Dados para correspondência:

Gabriele Trevisan Anzolin

Rua Marechal Deodoro, 84

Bairro América, Joinville/SC, CEP 89204-030

Telefone: (47) 3028 0402 / (47) 98807 6005

Email: gabi.anzolin@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o uso da metformina profilática no tratamento de gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) de uma maternidade pública de Joinville, Santa Catarina.

**Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado com gestantes portadoras de DMG encaminhadas ao serviço no período de março de 2016 a julho de 2019. O grupo de estudo recebeu metformina de forma profilática no início do tratamento, na dosagem de 500mg, administradas duas vezes ao dia. O grupo controle seguiu o tratamento padrão. Ambos os grupos receberam orientação dietética e de atividade física. Os desfechos avaliados foram necessidade de insulino terapia complementar e número de recém-nascidos (RN) grandes para a idade gestacional (GIG).

**Resultados:** Foram avaliadas 453 gestantes, destas 216 foram randomizadas para o grupo de intervenção (metformina) e 237 para o grupo controle. Não foi encontrada diferença no perfil epidemiológico da população e nos resultados laboratoriais referentes ao diabetes. A necessidade de complementação da terapia com insulina foi semelhante entre os grupos, sendo 82 (37,9%) pacientes no grupo controle e 81 (34,1%) no grupo metformina ( $p = 0,229$ ). A presença de RN GIG não apresentou diferença 44 (20,3%) no grupo controle e 37 (15,6%) no grupo com metformina ( $p=0,186$ ).

**Conclusão:** O estudo mostrou que o uso de metformina logo após o diagnóstico de DMG não teve diferença significativa na necessidade do uso de insulina durante o tratamento nem na prevalência de fetos GIGs em comparação com o tratamento padrão.

**Palavras Chaves:** Diabetes Mellitus Gestacional, Terapia Medicamentosa, Metformina, Insulina, Gestação

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the use of prophylactic metformin in the treatment of pregnant women with GDM at a public maternity hospital in Joinville, Santa Catarina.

**Methods:** A randomized clinical trial was conducted with pregnant women with GDM who were referred to the service between March 2016 and July 2019. The study group received prophylactic metformin at the beginning of treatment at a dose of 500 mg administered twice. per day. Control followed standard treatment. Both groups received dietary and physical activity guidance. The outcomes evaluated were the need for complementary insulin therapy and the number of large newborns for gestational age (LGA).

**Results:** A total of 453 pregnant women were evaluated. Of these, 216 were randomized to the intervention group (metformin) and 237 to the control group. No difference was found in the epidemiological profile of the population and laboratory results regarding diabetes. The need for complementation of insulin therapy was similar between groups, with 82 (37,9%) patients in the placebo group and 81 (34,1%) in the metformin group ( $p = 0.229$ ). The presence of LGA newborns showed no difference 44 (20,3%) in the control group and 37 (15,6%) in the metformin group ( $p = 0.186$ ).

**Conclusion:** The study showed that metformin use soon after the diagnosis of GDM had no significant difference in the need for insulin use during treatment or in the prevalence of LGA fetuses compared to standard treatment.

**Key words:** Gestational Diabetes Mellitus, Drug Therapy, Metformin, Insulin, Pregnancy

## INTRODUÇÃO

Durante a gestação diversas alterações hormonais predispõem a resistência à insulina. A resistência à insulina pode ser resultado da combinação de diversos fatores como o aumento do peso, alta ingestão calórica, diminuição da sensibilidade à insulina e a ação dos hormônios como o lactogênio placentário humano (LPH), estrógenos, progesterona, prolactina e cortisol. A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizada pela insuficiência das células pancreáticas, especificamente as células  $\beta$ -pancreáticas em suprir a demanda corporal de insulina requisitada na gestação, resultando na intolerância a glicose que pode ocorrer em diversos graus de intensidade. Esta patologia é considerada um fator de risco gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto esse fator de risco pode ser reduzido quando as gestantes com DMG aderem ao tratamento e aos cuidados médicos.<sup>1,2</sup>

O rastreio para DMG deve ser realizado desde o primeiro trimestre de gestação, no qual o exame de glicemia de jejum é considerado alterado quando resultado igual ou superior a 92mg/dL. Em caso de exame normal no primeiro trimestre, entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana é realizado o Teste de Tolerância Oral a Glicose (TTOG), onde é avaliada a glicemia da paciente em jejum, 1 hora após e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de glicose, sendo os pontos de corte para resultado alterado 92mg/dL, 180mg/dL e 153mg/dL, respectivamente. Caso a normalidade permaneça, no terceiro trimestre é repetida novamente a glicemia de jejum.<sup>3</sup>

O padrão de tratamento para DMG é realizado com dieta, exercícios físicos e administração de insulina. Contudo, atualmente diversos estudos avaliam a viabilidade do uso da metformina para o tratamento da DMG. A utilização da metformina durante o período de gestação tem sido considerado benéfico para mãe e feto, não tendo evidências da associação do medicamento com problemas fetais.<sup>2,4</sup>

A metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida. Esse fármaco tem revelado diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos importantes como estimulador da atividade quinase dos receptores de insulina, refletindo em uma

melhora da atividade enzimática envolvida nos mecanismos de sinalização intracelular da insulina.<sup>5-7</sup>

A aplicação de insulina para tratamento da DMG requer cuidados específicos como armazenamento refrigerado da medicação, aplicação subcutânea de 1 a 5 vezes ao dia, controle de hipoglicemias e prescrição por profissional capacitado. O controle da patologia com dieta e medicação via oral pode trazer benefícios e praticidade para a paciente e para o sistema de saúde.<sup>5</sup>

Um dos desfechos negativos mais importantes da DMG é a macrossomia fetal, que é definida quando o recém-nascido tem peso superior a 4.000g.<sup>8</sup> Para as gestantes com fetos macrossômicos há aumento do risco de lacerações perineais e as complicações no parto se tornam relativamente importantes, sendo necessário, muitas vezes, a realização de cesariana. Os recém-nascidos macrossômicos podem ter complicações como hemorragia intracraniana, distócia de ombro, hipoglicemia neonatal, icterícia e desconforto respiratório.<sup>5</sup>

O controle da glicemia em mulheres com DMG está fortemente relacionado com os resultados perinatais, no entanto o tratamento correto reduz os resultados perinatais indesejáveis.<sup>9</sup> Estudos tem relacionado o uso da metformina na prática rotineira para o tratamento da DMG, com menos efeitos adversos frente a comparações realizadas com a insulina<sup>10,11</sup>

A possibilidade da administração precoce da metformina, um fármaco de prescrição simples e administração via oral, diminuir o uso de insulina durante o pré-natal da gestante diabética torna esse estudo um importante aliado para a paciente, o médico e o Sistema de Saúde.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, que foi desenvolvido com gestantes portadoras de DMG. Todas as pacientes tiveram orientação quanto a dieta e exercícios físicos e após foram randomizadas em 2 grupos: o grupo de estudo utilizou o cloridrato de metformina na dose de 500mg duas vezes ao dia, desde a palestra de recepção ao grupo de estudo. O outro grupo, controle, recebeu

acompanhamento padrão (dieta, exercícios físicos e metformina ou insulina conforme necessidade nas consultas subsequentes). O atendimento completo das pacientes compreendeu nutricionista, enfermeira, fisioterapeuta, psicóloga e obstetra.

O acompanhamento padrão para gestantes diabéticas na instituição segue o protocolo assistencial guiado por um score<sup>13</sup>. O score leva em consideração a glicemia de jejum e pós prandial aferidas em domicílio ou na consulta, a circunferência abdominal fetal ao ultrassom, o IMC e a idade gestacional. Baseado na pontuação do score é definida a evolução do tratamento, que segue a ordem dieta, dieta associada a metformina e dieta associada a metformina mais insulina.

O estudo foi realizado no período de 31 de janeiro de 2016 à 31 de julho de 2019, na Maternidade Darcy Vargas de Joinville, Santa Catarina, Brasil. O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética e Pesquisa e registrado com parecer 45155415.0.3001.5363.

Foram selecionadas gestantes com diagnóstico de DMG conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, idade gestacional entre 11 e 33 semanas, sem patologia que interferia no metabolismo da glicose, sem hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal e gastrointestinal ou outra condição que interferia com a absorção, distribuição, excreção do fármaco. Foram excluídas as perdas de seguimento, as pacientes que apresentaram intolerância a droga, as que não tiveram o nascimento do RN na instituição, àquelas que por desejo decidiram não participar ou quando foi identificado algum risco para o conceito.

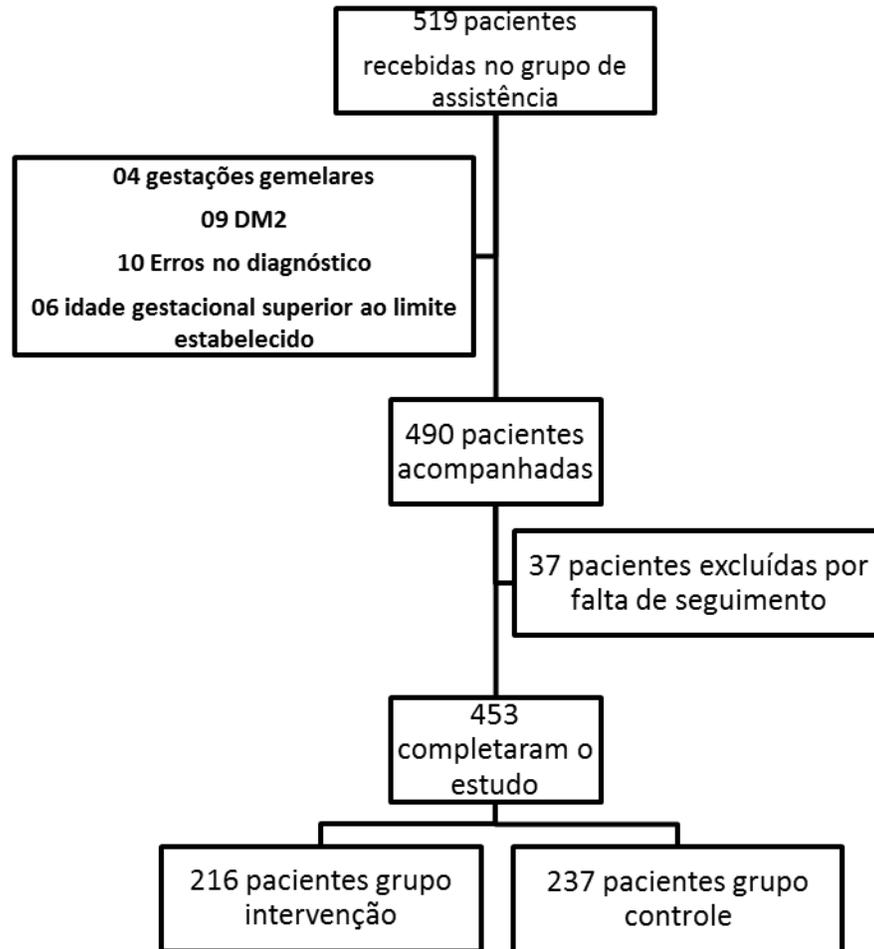
Os dados analisados foram idade, número de gestações anteriores, idade gestacional do diagnóstico, Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional, IMC no diagnóstico, ganho de peso na gestação, existência de hipertensão arterial crônica, aparecimento de hipertensão gestacional, valor do TTOG, tratamento necessário até o final da gestação, controle glicêmico médio nas consultas. Os dados fetais aferidos foram: idade gestacional ao nascimento, gênero, tamanho da circunferência abdominal no terceiro trimestre de gestação, via de parto do nascimento, peso ao nascimento, valor de escala de APGAR, necessidade de internação na UTI, malformações fetais e óbito fetal.

A análise dos dados foi feita através do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas frequências absolutas e relativas, para as variáveis qualitativas com distribuição normal foi aplicado o teste T-student. Para as variáveis nominais foram utilizados os testes qui-quadrado e o teste exato de Fischer. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

## **RESULTADOS**

Foram recebidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco 519 gestantes no período de 31 de janeiro de 2016   31 de julho de 2019, dessas 29 não completavam os critérios de inclusão. Das 490 pacientes acompanhadas, 37 foram excluídas do estudo por falta de acompanhamento. Logo, o estudo baseou-se em 453 pacientes, sendo que 218 pacientes estavam alocadas no grupo intervenção (uso de metformina) e 235 no grupo controle (Figura 1).

Figura 1: Amostra do estudo



Os grupos de intervenção e controle foram homogêneos, não havendo diferença significativa entre o perfil das gestantes (Tabela 1). A idade materna média foi próxima de 30 anos em ambos os grupos. A média de idade gestacional de diagnóstico compreendeu o período de realização do TTOG no segundo trimestre. O IMC pré-gestacional e no momento do diagnóstico também não diferiu significativamente entre os grupos, apesar de se observar uma prevalência de obesidade em ambos os grupos.

Tabela 1: Características Maternas

	<b>Metformina</b> (n=216)	<b>Controle</b> (n=237)	<b>Valores p</b>
<b>Idade (DP)</b>	31,89 (0,432)	31,19 (0,412)	0,205****
<b>Gestações Prévias (DP)</b>	2,69 (0,108)	2,89 (0,110)	0,194****
<b>IG no diagnóstico (DP)</b>	27,63 (0,366)	27,40 (0,397)	0,861****
<b>IMC pre gestacional (DP)</b>	33,03 (0,425)	32,55 (0,376)	0,397***
<b>Adequado</b>	3 (1,39%)	3 (1,26%)	
<b>Sobrepeso</b>	73 (33,80%)	86 (36,29%)	0,896*
<b>Obesidade</b>	140 (64,81%)	148 (62,45%)	
<b>IMC no diagnóstico (DP)</b>	29,98 (0,499)	29,92 (0,407)	0,836****
<b>Baixo peso</b>	1 (0,46%)	0 (0,00%)	
<b>Adequado</b>	9 (4,17%)	9 (3,80%)	0,643*
<b>Sobrepeso</b>	104 (48,15%)	117 (49,40%)	
<b>Obesidade</b>	102 (47,22%)	111 (46,80%)	
<b>Ganho de peso (DP)</b>	1,883 (0,561)	1,649 (0,522)	0,384****
<b>HAS prévia</b>	40 (18,52%)	31 (13,10%)	0,192*
<b>DHEG</b>	15 (6,94%)	10 (4,22%)	0,378*

Abreviações: IG, idade gestacional; IMC, índice de massa corporal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DHEG, Doença hipertensiva específica da gestação. \*  $\chi^2$  test, \*\* Teste exato de Fisher, \*\*\*Teste-T, \*\*\*\* Mann-Whitney.

O valor do TTOG das pacientes não diferiu significativamente entre os grupos, sendo os valores relatados na Tabela 2. Os controles de glicemia capilar de jejum e após a refeição foram melhores no grupo que fez uso de metformina, apesar de, ao ser comparado com o grupo controle não ter significância estatística. O tratamento final, considerado o tratamento que a gestante estava realizando no momento da internação para o parto, também não diferiu entre os grupos.

Tabela 2: Características relacionadas a diabetes

	<b>Metformina (n=216)</b>	<b>Controle (n=237)</b>	<b>Valor p</b>
<b>TTOG</b>			
<b>Jejum (DP)</b>	93,91 (0,970)	95,20 (1,139)	0,629****
<b>1 hora (DP)</b>	177,11 (4,460)	173,31 (4,816)	0,703****
<b>2 horas (DP)</b>	150,96 (2,321)	150,67 (2,229)	0,933****
<b>Tratamento Final</b>			
<b>Dieta</b>	0 (0,00%)	23 (9,70%)	<0,001*
<b>Metformina</b>	134 (62,04%)	133 (56,12%)	0,374*
<b>Insulina+Metformina</b>	82 (37,96%)	81 (34,18%)	0,229*
<b>Controle Glicêmico</b>			
<b>Jejum na 1ª consulta (DP)</b>	103,18(1,543)	103,47 (1,135)	0,324****
<b>Média de jejum (DP)</b>	97,29 (0,917)	97,89 (0,739)	0,098****
<b>Pos-prandial na 1ª consulta (DP)</b>	134,17 (2,102)	136,86 (2,027)	0,299****
<b>Média pos-prandial (DP)</b>	122,68 (1,049)	124,70 (1,017)	0,135****
<b>HBA1C (DP)</b>	5,57 (0,072)	5,36 (0,058)	0,168****

Abreviações: TTOG, teste oral de tolerância a glucose; HBA1C, A1c hemoglobina glicada. \*  $\chi^2$  test \*\*; teste exato de Fisher; \*\*\* Teste-T; \*\*\*\*Mann-Whitney.

De acordo com a tabela 3, a variação entre o sexo dos recém-nascidos foi semelhante entre os grupos. A idade gestacional média de nascimento foi acima de 38 semanas para ambos os grupos. O tipo de tratamento não foi impactante na frequência de partos prematuros, sendo que, para o estudo, foram considerados prematuros os partos que ocorreram antes das 37 semanas. Também não houve diferença significativa entre a via de parto e o tamanho da circunferência abdominal fetal no terceiro trimestre. A maioria dos recém-nascidos foi considerada com tamanho adequado para idade gestacional em ambos os grupos, sendo que não houve diferença significativa na prevalência de fetos GIGs. Os demais desfechos em relação aos recém-nascidos seguem conforme a Tabela 3:

Tabela 3: Características dos recém-nascidos e do parto:

	<b>Metformina</b> (n=216)	<b>Controle</b> (n=237)	<b>Valor p</b>
<b>IG no nascimento (DP)</b>	38,23 (0,100)	38,25 (0,119)	0,482****
<b>Gênero</b>			
<b>Feminino</b>	93 (43,05%)	112 (47,24%)	0,480*
<b>Masculino</b>	123 (56,95%)	125 (52,76%)	
<b>Prematuridade</b>	15 (6,94%)	14 (5,91%)	0,805*
<b>CA no 3º trimestre (DP)</b>	57,45 (1,730)	54,43 (1,739)	0,236****
<b>Via de Parto</b>			
<b>Normal</b>	100 (46,30%)	109 (46,00%)	0,948*
<b>Cesariana</b>	116 (53,70%)	129 (54,00%)	0,948*
<b>Peso (DP)</b>	3293,36 (34,461)	3236,44 (37,034)	0,374****
<b>PIG</b>	15 (6,93%)	23 (9,72%)	0,194*
<b>AIG</b>	157 (72,73%)	177 (74,64%)	0,819*
<b>GIG</b>	44 (20,34%)	37 (15,64%)	0,186*
<b>Apgar</b>			
<b>1º minute (DP)</b>	7,52 (0,109)	7,67 (0,076)	0,990****
<b>5º minute (DP)</b>	8,69 (0,085)	8,88 (0,038)	0,280****
<b>UTI</b>	13 (6,00%)	10 (4,20%)	0,519*
<b>Malformações</b>	2 (0,90%)	0 (0,00%)	0,296**
<b>Morte</b>	4 (1,90%)	2 (0,80%)	0,438**

Abreviações: IG, idade gestacional; CA, circunferência abdominal; PIG, pequeno para idade gestacional; AIG, adequado para idade gestacional; GIG, grande para idade gestacional; UTI, unidade de tratamento intensivo. \*  $\chi^2$  test \*\* Teste exato de Fisher \*\*\* Teste T \*\*\*\* Mann-Whitney.

## DISCUSSÃO

A metformina hoje é usada amplamente no tratamento da DMG, isolada ou em associação a insulina. Diversos estudos têm procurado demonstrar seus benefícios em relação ao uso de insulina, porém existem poucas referências demonstrando a possibilidade de seu uso profilático desde o início do tratamento para evitar desfechos maternos e fetais desfavoráveis.

O ensaio clínico realizado contou com uma amostra de pacientes uniforme entre o grupo intervenção e controle. Apesar de algumas gestantes apresentarem o diagnóstico no primeiro e terceiro trimestre da gestação, a idade gestacional prevalente no estudo compreende o período do segundo trimestre, quando é indicada a realização do TTOG<sup>3</sup>.

Sabe-se que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da DMG<sup>6,9,12</sup>, no nosso estudo, foi observado que menos de 10% das pacientes apresentavam IMC adequado pré-gestacional ou no momento do diagnóstico. Apesar de não haver significância estatística entre o ganho de peso durante o tratamento de ambos os grupos, observa-se que para ambos os grupos o ganho de peso foi considerado pequeno (menos de 4kg)<sup>13</sup>, o que nos leva a concluir que a orientação sobre dieta foi seguida com sucesso pelas pacientes de ambos os grupos e tem importância para o tratamento geral da diabetes.

Apesar de não haver diferença significativa entre o grupo que utilizou a metformina desde o momento do diagnóstico em relação ao controle, foram observados melhores médias de controles glicêmicos pós prandial ( $122 \pm 1,0$  vs.  $124 \pm 1$ ,  $p=0,135$ ) durante o pré-natal no grupo intervenção.

Mais da metade da população do estudo (58,9%) concluiu o tratamento apenas com uso de metformina, valor acima da média dos estudos em geral<sup>9,10</sup> que mencionam taxas de sucesso com uso de metformina variando entre 44 e 48%. O perfil da população de nosso estudo, predominantemente com sobrepeso e obesidade pode ter contribuído para as altas taxas de sucesso do uso de metformina, visto as evidências de benefícios que o fármaco tem demonstrado, inclusive na prevenção de desenvolvimento de DMG nesse perfil de população<sup>18,19</sup>.

Não houve diferença significativa entre os resultados fetais de idade gestacional ao nascimento, via de parto, tamanho de circunferência abdominal, índice de prematuridade, APGAR, peso ao nascer, necessidade de UTI, morte e malformações de ambos os grupos. Esse resultado não difere da maior parte dos estudos publicados, e apesar de não demonstrar benefício específico do uso da metformina, segundo Tertti et al<sup>20</sup>, serve para demonstrar a não inferioridade do tratamento das pacientes com metformina em relação ao uso de insulina.

Quando avaliada a evolução do tratamento na gestação, existiu uma diferença significativa entre as pacientes tratadas apenas com dieta no grupo controle ( $p=0,001$ ), porém, deve-se levar em conta que as pacientes do grupo intervenção já iniciaram o acompanhamento com uso de metformina.

O tratamento final com metformina não diferiu entre os grupos ( $p=0,374$ ). A evolução para o uso de insulina foi semelhante entre os grupos, não havendo diferença significativa entre eles ( $p=0,229$ ).

O protocolo de tratamento padrão utilizado é guiado por um Score, desenvolvido na própria instituição<sup>15</sup>. Levando-se em consideração que as pacientes do grupo controle apresentavam uma média de glicemias de jejum e pós-prandiais alteradas na primeira consulta, além da alta prevalência de obesidade no grupo, acredita-se que esses fatores influenciaram para que não houvesse diferença entre os tratamentos dos grupos, visto que o grupo controle também teve indicação de início do uso de metformina precocemente, nas consultas subsequentes.

O peso ao nascimento foi semelhante para ambos os grupos. Mais de 70% dos nascimentos foram de fetos com tamanho adequado para idade gestacional. O uso de metformina precocemente não trouxe mudança significativa na incidência de fetos GIGs (20,3% no grupo intervenção versus 15,6% no grupo controle, com  $p=0,186$ ). Alguns estudos anteriores, como o de Rowan<sup>14</sup> e o de Spaulonci<sup>11</sup> ao comparar a incidência de fetos GIGs de grupos com tratamento com metformina versus insulina, também não encontraram diferenças significativas entre os grupos (12% vs 14%  $p=0,87$  e 0% vs 6,5%  $p=0,22$ ). Porém, em nenhum desses estudos a metformina havia sido iniciada tão logo do diagnóstico como neste ensaio.

De maneira geral o ganho de peso das pacientes que participaram do estudo foi considerado pequeno para a população em geral, porém adequado quando avaliamos o IMC elevado das pacientes que fazem parte da nossa população. Estudos recentes têm demonstrado os benefícios do uso da metformina nas gestantes diabéticas na diminuição de ganho de peso materno durante a gestação em comparação com controles que não fazem o uso do hipoglicemiante, principalmente na população obesa<sup>16</sup>. Também tem sido documentados benefícios do uso da metformina na prevenção de patologias hipertensivas em gestantes obesas<sup>17</sup>.

Levando em consideração que o IMC das pacientes é um fator que pontua no score que analisa a necessidade de uso de medicação no tratamento e considerando que aproximadamente 50% das pacientes do grupo controle eram obesas no momento do diagnóstico, as pacientes do grupo controle também tiveram a metformina introduzida na sua terapêutica nas semanas seguintes da palestra de recepção. Acreditamos que o grande número de pacientes do grupo controle que tiveram que usar a metformina precocemente tenha sido o viés mais importante do estudo. São necessários mais estudos para que se justifique o uso da metformina profilática no tratamento da DMG na população de estudo, bem como a análise da possibilidade de mudança na metodologia do Score para o perfil da população.

## **CONCLUSÃO**

Em nosso estudo o uso do cloridato de metformina de forma precoce, logo após o diagnóstico da Diabetes Gestacional, não previne a evolução para a necessidade de tratamento com insulina, bem como não foi encontrada diferença significativa entre a quantidade de recém-nascidos grandes para idade gestacional ao comparar os grupos.

## REFERÊNCIAS

1. Silva, J. C., Fachin, D. R. R. N., Coral, M. L. & Bertini, A. M. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J. Perinat. Med.* **40**, 225–228 (2012).
2. Cheung, N. W. The management of gestational diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* **5**, 153–164 (2009).
3. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de. *Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Sociedade Brasileira de Diabetes* **1**, (2017).
4. Vilar, L. *et al.* Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **54**, 311–318 (2010).
5. Silva, J. C. *et al.* Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **111**, 37–40 (2010).
6. De Oliveira Baraldi, C. *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus on the pharmacokinetics of metformin in obese pregnant women. *Clin. Pharmacokinet.* **51**, 743–749 (2012).
7. Landi, S. N. *et al.* Comparative effectiveness of metformin versus insulin for gestational diabetes in New Zealand. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **27**, 1–11 (2019).
8. Ministério da Saúde. *Gestação de Alto Risco Manual Técnico. Gestação de Alto Risco Manual Técnico* (2010). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
9. Rowan, J. A., Gao, W., Hague, W. M. & McIntyre, H. D. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care* **33**, 9–16 (2010).
10. Rowan, J. A. *et al.* Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU) - Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* **34**, 2279–2284 (2011).
11. Spaulonci, C. P., Bernardes, L. S., Trindade, T. C., Zugaib, M. & Francisco, R. P. V. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **209**, 34.e1-34.e7 (2013).
12. Kennelly, M. A. & McAuliffe, F. M. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: An update of recent literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **202**, 92–98 (2016).
13. Mahajan, A., Donovan, L. E., Vallee, R. & Yamamoto, J. M. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr. Diab. Rep.* **19**, (2019).
14. Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R. & Moore, M. P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2003–2015 (2008).
15. Do Valle *et al.* Use of a clinical-laborator score to guide treatment of gestacional diabetes. *Int J Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Jan;140(1):**47-52** (2017).
16. Bettencourt-Silva, R., Neves, J. S., Ferreira, M. J., Souteiro, P., Belo, S., Oliveira, A. I., Queirós, J. (2019). *Metformin in overweight and obese women with gestational diabetes: a propensity score-matched study.* *Endocrine.*

17. McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & amm, P. (2019). *Gestational diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, 5(1)*.
18. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;49:94. .
19. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:47.
20. Terti, K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg P, Ronnema PR. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013 246-251.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AYACH, W., CALDERON, P, M, I., RUDGE, C, V, M., COSTA, A, A, R. Comparação entre dois testes de rastreamento do diabetes gestacional e o resultado perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 5, 2010.
02. AMORIM, R, M, M., LEITE, B, F, D., GADELHA, N, G, T., MUNIZ, V, G, A., MELO, O, S, A., ROCHA, M, A. Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade escola no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, 2009.
03. BAILEY, C. J., TURNER, R. C. Drug Therapy: Metformin. **New England Journal of Medicin**, Birmingham, v.334, n.9, p.574-579, fev. 1996.
04. BARALDI, C. O., MOISÉS, E. C. D., CARVALHO, T. M. J. P., ANTUNES, N. J., LANCHOTE, V. L., DUARTE, G. *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus on the pharmacokinetics of metformin in obese pregnant women. **Clin Pharmacokinet**, v. 51, n 11, p. 743-9, 2012.
05. BERGGREN, E. K., BOGGESS, K. A. Oral agents for the management of gestational diabetes. **Clin Obstet Gynecol**, v. 56, n 4, p. 827-36, 2013.
06. BJERCKE, S., DALE, P. O., TAMBO, T., STORENG, R., ERTZEID, G., ABYHOLM, T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in Women with polycystic ovary syndrome. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, Oslo, v.54, n.2, p.94-98, maio 2002.
07. BOUCHOUCHA, M., UZZAN, B., COHEN, R. Metformin and digestive disorders. **Diabetes & Metabolism**, Paris, v.37, n.2, p.90-96, jan. 2011.
08. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Gestação de Alto Risco Manual Técnico**. 2010.
09. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Brasil. **Resolução 466, de 2012**; Diário Oficial 2012.
10. CHAVES, S, G, E., FRANCISCON, M, P., NASCENTES, N, A, G., PASCHOINI, C, M., SILVA, P, A., BORGES, F, M. Estudo retrospectivo das implicações maternas, fetais e perinatais em mulheres portadoras de diabetes, em 20 anos de acompanhamento no Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v.54, n7, out. 2010.
11. CHEUNG, N. W. The management of gestational diabetes. **Vasc Health Risk Manag**, v. 5, n 1, p. 153-64, 2009.

12. COUTINHO, T., COUTINHO, C. M., DUARTE, A. M. B. R., ZIMMERMMANN, J. B., COUTINHO, L. M. Diabetes gestacional: como tratar? **Femina**, v. 38, n. 10, p. 517-25, 2010.
13. DETSCH, M, C, J., ALMEIDA, R, C, A., BORTOLINI, C, G, L., NASCIMENTO, J, D., JUNIOR, O, C, F., RÉA, R, R. Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes mellitus gestacional. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 6, 2011.
14. DHULKOTIA, J. S., OLA, B., FRASER, R., FARRELL, T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 203, n. 5, p. 457-9, 2010.
15. DODE, O, S, A, M., SANTOS, S, I. Validade do auto-relato de diabete mellitus gestacional no pós-parto imediato. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.2, 2009.
16. DODE, O, S, A, M., SANTOS, S, I. Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional na coorte de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2004. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, 2009.
17. DODE, O, S, A, M., SANTOS, S, I. Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literatura / Fatores de risco não clássicos para diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 3, 2009.
18. EYAL, S., EASTERLING, T. R., CARR, D., UMANS, J. G., MODOVNIK, M., HANKINS, G. D. V, *et al.* Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. **Drug Metab Dispos**, v. 38, n. 5, p. 833-40, 2010.
19. FEITOSA., R, C, A., QUEIROZ, M, A., VIANNA, M, A., SCHEU, M. Aplicação de programa educativo multidisciplinar em gestações de alto risco devido a doenças endócrinas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 10, 2010.
20. FEIG, D. S., MOSES, R. G. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? **Diabetes Care**, v. 34, n. 10, p. 2329-30, 2011.
21. FERREIRA. D. N. B.C. *et al.* Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53. n. 4, p. 409-15, 2009.
22. GLUECK, C. J., PHILLIPS, H., CAMERON, D., SMITH, L. S., WANG, P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to

safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. **Fertility and Sterility**, New York, v. 75, n.1, p.46-52, jan. 2001.

23. GLUECK, C. J., PRANIKOFF, J., AREGAWI, D., WANG, P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, New York, v.89, n.3, p.625-635, mar. 2008.

24. GATFORD, K. L., HOUDA, C. M., LU, Z. X., COAT, S. BAGHURST, P. A. OWENS, J. A, *et al.* Vitamin B12 and homocysteine status during pregnancy in the metformin in gestational diabetes trial: responses to maternal metformin compared with insulin treatment. **Diabetes Obes Metab**, v. 15. n. 7, p. 660-7, 2013.

25. GOH, J. E. L., SADLER, L. ROWAN, J. Treatment metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. **Diabet Med**, v. 28, n. 9, p. 1082-7, 2011.

26. GUI, J., LIU, Q., FENG, L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e64585, 2013.

27. GUIMARÃES, C. *et al.* Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. **Arquivo Brasileiro de Metabologia e Endocrinologia**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 1020-1025, 2006.

28. HEMAUER, S. J., PATRIKKEVA, S. L., NANOVSKAYA, T. N., HANKINS, G. D. AHMED, M. S. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. **Am J Obstet Gynecol**, v. 202, n. 4, p. 383-7, 2010.

29. JAKUBOWICZ, D. J., IUORNO, M. J., JAKUBOWICZ, S., ROBERTS, K. A., NESTLER, J. E. Effects of Metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. **Jornal Clinical Endocrinology Metabolism**, Virginia, v.87, n.2, p.524-529, fev. 2002.

30. JÚNIOR, S. C. A. *et al.* Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

31. LAWRENCE, J. M., ANDRADE, S. E., AVALOS, L. A., BEATON, S. J., CHIU, V. Y. DAVIS, R. L., *et al.* Prevalence, trends, and patterns of use of antidiabetic medications among pregnant women, 2001-2007. **Obstet Gynecol**, v. 121, n.1, p. 1-17, 2014.

32. LIMA, A. M. L., *et al.* Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen. **Clinics**, São Paulo, v. 64. n. 5, p. 415-20, 2009.

33. LIRA, Q, L., DIMENSTEIN, R. Vitamina A e diabetes gestacional. **Revista de Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 3, 2010.
34. LOPES, C. J. Antidiabéticos e Adoçantes. Manual de Teratogênese em Humanos. In: FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA. **Manuais da FEBRASGO**. São Paulo, 2011. v.18. p.181-189. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/html/pt/home.html>>. Acesso em: 2 jun. 2012.
35. MAGANHA, A, C., NOMURA, Y, M, R., ZUGAIB, M. Associação entre perfil glicêmico materno e o índice de líquido amniótico em gestações complicadas pelo diabetes mellitus pré-gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n.2, 2009.
36. MOORE. L. E. *et al.* Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. **Obstet Gynecol**, v.115, p-55-59, 2010.
37. NESTLER, J. E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. **New England Journal of Medicine**, Inglaterra, v.358, n.1, p.47-54, jan. 2008.
38. PADILHA, C, P., SENA, B, A., NOGUEIRA, L, J., ARAUJO, S, P, R., ALVES, D, P., ACCIOLLY, E., SAUNDERS, C. Terapia nutricional no diabetes gestacional. **Revista de Nutrição**, Campinas (SP), v. 23, n. 1, 2010.
39. PAVLOVIC, B. M., CARVAJAL, C. J. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. **Rev Chil Obstet Ginecol**, v. 78, n. 3, p. 167-78, 2013.
40. REHDER, M, P., PEREIRA, G, B., SILVA, P, L, J. Resultados gestacionais e neonatais em mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e teste oral de tolerância à glicose – 100g normal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.33, n. 2, 2011.
41. REIS, N, S, Z., MIRANDA, B, P, A., REZENDE, L, A, C., DETOFOL, B, R., COSTA, R, C., CABRAL, V, C, A. Rastreamento de cardiopatias congênitas associadas ao diabetes mellitus por meio da concentração plasmática materna de frutossamina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, 2010.
42. RIBEIRO, C, M., NAKAMURA, U, M., ABDO, N, H, C., TORLONI, R, M., SCANAVIO, T, M., MATTAR, R. Gravidez e Diabetes Gestacional: uma combinação prejudicial à função sexual feminina? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, 2011.
43. RUDGE, C, V, M., GIRÃO, C, B, J, M. Diabetes gestacional e incontinência urinária: interação entre a ginecologia e a obstetrícia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, 2011.

44. RATNER, R. E., CHRISTOPHI, C. A., METZGER, B. E., DABELEA, D., BENNETT, P. H., PI-SUNYER, X., *et al.* Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 12, p. 4774-9, 2008.
45. ROWAN, J, A., GAO, W., HAGUE, W, M., MCINTYRE, H, D. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. **Diabetes Care**, v. 33, n. 1, p. 9-16, 2010.
46. ROWAN, J. A., HAGUE, W, M., GAO, W., BATTIN, M, R., MOORE, M, P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. **N Engl J Med**, v. 358, n. 19, p. 358-19, 2003.
47. SILVA, C,J., BERTINI, M, A., RIBEIRO, E, T., CARVALHO, S, L., MELO, M, M., NETO, B, L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n.1, 2009.
48. SILVA, C, J., PACHECO, C.P., BIZATTO J., BERTINI, A, M. Oral hypoglycemic agents in pregnancy : metformin versus glyburide. **Revista Femina**, v. 37, n.12 667-70, 2009.
49. SILVA, C, J., FACHIN, D, R., CORAL, M,L., BERTINI, A, M. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. **Journal of perinatal medicine**, v. 40, n. 3: 225-8, 2012.
50. SILVA, C, J., SOUZA, B, V., SILVA, M, R. Predictors of success of metformin treatment of diabetes mellitus in pregnancy. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v. 13, n. 2: 129-35, 2013.
51. SPAULONCI, C, P., BERNARDES, L, S., TRINDADE, T, C., ZUGAIB, M., FRANCISCO, R, P, V. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 209, n. 1, p. 34-7, 2013.
52. TARLATZIS, B., FAUSER, B. C. M., LEGRO, R. S., NORMAN, R. J., HOEGER, K., PASQUALI, R., FRANKS, R. *et al.* Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, New York, v.89, n.3, p.505-520, mar. 2008.
53. TERTTI, K., EKBLAD, U., KOSKINEN, P., VAHLBERG, T., RONNEMAA, T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. **Diabetes Obes Metab**, v.15, n. 3, p. 246-51, 2013.

54. VILAR, L. *et al.* Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 54. n. 3, p. 31-8, 2010.
55. VÍTOLO, R, M., BUENO, F, S, M., GAMA, M C., Impacto de um programa de orientação dietética sobre a velocidade de ganho de peso de gestantes atendidas em unidades de saúde. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, 2011.
56. ZHOU, G., MYERS, R., LI, Y. C., SHEN, X., FENYK-MELODY, J., WU, M., VENTRE, J., DOEBBER, T., FUJII, N., MUSI, N. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **The Journal of Clinical Investigation**, New Jersey, n.108, v.8, p.1167-1175, out. 2001.
57. WIERNSPERGER, N. F., BAILEY, C. J., The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. **Drugs**, New York-USA, v.58 n.1, p.31-39, jan. 1999.
58. WEINERT, L, S., SILVEIRO, S, P., OPPERMANN, M, L., SALAZAR, C, C., SIMIONATO, B, M., SIEBENEICHLER, A., *et al.* Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 7, p. 435-45, 2011.

## ANEXO 01

## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PRÉVIA PARA PESQUISA

## DECLARAÇÃO DE EXEQUIBILIDADE DE PROJETO DE PESQUISA

Declaramos para os devidos fins que à análise do projeto intitulado "USO DA METFORMINA PROFILÁTICA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL", de responsabilidade do(a) investigador(a) **Dr. Jean Carl Silva** 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.

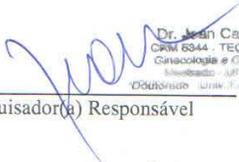
Saliente-se que o(s) investigador(es) ficam informados que:

- 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.

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

Joinville, 20 de março de 2015.

  
Dra. Mona Adalgisa Simões  
Relatora

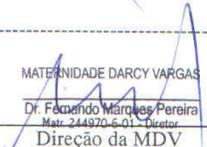
  
Pesquisador(a) Responsável

Dr. Jean Carl Silva  
CRM 6344 - TEO 14392  
Ginecologia e Obstetrícia  
Instituição: UNIV. F. E.  
Cidade: Joinville - SC

## PARECER DA DIREÇÃO:

- Execução autorizada  
 Execução não autorizada

MATERNIDADE DARCY VARGAS

  
Dr. Fernando Marques Pereira  
Matr. 244970-6-01 - Diretor  
Direção da MDV

MATERNIDADE DARCY VARGAS  
Hospital Amigo da Criança / Maternidade Segura  
Departamento Ensino, Pesquisa e Treinamento  
Rua Miguel Couto, 44 - Anita Garibaldi  
CEP 89202-190 - Joinville - SC  
Fone/Fax (47) 3461-5763  
CNPJ Nº 82.951.245/0025-36

## ANEXO 02

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “Uso da metformina profilática no diabetes mellitus gestacional”, 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 Diabetes Mellitus Gestacional.

**OBJETIVOS DO ESTUDO:** Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na redução das complicações materno-fetais do diabetes mellitus gestacional.

**PROCEDIMENTOS COM OS VOLUNTÁRIOS:** Você será avaliada pelo Médico Obstetra que solicitará exames de rotina do pré – natal. Após a realização dos exames você participará de um sorteio para decidir se você usará ou não a metformina de maneira profilática. O atendimento seguirá a rotina padrão.

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

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

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

**PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO:** A pesquisa terá início 31/05/2015 à 01/05/2017. Você participará da pesquisa durante o seu período de gestação. Você poderá esclarecer todas as suas dúvidas antes, durante e após a realização da pesquisa com a equipe multiprofissional envolvida.

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

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

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

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

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o estudo recebendo explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidida a participar do Estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento. O presente documento é assinado em duas vias ficando uma com o paciente e outra arquivada com o pesquisador responsável pela pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente. Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter participando deste Estudo.

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

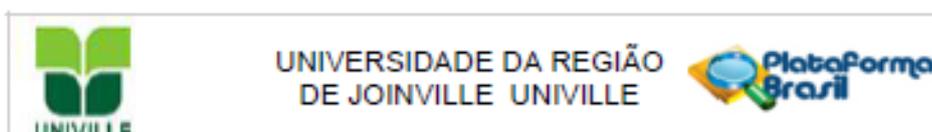
\_\_\_\_\_  
Assinatura Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura Pesquisador Responsável

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

## ANEXO 03

**Parecer consubstanciado do CEP – Universidade da Região de Joinville  
(Univille) / Parecer consubstanciado do CEP – Hospital Regional Hans Dieter  
Shmidt/Ses/SC.**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** USO DA METFORMINA PROFILÁTICA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL  
**Pesquisador:** Jean Carl Silva  
**Área Temática:**  
**Versão:** 1  
**CAAE:** 45155415.0.0000.5366  
**Instituição Proponente:** FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.107.962  
**Data da Relatoria:** 10/06/2015

**Apresentação do Projeto:**

Durante a gestação diversas alterações hormonais ocorrem predispondo a resistência à Insulina, essa resistência pode ser um resultado da combinação de diversos fatores como o aumento do peso, Ingestão calórica, diminuição da sensibilidade à Insulina e a ação dos hormônios como o lactogênio placentário humano (LPH), cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina. A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizada pela

Insuficiência das células do pâncreas, especificamente as células -pancreáticas em suprir essa demanda corporal de Insulina, resultando intolerância a glicose que pode ocorrer em diversos graus de intensidade. Esta patologia é considerada um fator de risco gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto esse fator de risco pode ser reduzido se as gestantes com DMG aderirem a um tratamento e cuidados médicos (CHEUNG, 2009; SILVA et al., 2012; SILVA, SOUZA, SILVA, 2013). Com objetivo de Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na profilaxia das complicações materno-fetais da DMG em gestantes de uma maternidade pública de Joinville Santa Catarina. Trata-se de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, que será desenvolvido com gestantes portadoras de DMG que serão randomizadas em 2 grupos, um grupo de estudo que utilizará cloridrato de metformina e outro de controle que receberá acompanhamento padrão (dieta, exercícios físicos e metformina ou insulina conforme rotina) sendo atendidas pela

Endereço: Paulo Melchitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.  
 Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710  
 UF: SC Município: JOINVILLE E-mail: comiteca@univille.br  
 Telefone: (47)3481-0235



UNIVERSIDADE DA REGIÃO  
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 1.107.202

nutricionista, enfermagem, fisioterapia e obstetra.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na profilaxia das complicações materno-fetais da DMG em gestantes de uma maternidade pública de Joinville Santa Catarina.

##### Objetivo Secundário:

- Avaliar a necessidade de Insulinoterapia nas gestantes que utilizaram metformina profilática
- Avaliar a necessidade de Insulinoterapia nas gestantes que não utilizaram metformina profilática
- Avaliar o resultado neonatal (apgar, peso, via de parto, necessidade de tratamento em unidade de terapia Intensiva (UTI), hipoglicemia e óbito; nos dois grupos.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente pesquisa implica em riscos mínimos citados pelo pesquisador, e como benefício ao participante da pesquisa, é informado que consistem na obtenção de dados sobre a influência da metformina profilática nas complicações maternas e perinatais do

DMG. Ainda sobre os riscos, o pesquisador presta encaminhamento, caso seja necessário.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa conta com 208 participantes, que enquadram-se no seguintes critérios de Inclusão: gestantes com diagnóstico de DMG conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, com rastreamento para diabetes mellitus gestacional (DMG) no início da gestação positiva, idade gestacional entre 11 e 33 semanas, sem patologia que interfira no metabolismo da glicose, sem hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco; não sendo selecionado os participantes com as perdas de seguimento, intolerância a droga, desejo da gestante e presença de risco para o conceito. Os participantes da pesquisa deverão participar através de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, que será desenvolvido com gestantes portadoras de DMG que serão randomizadas em 2 grupos, um grupo de estudo que utilizará cloridrato de metformina e outro de controle que receberá acompanhamento padrão (dieta, exercícios físicos e metformina ou insulina conforme rotina) sendo atendidas pela nutricionista, enfermagem, fisioterapia e obstetra, sendo informado a análise dos dados. É mencionado que os dados oriundos da pesquisa ficarão sob posse e guarda

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

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3481-6235

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



UNIVERSIDADE DA REGIÃO  
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 1.107.602

do pesquisador por cinco anos e menciona a forma de descarte. Os custos da pesquisa são informados detalhadamente e apresenta a forma de custeio. Quanto ao cronograma, é informado que a pesquisa iniciará em 01/07/2015, prevendo sua conclusão em 31/07/2017, em que espera-se a redução das complicações materno-fetais da DMG em 30%.

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

A folha de rosto está incompleta. Os itens 03, 12, 15 e 17 devem ser preenchidos, e no 16 corrigir o número do fone, já que consta o do CEP.

O TCLE está correto, porém, recomenda-se a inclusão da frase sobre o documento estar redigido em duas vias, uma será do pesquisador e a segunda do participante.

A anuência da Instituição co-participante está inserida.

**Recomendações:**

No TCLE no final incluir a frase de que o documento está redigido em duas vias e uma pertence ao participante.

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

O projeto foi avaliado sob a luz da Resolução CNS 466/12 e complementares, portanto, a(s) pendência(s) citada(s) deverá(ão) estar em consonância com as mesmas. NOTA: O sistema Plataforma Brasil informa que o pesquisador tem o prazo de 60 dias para esclarecer a(s) pendência(s), entretanto, esse prazo refere-se ao tempo entre a data de protocolo e a data limite para aprovação do projeto. Desta forma, prevendo um tempo hábil para possíveis novos esclarecimentos, o CEP estipula o prazo de 10 dias a partir da data de envio do parecer para que a(s) pendência(s) seja(m) respondida(s). Informamos que o acesso ao parecer consubstanciado deve ser realizado através do ícone "lupa", na situação do projeto. Após leitura do parecer, é imprescindível também 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://community.univille.edu.br/cep/status-parecer/577374>).

**Pendências**

- 1- Completar a folha de rosto com os itens faltantes 03 (não se aplica), 12, 15, 17 e corrigir o 16.
- 2-Reenviar o TCLE com a mudança no trecho que informa o participante que o mesmo está em duas vias e uma será destinada a ele.

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

Bairro: Zona Industrial

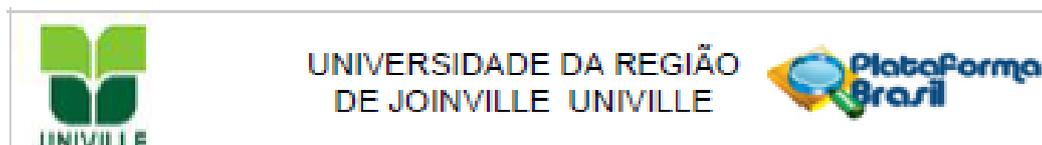
CEP: 89.216-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3481-0235

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



Continuação do Parecer: 1.107.902

**Situação do Parecer:**

Pendente

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se por aguardar o atendimento à (s) questão (ões) acima para emissão de seu parecer final.

JOINVILLE, 15 de Junho de 2015

---

Assinado por:  
 Elaine Abril Gordon Findlay  
 (Coordenador)

Endereço: Paulo Malchitzki, nº 10, Bloco B, Sala 17.  
 Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710  
 UF: SC Município: JOINVILLE  
 Telefone: (47)3481-4235 E-mail: comitetic@univille.br



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** USO DA METFORMINA PROFILÁTICA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

**Pesquisador:** Jean Carl Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45155415.0.3001.5363

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.202.584

#### Apresentação do Projeto:

Durante a gestação diversas alterações hormonais ocorrem predispondo a resistência à Insulina, essa resistência pode ser um resultado da combinação de diversos fatores como o aumento do peso, ingestão calórica, diminuição da sensibilidade à Insulina e a ação dos hormônios como o lactogênio placentário humano (LPH), cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina. A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizada pela insuficiência das células do pâncreas, especificamente as células -pancreáticas em suprir essa demanda corporal de Insulina, resultando intolerância a glicose que pode ocorrer em diversos graus de Intensidade. Esta patologia é considerada um fator de risco gestacional, existindo uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto esse fator de risco pode ser reduzido se as gestantes com DMG aderirem a um tratamento e cuidados médicos

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a ação farmacológica do cloridrato de metformina na profilaxia das complicações materno-fetais da DMG em gestantes de uma maternidade pública de Joinville Santa Catarina.

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
Bairro: Boa Vista CEP: 80.227-680  
UF: SC Município: JOINVILLE  
Telefone: (47)3461-5560 Fax: (47)3461-5533 E-mail: cep@hds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 1.202.504

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os benefícios esperados consistem na obtenção de dados sobre a influência da metformina profilática nas complicações maternas e perinatais do DMG. A metformina é uma droga segura, sem repercussões quanto a má formação fetal, e no RN ao nascimento em gestantes com DMG e no desenvolvimento do RN, recomendada para uso no tratamento do DMG, além de utilizada no tratamento de síndrome dos ovários policísticos onde é mantida até 16 semanas de gestação para reduzir a incidência de DMG e abortamento (SILVA; PACHECO; BIZATTO, et al. 2009; SILVA; FACHIN; CORAL, et al. 2012; SILVA; SOUZA; SILVA, et al., 2013 ). A possibilidade de riscos desta pesquisa é mínima, porém caso a gestante sinta algum desconforto durante a utilização do cloridrato de metformina ela será orientada a procurar o serviço da maternidade onde será atendida e receberá orientações médicas e a medicação será suspensa. No entanto, serão tomados cuidados específicos para assegurar estas condições. A gestante poderá procurar a MDV e na recepção informar que está participando do projeto de pesquisa "Uso da metformina para prevenção da diabetes mellitus gestacional em gestantes", ou somente informar que faz parte do ambulatório de "Diabetes Mellitus Gestacional - DMG", a mesma terá prioridade no atendimento, sendo avaliada pela equipe multiprofissional. 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.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina, que será desenvolvido com gestantes portadoras de DMG que serão randomizadas em 2 grupos, um grupo de estudo que utilizará cloridrato de metformina e outro de controle que receberá acompanhamento padrão (dieta, exercícios físicos e metformina ou insulina conforme rotina) sendo atendidas pela nutricionista, enfermagem, fisioterapia e obstetra. A coleta de dados será realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), no período de 31 de maio de 2015 à 01 de maio de 2017. A MDV pertence à rede pública de saúde, é responsável por cerca de 91% dos nascimentos ocorridos em

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-880  
UF: SC Município: JOINVILLE  
Telefone: (47)3481-5580 Fax: (47)3481-5533 E-mail: cephrds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 1.202.554

hospitais públicos no município de Joinville – SCAs gestantes com diagnóstico de DMG que frequentam o atendimento

ambulatorial serão convidadas a participarem de uma palestra no anfiteatro da MDV sobre DMG, após serão explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, caso haja concordância, a parturiente deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as gestantes e uma cópia com o pesquisador principal (ANEXO 2). A palestra sobre DMG ocorrerá

21

todas as quintas-feiras às 07:30h no anfiteatro da MDV ao longo do estudo. As palestras e a coleta de dados ocorrerão somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville – Univille. Serão selecionadas gestantes com diagnóstico de DMG conforme critérios da Organização Mundial de Saúde, com idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, com rastreamento para diabetes mellitus gestacional (DMG) no início da gestação positiva, idade gestacional entre 11 e 33 semanas, sem patologia que interfira no metabolismo da glicose, sem hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou alergia importante a medicamentos, história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira com a absorção, distribuição, excreção ou no metabolismo do fármaco. Serão excluídas as perdas de seguimento, intolerância a droga, desejo da gestante e presença de risco para o conceito

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

Apresentou todos os termos de apresentação obrigatória

**Recomendações:**

Não há

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

Não há pendências ou Inadequações

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o Parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
 Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-680  
 UF: SC Município: JOINVILLE  
 Telefone: (47)3461-5580 Fax: (47)3461-5533 E-mail: cep@rhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 1.202.504

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	26/04/2015 10:09:11		Aceito
Outros	Declaração de Exequibilidade de Projeto de Pesquisa .pdf	26/04/2015 10:11:02		Aceito
Outros	9 CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES.pdf	26/04/2015 10:11:32		Aceito
Outros	Orçamento .pdf	26/04/2015 10:11:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	USO DA METFORMINA PROFILÁTICA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL .pdf	26/04/2015 10:14:12		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_503518.pdf	26/04/2015 10:15:04		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CORRIGIDO.pdf	08/08/2015 11:34:37		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Corrigida .pdf	08/08/2015 11:34:09		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_503518.pdf	08/08/2015 11:35:24		Aceito
Outros	Carta Resposta ao CEP da UNIVILLE.pdf	12/08/2015 08:33:19		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_503518.pdf	12/08/2015 08:33:58		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 27 de Agosto de 2015

Assinado por:  
Marcos Scheidemantel  
(Coordenador)

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N  
Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-680  
UF: SC Município: JOINVILLE  
Telefone: (47)3481-5560 Fax: (47)3481-5533 E-mail: cephrhs@gmail.com

## AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: Gabriele Trevisan Anzolin

RG: 4.081.468

Título da Dissertação: A metformina profilática no tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional

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

Joinville, 24 de abril de 2020.



---

Gabriele Trevisan Anzolin