

OS EFEITOS DA METFORMINA NA OBESIDADE DA GESTANTE E NO PESO DO RECÉM-NASCIDO

Iramar Baptistella do Nascimento

Doutorando do Departamento de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

E-mail: iramar.nascimento@udesc.br

Guilherme Dienstmann

Mestrando do Departamento de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

Matheus Leite Ramos de Souza

Acadêmico do Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

Raquel Fleig

Docente Assistente do Departamento de Tecnologia Industrial da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), São Bento do Sul (SC), Brasil.

Jean Carl Silva

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal de São Paulo. Obstetra da Maternidade Darcy Vargas; Docente Adjunto da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

RESUMO: Quais são os resultados preponderantes com a administração do cloridrato de metformina no índice de massa corporal elevado da gestante e no peso do recém-nascido? Foi feita uma revisão sistemática da literatura selecionada entre os anos de 2000 a 2017 sobre a obesidade e os efeitos da terapia na gestação nas bases MEDLINE, LILACS, Embase e Cochrane. Analisou-se artigos disponíveis em meio eletrônico, publicados em português, espanhol e inglês. Dentre os 2.127 artigos inicialmente escolhidos, somente 29 estudos estavam dentro dos critérios estabelecidos. Os desfechos avaliados foram resultados da terapia metformina *versus* placebo, terapia metformina *versus* insulina e o impacto de diferentes dosagens de metformina utilizadas nas pesquisas. A medicação apresentou resultados relevantes na redução do peso da mãe, mas não o do recém-nascido. Novos estudos clínicos multicêntricos são necessários, bem como uma estratégia terapêutica inovadora quanto às dosagens do cloridrato de metformina durante os três trimestres da gravidez.

PALAVRAS-CHAVE: Metformina; Gravidez; Obesidade; Recém-nascido.

THE EFFECTS OF METFORMIN ON GESTATIONAL OBESITY AND NEWBORN WEIGHT

ABSTRACT: Which are the most predominant results with the administration of metformin hydrochloride in the high body mass index of the pregnant and in the newborn's weight? A systematic review of the literature choose from 2000 to 2017 on obesity and the effects of therapy on pregnancy in MEDLINE, LILACS, Embase and Cochrane databases was performed. Among the 2,127 papers initially chosen, only 29 studies presented the criteria established. The outcomes assessed were results of the metformin therapy *versus* placebo, metformin therapy *versus* insulin, and the impact of different dosages of metformin used in the researches. The drug presented relevant results in reducing the weight of the mother, but not the newborn. New multi-centre clinical studies are needed as well as an innovative therapeutic strategy regarding the dosages of metformin hydrochloride during the three quarters of pregnancy.

KEY WORDS: Metformin; Pregnancy; Obesity; Newborn.

INTRODUÇÃO

O índice de obesidade na população mundial vem aumentando progressivamente. Em 2015 estimou-se 42 milhões de crianças

com menos de cinco anos com excesso de peso (OMS, 2014). No Brasil, tornou-se um problema assustador a ser enfrentado, devido aos diferentes fatores de ordem socioeconômica, que dificultam afirmar as suas principais causas e conseqüências, reduzindo, desta forma, as possibilidades de compreender e conduzir os meios mais eficazes relacionados ao ganho de peso ideal durante a gravidez, até mesmo nas regiões Sul e Sudeste do país, onde existe uma maior prevalência das temáticas educação e saúde no âmbito dos profissionais da saúde (NUCCI et al., 2001; AZEVEDO et al., 2015).

Nas condições inerentes ao estado gestacional, dos anos 2000 até os dias de hoje, tornou-se notória uma maior preocupação dos pesquisadores e profissionais da saúde com o excesso de peso na população de mães grávidas tanto nos países de baixa quanto de alta renda (NUCCI et al., 2001; TENNANT; RANKIN; BELL, 2011; CASTANHO et al., 2013) De acordo com a literatura, a obesidade pode apresentar tendências quanto ao seu desenvolvimento através de efeitos transgeracionais relacionados ao ambiente diabético ainda no útero materno, que sugere predisposição da prole ao metabolismo prejudicado, começando desde a infância (BONEY et al., 2005).

O impacto das terapias com o hipoglicêmico cloridrato de metformina para o diabetes mellitus gestacional (DMG) e simultaneamente na obesidade materna é relativamente recente. No entanto, uma vez identificados alguns efeitos promissores da terapia com o medicamento ou favoráveis resultados quando o mesmo é ajustado com outros hipoglicêmicos durante o tratamento do DMG, cabe abrir um debate sobre as divergências e intercorrências encontradas na literatura (VANKY et al., 2010; AINUDIN et al., 2015). Desta forma, enquanto estudiosos identificaram diferentes conclusões quantitativas e categóricas, outros não encontraram valores significativos (SILVA et al., 2009; GEORGE et al., 2015; SILVA et al., 2017).

Estudos apresentaram a metformina como um hipoglicêmico seguro durante a gravidez, com eficácia nos tratamentos tanto do DMG quanto na síndrome do ovário policístico (PCOS). Decorrente disso, seus efeitos não apresentaram maiores riscos de complicações maternas e neonatais (VANKY et al., 2010; MARQUES et al., 2014). No entanto, sua ação durante a gravidez em mulheres obesas tornou-se controversa quanto à redução no

peso da mãe e do recém-nascido (RN). Portanto, vale destacar que o aumento do peso ao nascer apresenta relações com a hiperglicemia e a obesidade materna e, entre outras, a possibilidade de trauma de parto, obesidade na infância e óbito (JOY et al., 2009). As causas que levam a estes desfechos ainda não estão bem esclarecidas, visto que a cientificidade dos estudos referentes às relações ou complexidades entre obesidade gestacional e características neonatais são de abordagem relativamente recentes (TENNANT; RANKIN; BELL, 2011). Porém, a obesidade, a resistência à insulina e os valores glicêmicos aumentados são fatores coadjuvamente implicados nas pesquisas científicas (ROWAN et al., 2003; SYNGELAKI et al., 2016; ASHOUSH et al., 2016). Assim, as conseqüências provindas da obesidade e da hiperglicemia materna são grandes preocupações do mundo científico e de profissionais da saúde, podendo refletir de maneira traumática e deletéria na gestação (CASTANHO et al., 2013; YU et al., 2013).

Embora a administração da metformina tenha causado um possível risco de acidose láctica e um percentual de 10 a 30% de pacientes tenha relatado má absorção de vitamina B12, pesquisas recentes demonstraram uma melhor aceitação do medicamento pelas mães grávidas com DMG (DOMECQ et al., 2013; MESDAGHINIA et al., 2013; MARQUES et al., 2014). Todavia, a literatura indica o uso deste hipoglicêmico devido à reduzida persistência observada no desenvolvimento do bebê e na ideia de um prognóstico ainda cético quanto aos seus efeitos decorrentes (MESDAGHINIA et al., 2013; FANTUS et al., 2015).

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar, com base nas pesquisas científicas nacionais e internacionais, quais os resultados preponderantes da administração do cloridrato de metformina no índice de massa corporal elevado da gestante e no peso do RN.

2 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão seletiva da literatura publicada entre 1º de janeiro de 2000 e 10 de fevereiro de 2017. A princípio desenvolveu-se um protocolo estabelecendo as fontes de busca, idiomas, palavras-chave e datas das publicações a partir dos anos 2000 nas bases de dados MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase e na biblioteca Cochrane. Foram selecionados os descritores *metformin*,

pregnancy, obesity e Infant, newborn associados aos operadores booleanos “AND” e “OR” de modo a obter artigos mais aderentes ao tema proposto.

A população foi composta por estudos na literatura contendo em seu método amostras com gestantes com sobrepeso e obesas que apresentavam diabetes ou não, com idade igual ou superior a 16 anos e, de acordo com as características metodológicas, os estudos foram coletados da seguinte maneira: a preferência de busca foi para os estudos de ensaios clínicos randomizados, não-randomizados e multicêntricos randomizados. Os estudos de corte retrospectivos, prospectivo, pesquisas epidemiológicas, de caso controle e estudos de revisão deveriam apresentar maiores correlações com o objetivo da pesquisa.

O processo de seleção de referencial teórico para revisões sistemáticas foi o seguinte: partiu-se da seleção inicial de publicações somada às bases escolhidas e aos critérios propostos e obteve-se o número de 2.127 artigos pertinentes ao tema e ao período proposto. Foi aplicado o processo de seleção de referencial para revisões sistemáticas (Figura 1) seguindo as seguintes etapas: identificação de trabalhos repetidos; leitura dos títulos; análise metodológica e; pesquisas que não apresentavam correlação com o objetivo da pesquisa.

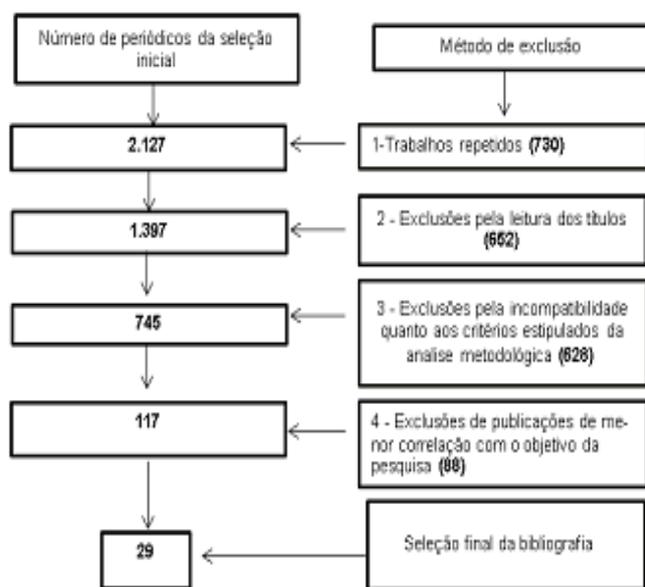


Figura 1. Fluxograma das atividades do processo de seleção nos anos (2000-2017).
Fonte: Autoria própria

Pelo critério de inclusão, as pesquisas poderiam ser em humanos e animais. A seleção dos artigos foi feita por cinco integrantes do grupo de pesquisa e caso houvesse alguma discordância entre dois ou mais artigos, os estudiosos do grupo analisavam o estudo na íntegra, discutiam e debatiam em reuniões pré-estabelecidas. Na análise metodológica verificava-se o tamanho da amostra e o ano mais recente. Nas pesquisas de ensaios clínicos observava-se o tempo de seguimento das intervenções, não sendo inferior a 3 meses de acompanhamento. Nas pesquisas multicêntricas, a prioridade eram as randomizadas com duplo cego e nos estudos de revisão da literatura preconizavam-se as pesquisas de revisões sistemáticas com metanálise. Consecutivamente poderiam ser selecionados os estudos relevantes epidemiológicos e experimentais que abordassem a obesidade e os efeitos do medicamento. Pelos critérios de exclusão, os artigos científicos não relevantes que abordaram obesidade em condições não gestacionais e artigos publicados em outros idiomas que não o português, o inglês ou o espanhol.

Os desfechos avaliados foram os resultados na terapia metformina *versus* placebo no peso da mãe e do RN, os resultados nas terapias metformina *versus* insulina no peso da mãe e do RN e o impacto de diferentes dosagens de metformina utilizadas nas pesquisas.

3 RESULTADOS

No presente estudo, dos 29 estudos selecionados, 9 (31,03%) foram de ensaios clínicos randomizados sobre terapias com metformina na comparativa com grupos placebo e outras pesquisas relacionadas com mães que administraram insulina. Dois estudos (6,89%) eram multicêntricos de ensaio clínico randomizado que investigaram desfechos maternos e neonatais, sendo que um deles acompanhou o peso das gestantes no primeiro ano pós-parto. Posteriormente foi selecionado 1 estudo (3,44%) de ensaio clínico não randomizado que, por sua vez, identificou resultados sobre as funções renais e sua depuração durante a gestação, com resultado significativo correspondente à possibilidade de uma maior eliminação do medicamento durante a gravidez. Consecutivamente, identificaram-se 4 estudos de corte (13,79%) retrospectivos e 4 (13,79%) prospectivos sobre os riscos

do diabetes e da obesidade na gravidez com as possíveis intercorrências neonatais e prognósticos para infância do RN. Três estudos (10,34%) eram de revisão sistemática com metanálise em gestantes com DMG com a utilização da metformina como terapia para PCOS. Estas revisões com metanálise, entre outros resultados, demonstraram uma melhor aceitação do medicamento pelas mães grávidas em relação à insulina e às consequências provindas da obesidade e da hiperglicemia materna. Fez-se uma revisão integrativa da literatura falando da temática educação e saúde (3,44%). Dois estudos (6,89%) experimentais em animais relataram os efeitos da metformina e a sua ação fisiológica no metabolismo hepático. Sucessivamente, 2 estudos (6,89%) epidemiológicos abordavam as consequências da obesidade na criança e as dificuldades de conduzir o ganho de peso na gestação e um 1 (3,44%) de caso controle era sobre a utilização da metformina na redução do ganho de peso da mãe grávida, de acordo com a Figura 2.

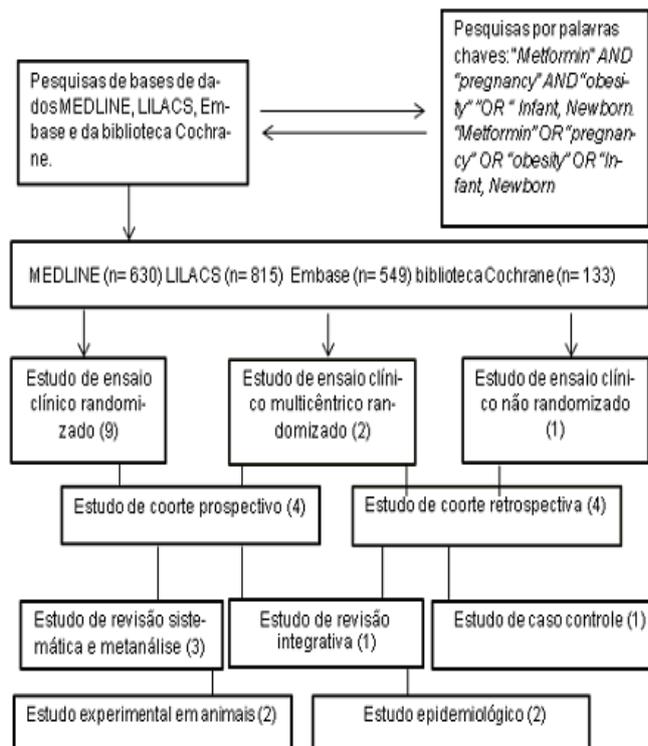


Figura 2. Estudos selecionados com os critérios estabelecidos
Fonte: Autoria própria

Quadro 1. Estudos científicos relacionados com o cloridrato de metformina e com resultados relacionados ao peso das gestantes e dos recém-nascidos (2000-2017)

(continua)

Autores	Tipo de estudo	Ano de publicação	Segmento ou período	População	Local (País) ou Site data base
Ainudin, J. A.; Karim, N.; Zaheer, S.; Ali, S. S.; Hasan, A. A.	Ensaio clínico randomizado	2015	4 a 5 meses	206 gestantes entre 20 e 48 anos	Paquistão
Ashoush, S.; El-said, M.; Fathi, H.; Abdelnaby, M.	Ensaio clínico randomizado	2016	4 a 5 meses	95 gestantes	Egito
Balani, J.; Hyer, S. L.; Rodin, D. A.; Shehata, H.	Estudo de caso controle	2009	1 ano e 6 meses	200 gestantes	Reino Unido
Carlsen, S. M.; Martinussen, M. P.; Vanky, E	Ensaio clínico Multicêntrico randomizado duplo cego	2012	8 a 9 meses	258 gestantes entre 18 e 45 anos	Noruega
Chiswick et al.	Ensaio clínico randomizado duplo cego	2015	5 a 6 meses	449 gestantes com idade ≥ 16 anos	Reino Unido
George et al.	Ensaio clínico randomizado	2015	7 a 8 meses	150 gestantes	India
Goh, J. E.; Sadler, L.; Rowan, J.	Análítico observacional de coorte prospectivo	2011	2 anos e 11 meses	1269 gestantes com idade ≥ 18 anos	European Institute of Women`s Health (União Européia)

(conclusão)

Artigos de Revisão

Autores	Tipo de estudo	Ano de publicação	Segmento ou período	População	Local (País) ou Site data base
Hughes, r. c.; Gardiner, s. j.; Begg, e. j.; zhang, m.	Ensaio clínico	2006	8 a 9 meses e 2 meses pós-parto	7 gestantes com idade \geq 18 anos	Estados Unidos(EUA)
Marques, P.;Carvalho, M.; Pinto, L.; Gerra, S.	Estudo de coorte retrospectiva	2014	2 anos	186 gestantes	Portugal
Mesdaghinia, E.; Samimi, M.; Homaei, Z.; Saberi, F.; Moosavi, S. G.; Yaribakht, M	Ensaio clínico randomizado	2013	4 a 5 meses	200 gestantes 18 a 45 anos	Irã
Rowan, J. A.; Hague, W. M.; Gao, W.; Battin, M. R.; Moore, M. P.	Ensaio clínico randomizado	2008	4 a 5 meses	751 gestantes entre 18 e 45 anos	Nova Zelândia e Austrália
Syngelaki et al.	Ensaio clínico randomizado	2016	5 a 6 meses	450 gestantes com idade \geq 18 anos	Estados Unidos (EUA) e Reino Unido
Vanky et al.	Ensaio clínico randomizado	2004	1 ano e 5 meses	40 gestantes entre 18 e 40 anos	Noruega
Vanky, E.; Salvesen, K. A.; Heimstad, R.; Fougner, K. J.; Romundstad, P.; Carlsen, S. M.	Ensaio clínico Multi-cêntrico randomizado duplo cego	2010	8 a 9 meses	257 gestantes entre 18 e 42 anos	Noruega
Yu, Z.; Han, S.; Zhu, J.; Sun, X.; Ji, C.; Guo, X.	Revisão sistemática e metanálise	2013	data base (1970 -2012)	Estudos com gestantes	MEDLINE, LILACS, Embase e CINAHL
Zhuo, Z.; Wang, A.; Yu, H.	Revisão sistemática e metanálise	2014	data base (1966 -2013)	Estudos com gestantes	MEDLINE, LILACS, Embase e da biblioteca Cochrane
Rai, L.; Meenakshi, D.; Kamath, A.	Análítico observacional de coorte Prospectivo	2009	2 anos	60 gestantes com idade \geq 16 anos	Índia

Fonte: Autoria própria

Logo após, realizou-se uma tabela com os estudos científicos que estiveram relacionados com o cloridrato de metformina e com resultados referentes ao peso das mães e dos RN, conforme Quadro 1.

4 DISCUSSÃO

À medida que a mulher torna-se mais obesa durante a gestação, a predominância de riscos na mãe e no RN aumenta. Entre outras intercorrências, destaca-se o DMG, a obesidade e a dislipidemia materna que, quando interage com as alterações fisiológicas intrínsecas da gravidez, apresenta associações com as comorbidades

perinatais e obesidade materna, que estão relacionadas a um risco aumentado de morte prematura em descendentes adultos (JOY et al., 2009; REYNOLDS et al., 2013). No entanto, o mecanismo que relaciona a obesidade da mãe gestante com o peso do RN tornou-se um tema a ser explorado na literatura científica.

4.1 RESULTADOS NA TERAPIA METFORMINA VERSUS PLACEBO NO PESO DA MÃE E DO RN

Um estudo com gestantes obesas não diabéticas demonstrou que a metformina não tem efeito significativo no peso da mãe, concluindo, através dos seus dados estatísticos, que o medicamento não deve ser usado na

gravidez por mulheres obesas sem diabetes (CHISWICK et al., 2015). Em contraposição, autores, num ensaio clínico randomizado com grupos metformina e placebo, identificaram diferença na média de ganho de peso entre os dois grupos de mães, sendo de 4,6 kg na terapia com metformina e 6,3 kg nas gestantes com placebo, apontando a eficiência da metformina na redução de peso em grávidas não diabéticas (SYNGELAKI et al., 2016).

Estudo precedente com 273 mulheres com uma dose mais elevada do cloridrato de metformina demonstrou uma redução no peso da mãe em comparação com o grupo placebo (VANKY et al., 2010). Outros estudiosos, em uma comparação similar, identificaram uma redução no IMC de mães grávidas com a utilização da metformina. No entanto, durante o primeiro ano pós-parto, as mães do grupo placebo perderam mais peso em comparação com as gestantes que administraram a metformina (CARLSEN; MARTINUSSEN; VANKY, 2012). Desta forma, pode-se deduzir que futuras observações e análises devem ser ratificadas em períodos posteriores à gestação devido aos limitados resultados já encontrados.

4.2 RESULTADOS NAS TERAPIAS METFORMINA VERSUS INSULINA NO PESO DA MÃE E DO RN:

A metformina demonstrou bons resultados nos desfechos maternos quanto à redução do IMC da mãe grávida. No estudo comparando as terapias metformina e insulina, os grupos que administraram insulina apresentaram valores de IMC superior (GOH; SADLER; ROWAN, 2011). Em outra pesquisa semelhante, as gestantes diabéticas que utilizaram metformina isoladamente reduziram o seu peso corporal ($p < 0,001$) (AINUDIN et al., 2015).

O mesmo foi demonstrado em um estudo de caso controle em anos anteriores com uma amostra de 200 gestantes com DMG. Neste estudo, metade das gestantes aplicou 1000 mg diárias de metformina isoladamente e o outro grupo aplicou a terapia com insulina correspondente à idade, peso e etnia. Os resultados estatísticos novamente apontaram uma redução significativa no ganho de peso das gestantes que administraram metformina ($p < 0,001$) (BALANI et al., 2009).

Além desses resultados, em outra pesquisa, ao utilizarem terapias para controle glicêmico com metformina e insulina separadamente em gestantes diabéticas,

os autores identificaram que os RN dessas mães apresentam maiores prognósticos de lactentes com peso acima do adequado ($p = 0,003$) e os valores glicêmicos apontaram futuras complicações neonatais ($p < 0,001$) (ROWAN et al., 2008).

Todavia, em um estudo mais recente, ambos os tratamentos com metformina ou insulina apresentaram-se como uma opção de tratamento eficaz e barato para gestantes com DMG (AINUDIN et al., 2015). Em contraposição, outra pesquisa com diferentes ensaios clínicos randomizados não demonstrou efeito significativo da metformina na DMG em mães com PCOS (ZHUO; WANG; YU, 2014). No entanto, as relações da metformina com a redução do peso das gestantes durante a gestação foram favoráveis e praticamente não estabeleceram divergências entre as pesquisas.

Contudo, embora diferentes estudos sugerem prognósticos benéficos e significativos com a utilização do cloridrato de metformina na redução de peso da gestante obesa, os resultados literários não demonstraram alteração significativa na classificação de peso dos bebês de gestantes diabéticas que administraram metformina (MARQUES et al., 2014). Pesquisa desenvolvida em 2009 na Índia com gestantes diabéticas demonstrou um melhor controle glicêmico com a metformina comparada à insulina, não havendo complicações ou morte perinatal neste estudo. Mesmo assim, dentre os diversos desfechos, a idade gestacional média e o peso ao nascer não apontaram nenhuma diferença (2,9 +/- 0,4 kg versus 3,1 +/- 0,4 kg, $P = 0,30$) (RAI; MEENAKSHI; KAMATH, 2009).

4.3 IMPACTO DE DIFERENTES DOSAGENS DE METFORMINA UTILIZADAS NAS PESQUISAS

Torna-se importante neste estudo destacar diferentes dosagens para observar os possíveis desfechos em diferentes estudos científicos. Segundo estudiosos, há uma maior eliminação e depuração renal pelas mulheres durante a gravidez, o que sugere uma observação mais detalhada sobre as dosagens do medicamento, devido à hipótese da sua eliminação aumentar na gestação em função da depuração renal tornar-se mais elevada no decorrer dos trimestres gestacionais (HUGHES et al., 2006).

Em relação aos desfechos neonatais, as dosagens de 2.500 mg diárias em mulheres grávidas obesas

não diabéticas com IMC acima de 30, administrado entre 16 a 18 semanas de gestação até o parto, não demonstraram significância quanto à média de peso dos bebês (CHISWICK et al., 2015). Isso equivale aos achados de Vanky e seus colaboradores, porém com uma dosagem de 800 mg duas vezes ao dia (VANKY et al., 2010). Outros estudiosos, com 3000mg diárias com uma amostra de 225 gestante em cada grupo, metformina e placebo, não observaram diferenças no peso de seus RN (OR=0,05; IC95% -0,71-0,92) e (OR=0,17; IC95% -0,62-0,89) respectivamente ($p=0,66$) (SYNGELAKI et al., 2016). Houve ainda uma pesquisa que acompanhou os RN de mães que administraram o cloridrato de metformina e ganharam mais peso no primeiro ano de vida em comparação com os bebês das gestantes do grupo placebo (CARLSEN; MARTINUSSEN; VANKY, 2012).

Contudo, embora estudiosos tenham sugerido maiores estudos sobre a metformina antes do seu uso na gravidez, pesquisas demonstram que a terapia com metformina controla a gliconeogênese hepática através de uma regulação positiva mediada pelo adenosina monofosfato (AMPK) do receptor pequeno parceiro heterodímero (SHP), que funciona como um repressor transcrricional (KIM et al., 2008). Desta forma, pode-se afirmar que, de acordo com busca bibliográfica, as consequências quanto aos legados da obesidade e as transferências do medicamento para o feto e suas resultantes são extremamente controversas, visto que relatórios recentes apontaram que a metformina não pode ativar o AMPK fetal, cuja ativação sugere defeitos no tubo neural (BONEY et al., 2005; KIM et al., 2008; FANTUS, 2015). Todavia, um futuro acompanhamento seria fundamental para identificar prognósticos provenientes da terapia com metformina (FANTUS, 2015).

Vale comentar que o presente estudo apresentou algumas limitações, como o reduzido número de pesquisas com a utilização da metformina nos desfechos neonatais. Outro fator limitador foi o acompanhamento na infância do RN cuja mãe tenha feito a terapia durante a gestação. Logo, poderíamos ter um melhor parâmetro sobre a utilização do fármaco e de futuros prognósticos. O ponto forte foi o número de estudos com gestantes obesas dislipidêmicas e as dosagens de metformina já utilizadas nas pesquisas, com a grande possibilidade de análise comparativa quanto aos resultados estatísticos.

5 CONCLUSÃO

A terapia com metformina apresenta parâmetros equivalentes à insulina no tratamento do DMG. No entanto, a terapia é melhor aceita pela população gestacional pela praticidade e por razões socioeconômicas. A terapia sugere apresentar melhores resultados na redução de IMC da mãe grávida independente dela ter ou não DMG, mas não demonstra efeito no peso do RN. A terapia precisa de maiores estudos de ensaios clínicos multicêntricos para melhor identificar seus efeitos preventivos durante a gestação, bem como observações mais prolongadas com uma melhor estratégia terapêutica quanto à dosagem do medicamento durante os três trimestres de gravidez no sentido de prevalecer o seu efeito e evitar a sua eliminação durante os três trimestres gestacionais. Desta forma, poderão se reestabelecer melhores prognósticos quanto ao peso do RN durante sua infância.

REFERÊNCIAS

- AINUDIN, J. A.; KARIM, N.; ZAHEER, S.; ALI, S. S.; HASAN, A. A. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J Diabetes Res.*, v. 2015, n.1, p. 325851, 2015. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/325851/>>. Acesso em: 14 jun. 2016.
- AZEVEDO, S. C. de.; SILVA, G.W. S; VALE, L. D., CASSIANO, A. N.; MORAIS, I. F. de.; VALENÇA, C. N. Educação continuada em enfermagem no âmbito da educação permanente em saúde: revisão integrativa de literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 8, n. 1, p. 131-140, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/3275>>. Acesso em: 23 março 2017.
- ASHOUSH, S.; EL-SAID, M.; FATHI, H.; ABDELNABY, M. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obs Gynaecol Res*, v. 42, n. 6, p. 640-647, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

pubmed/26992090>. Acesso em: 23 ago. 2016.

BALANI, J.; HYER, S. L.; RODIN, D. A.; SHEHATA, H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med.*, v.26, n. 8, p. 798-802, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/26769147_>. Acesso em: 03 de abr. 2016.

BONEY, C. M.; VERMA, A.; TUCKER, R.; VOHR, B. R. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, v.115, n. 3, p. 290–296, 2005. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/115/3/e290.full.pdf>>. Acesso em: 24 ago. 2016.

CARLSEN, S. M.; MARTINUSSEN, M. P.; VANKY, E. Metformin's effect on First-Year Weight Gain : A Follow-up Study. *Pediatrics*, v. 130, n. 5, p. 1222-1226, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071212>>. Acesso em: 26 ago. 2016.

CASTANO, I. B.; SANCHEZ, P. H.; PEREZ, N. A.; SALVADOR, J. J. G.; QUESADA, A. G.; GARCIA-HERNANDEZ, J. A.; SERRA-MAJEM, L. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS One*, v. 8, n. 11, p. 804-810, 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080410>>. Acesso em: 28 ago. 2016.

CHISWICK, C.; REYNOLDS, R. M.; DENISON, F.; DRAKE, A. J.; FORBES, S.; NEWBY, D. E.; WALKER, B. R.; QUENBY, S.; WRAY, S.; WEEKS, A. L.; LASHEN, H.; RODRIGUEZ, A.; MURRAY, G.; WHYTE, S.; NORMAN, J. E. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, v. 3, n. 10, p. 778-786, 2015. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(15\)00219-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(15)00219-3.pdf)>. Acesso em: 8 set. 2016.

DOMECQ, J. P.; PRUTSKY, G.; MULLAN, R. J.; SUNDARESH, V.; WANG, A. T.; ERWIN, P. J.; WELT, C.; EHRMANN, D.; MONTORI, V. M.; MURAD, M. H. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol*

Metab., v. 98, n. 12, p. 4646–4654, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169334/>>. Acesso em: 12 set. 2016.

FANTUS, I. G. Is metformin ready for prime time in pregnancy? Probably not yet. *Diabetes Metab Res Rev.*, v. 31, n. 1, p. 36-38, 2015. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/bvsecuador/resource/pt/mdl-25132618>>. Acesso em: 12 setembro 2016.

GEORGE, A.; MATHEWS, J. E.; SAM, D.; MANISHA, B.; BENJAMIN, S. J.; ABRAHAM, A.; ANTONISAMY, B.; JANA, A. K.; THOMAS, N. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide A randomised controlled trial. *Obstet Gynaecology*, v. 55, n. 1, p. 47-52, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.12276/abstract>>. Acesso em: 15 setembro 2016.

GOH, J. E.; SADLER, L.; ROWAN, J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med.*, v. 28, n. 9, p. 1082-1087, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/51224833_>. Acesso em: 19 setembro 2016.

HUGHES, R. C.; GARDINER, S. J.; BEGG, E. J.; ZHANG, M. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med.*, v. 23, n. 3, p. 323-326, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2005.01769.x/full>>. Acesso em: 22 maio 2016.

JOY, S.; ISTWAN, N.; RHEA, D.; DESCH, C.; STANZIANO, G. The impact of maternal obesity on the incidence of adverse pregnancy outcomes in high-risk term pregnancies. *Am J Perinatol.*, v. 26, n. 5, p. 345-349, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067282>>. Acesso em: 22 set. 2016.

KIM, Y. D.; PARK, K. G.; LEE, Y. S.; PARK, Y. Y.; KIM, D. K.; NEDUMARAN, B.; JANG, W. G.; CHO, W. J.; HA, J.; LEE, I. K.; LEE, C. H.; CHOI, H. S. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*, v. 57, n. 2, p. 306 – 314, 2008. Dispo-

nível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/2/306>>. Acesso em: 24 junho 2016.

MARQUES, P.; CARVALHO, M.; PINTO, L.; GERRA, S. Metformin Safety in the Management of Gestational Diabete. **Endocr Pract**, v.20, n.10, p. 1022-1031, 2014. Acesso em: 02 outubro 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793923>>. Acesso em: 28 set. 2016.

MESDAGHINIA, E.; SAMIMI, M.; HOMAEI, Z.; SABERI, F.; MOOSAVI, S. G.; YARIBAKHT, M. Comparison of Newborn Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin: A Randomised Blinded Trial. **J Prev Med.**, v. 4, n. 3, p. 327-333, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634172/>>. Acesso em: 29 set. 2016.

NUCCI, L. B.; DUNCAN, B. B.; MENGUE, S. S.; BRANCHTEIN, L.; SHIMIDT, M. I.; FLECK, E. T. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. **Cad Saude Publica**, Rio de Janeiro, v.17, n.6, p.1367-1374, 2001. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/49506/000335976.pdf>>. Acesso em: 05 out. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Global strategy on diet, physical activity and health: childhood overweight and obesity**. Geneva: OMS; Disponível em: <<http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>>. Acesso em 3 Abril 2016

RAI, L.; MEENAKSHI, D.; KAMATH, A. Metformin -- a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. **Indian J Med Sci.**, v. 63, n. 11, p. 491-497, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075550>>. Acesso em: 08 out. 2016.

REYNOLDS, R. M.; ALLAN, K. M.; RAJA, E. A.; BHATTACHARYA, S.; MCNEILL, G.; HANNAFORD, P. C.; SARWAR, N.; LEE, A. J.; BHATTACHARYA, S.; NORMAN, J. E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. **BMJ**, v. 347, n. 1, p. 4539, 2013. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4539>>. Acesso em: 19 out. 2016

f4539>. Acesso em: 19 out. 2016

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. 2003-2015, 2008. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707193#t=article>>. Acesso em: 19 out. 2016

SILVA, A. L.; AMARAL, A. R.; OLIVEIRA, D. S.; MARTINS, L.; SILVA, M. R.; SILVA, J. C. Neonatal outcomes according to diferente therapies for gestational diabetes mellitus. **J Pediatr.** Rio de Janeiro, v. 93, n. 1, p. 87-93, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27371343>>. Acesso em: 23 outubro 2016

SILVA, J. C.; BERTINI, A. M.; RIBEIRO, T. E.; CARVALHO, L. S. de; MELO, M. M.; NETO, L. B. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. **Rev Bras Ginecol e Obs.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. 5-9, 2009. Disponível em: <<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/4844>>. Acesso em: 23 outubro 2016

SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K. H.; BALANI, J.; HYER, S.; AKOLEKAR, R.; KOTTECHA, R.; PASTIDES, A.; SHEHATA, H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. **N Engl J Med.**, v. 374, n. 1, p. 434-44, 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509819#t=article>>. Acesso em: 26 outubro 2016

TENNANT, P. W. G.; RANKIN, J.; BELL, R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: A cohort study from the North of England. **Hum Reprod**, v.26, n.6, p. 1501-1511, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/51020025_>. Acesso em: 26 outubro 2016

VANKY, E.; SALVESEN, K. A.; HEIMSTAD, R.; FOUIGNER, K. J.; ROMUNDSTAD, P.; CARLSEN, S. M. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. **Hum Reprod**, v. 19, p. 1734-1740, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178665>>. Acesso em: 08 maio 2016

VANKY, E.; STRIDSKLEV, S.; HEIMSTAD, R.; ROMUNDTAD, P.; SKOGOY, K.; KLEGGETVEIT, O.; HJELLE, S.; VON BRANDIS, P.; EIKELAND, T.; FLO, K.; BERG, K. F.; BUNFORD, G.; LUND, A.; BJERKE, C.; ALMÁS, I.; BERG, A. H.; DANIELSON, A.; LAHMAMI, G, CARLSEN, S. M. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 95, n. 12, p. 448-455, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2010-0853>>. Acesso em: 05 nov. 2016

ZHUO, Z.; WANG, A.; YU, H. Effect of Metformin Intervention during Pregnancy on the Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* v. 2014, n. 1, p. 1-13, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963493>>. Acesso em: 7 nov. 2016

YU, Z.; HAN, S.; ZHU, J.; SUN, X.; JÍ, C.; GUO, X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 8, n. 4, p. 616-627, 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061627>>. Acesso em: 12 novembro 2016

Recebido em: 25 de maio de 2017.

Aceito em: 21 de agosto de 2017