



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

ALINE COSTA CALIXTO

**METFORMINA NA GESTAÇÃO:
REFLEXÃO À LUZ DA LITERATURA E
SEU USO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.**

Belo Horizonte

2017

ALINE COSTA CALIXTO

**METFORMINA NA GESTAÇÃO:
REFLEXÃO À LUZ DA LITERATURA E
SEU USO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.**

Orientador: Professor Henrique Vitor Leite

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, como requisito para obtenção do grau de MESTRE, área de concentração Perinatologia.

Aprovada em 28 de julho de 2017, pela banca examinadora constituída pelos membros:

Prof. Henrique Vitor Leite – Orientador – UFMG

Prof. Willian Schneider da Cruz Krettli – HC-UFMG/SOGIMIG

Prof. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – UFMG

Belo Horizonte

2017

“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais,
é só a fazer outras maiores perguntas.”

João Guimarães Rosa

Ao Professor Henrique, tutor, por deixar-me sonhar... ir, voltar e, enfim, partir.
Presença permanente em cada passo da minha vivência médica.

Ao Beto, por estar de mão dada na caminhada diária: companheiro.

À minha família, por ser base da construção. Por soltar-me nas idas e apertar nas
vindas.

Às pessoas queridas, pelos incentivos e acalentos.

À Kamilla Brandão, pela acolhida nos ambulatórios e pela disponibilidade em
compartilhar conhecimentos.

Aos integrantes da banca: Augusto, parceiro de formação, primeiro incentivador desta
“labuta” científica, por fazer-me acreditar; Professor Schneider, pelos ensinamentos e
pelo cuidado. As correções encorpam e lapidaram.

À Professora Sara, pela disponibilidade carinhosa.

RESUMO

Introdução: A incidência de diabetes na gestação aumenta em todo o mundo. O descontrole glicêmico pode desencadear desfechos maternos, fetais e neonatais desfavoráveis. Quando o tratamento inicial com atividade física e dieta hipocalórica falha, medidas farmacológicas são insulina e/ou hipoglicemiantes orais. O uso da insulina é amplamente difundido e aceito no meio clínico. Os hipoglicemiantes orais, como a metformina, usados de forma mais tímida, mostram resultados promissores no meio científico. **Objetivo:** Entender e refletir sobre o uso da metformina durante a gestação no serviço de Pré-Natal de Alto Risco do HC-UFMG, comparando-o à literatura. **Pacientes e métodos:** Acompanhamento das gestantes diabéticas nas consultas de Endocrinologia do HC-UFMG que fizeram uso de metformina, entre os meses de dezembro de 2015 e junho de 2016. **Resultados e discussão:** Um total de sete pacientes tiveram indicação do uso da metformina durante a gravidez. Os achados seguiram tendência descrita na literatura. A maioria das diabéticas chegam ao Pré-Natal do HC-UFMG com metformina de uso prévio suspensa pelo serviço de origem. As pacientes do estudo apresentavam resistência à insulina prévia à gestação e já tinham feito uso de metformina. Nenhuma paciente apresentou efeito colateral, seguindo tendência descrita na literatura de que, quando existentes, e normalmente gastrointestinais, esses efeitos desaparecem ao longo do tempo de uso. Os profissionais sentem-se muitas vezes mais seguros com a introdução da metformina após comprovação de morfologia fetal normal ao ultrassom. O uso oral da metformina é melhor recebido pela paciente que a aplicação injetável da insulina. Os controles glicêmicos do estudo conseguiram levar as pacientes ao termo ou até que outra comorbidade associada determinasse a necessidade da antecipação do parto, como pré-eclâmpsia. O ganho de peso durante a gravidez foi na maioria dos casos dentro da faixa recomendável considerando o IMC pré-gestacional. **Conclusão:** A literatura afirma que a metformina durante a gravidez mostra-se segura para o binômio mãe-feto no curto prazo e é eficaz. Apesar disso, a metformina é ainda pouco usada nos serviços de pré-natal no Brasil, mesmo no HC-UFMG. É recomendável que haja integração entre os serviços de assistência à gestante, com contato da rede básica a atualizações sobre metformina praticadas na rede especializada. A tendência dos países desenvolvidos é regulamentar tal fármaco de fácil utilização pela paciente, segurança na prescrição, na administração e no controle dos efeitos glicêmicos, além de melhor logística de transporte e armazenamento. Mostra-se urgente a realização de estudos clínicos brasileiros que embasem o uso amplo da metformina na gravidez. **Palavras-chave:** metformina, diabetes mellitus, gravidez de alto risco, cuidado pré-natal.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of diabetes in pregnancy increases worldwide. Glycemic uncontrol can trigger unfavorable maternal, fetal and neonatal outcomes. When the initial treatment with physical activity and hypocaloric diet fails, pharmacological measures are insulin and / or oral hypoglycemic agents. The use of insulin is widely diffused and accepted in the clinical setting. Oral hypoglycemic agents, such as metformin, used more timidly, show promising results in the scientific setting.

Objective: To understand and reflect on the use of metformin during pregnancy in the HC-UFMG high-risk prenatal service, comparing it to the literature. **Patients and**

methods: Follow-up of diabetic pregnant women at the HC-UFMG endocrinology clinic, who used metformin between December 2015 and June 2016. **Results and**

discussion: A total of seven patients had been indicated for the use of metformin during pregnancy. The findings followed a trend described in the literature. Most of the diabetic pregnant women arrive at HC-UFMG with metformin of previous use suspended by the service of origin. Patients in the study had insulin resistance prior to gestation and had already taken metformin. No patient presented side effects, following a trend described in the literature that, when present, and usually gastrointestinal, these effects disappear along the time of use. Professionals are often safer with the introduction of metformin after evidence of normal fetal morphology on ultrasound. The oral use of metformin is better received by the patient than the injectable application of insulin. The study's glycemic controls succeeded in bringing the patients to term or until another associated comorbidity determined the need for early delivery, such as pre-eclampsia. Weight gain during pregnancy was in most cases within the recommended range considering pre-gestational BMI. **Conclusion:** The literature states that metformin during pregnancy is safe for the mother-fetus binomial in the short term and is effective. Despite this, metformin is still rarely used in prenatal services in Brazil, even in HC-UFMG. It is recommended that there be integration between services of assistance to pregnant women, with contact of the basic network with updates on metformin practiced in the specialized network. The tendency of developed countries is to regulate such a patient-friendly drug, safely on prescription, administration and control of glycemic effects, as well as better transportation and storage logistics. It is urgent to carry out Brazilian clinical studies that support the widespread use of metformin in pregnancy.

Keywords: metformin; diabetes mellitus; pregnancy, high-risk; prenatal care.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AJOG	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>
AIG	Adequado para a Idade Gestacional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cefálica
CIA	<i>Central Intelligence Agency</i>
DM-2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPO	Dia Pós-operatório
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMUP	Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GIG	Grande para a Idade Gestacional
G Pv Pc A	Gestação / Parto vaginal / Parto cesariana / Aborto
HAC	Hipertensão arterial crônica
HC	Hospital das Clínicas
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
LAN	Líquido Amniótico Normal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFE	Peso Fetal Estimado
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RN	Recém-nascido
SOP	Síndrome de Ovários Policísticos
SUS	Sistema Único de Saúde
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	12
4. PACIENTES E MÉTODOS	13
5. RESULTADOS	16
5.1. Caso 1	17
5.2. Caso 2	20
5.3. Caso 3	22
5.4. Caso 4	24
5.5. Caso 5	26
5.6. Caso 6	27
5.7. Caso 7	29
5.8. Tabela comparativa	31
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	54
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

Os registros da incidência de diabetes durante a gestação aumentam em todo o mundo. A maior prevalência dos fatores de risco para tal desordem, como sobrepeso e idade materna avançada, e a escolha por pontos de corte mais sensíveis em testes de triagem e diagnóstico utilizados [1] são fatores determinantes para esse crescimento. O diabetes na gestação é uma das intercorrências mais frequentes do ciclo gravídico, com taxas que chegam a quase 18% segundo os critérios diagnósticos atuais [2]. Dentro dessa porcentagem, 10% correspondem ao diabetes prévio à gestação [2].

Se não tratado de forma adequada, o descontrole glicêmico pode desencadear desfechos maternos, fetais e neonatais desfavoráveis. Aumento da taxa de cesariana, parto pré-termo, rotura prematura de membranas, macrossomia fetal, morte súbita fetal, síndrome de angústia respiratória do recém-nascido (RN), icterícia e hipoglicemia neonatais são consequências do diabetes mal controlado [3].

Dentre os tratamentos disponíveis para controle da hiperglicemia durante a gestação, cita-se atividade física e dieta hipocalórica como medidas iniciais. Quando estas falham, devem ser adotadas as medidas farmacológicas da insulina e/ou dos hipoglicemiantes orais.

O uso da insulina é amplamente difundido e aceito no meio clínico. Do ponto de vista de segurança para o feto, tal medicamento corresponde à “ausência de risco fetal, demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos” [4]. Descrição extraída de classificação do FDA (*Food and Drug Administration*), órgão norte-americano que regulamenta o uso de medicamentos, respeitado e, muitas vezes, seguido pelas agências reguladoras de outros países. Os hipoglicemiantes orais, metformina e glibenclamida, a partir da demonstração de ausência de risco fetal, vêm sendo usados de forma mais tímida, mas com resultados promissores no meio científico. Diversos estudos têm demonstrado a segurança destas medicações para mãe e feto, abrindo espaço para novos estudos sobre a efetividade e os benefícios do uso destas drogas no controle dos níveis glicêmicos na gestação [5,6,7,8,9]. Dentre os efeitos do uso dos hipoglicemiantes orais na diabetes durante a gestação, a literatura aponta para a complementação do controle farmacológico, reduzindo a dosagem necessária de insulina para ajuste glicêmico. Muitas vezes, inclusive, tornando mais tardia na gestação a necessidade de início da medicação injetável ou até mesmo tornando seu uso desnecessário, a partir de uma adequada curva glicêmica [10,11,12].

O uso da metformina não é experimental durante a gestação, sendo, inclusive, opção do protocolo assistencial da Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

A insulina apresenta certas limitações em seu uso que devem ser consideradas. Tem custo elevado para o sistema de saúde, levando em conta a necessidade de internação para introdução e manejo das doses, devido ao risco de hipoglicemia aguda, com repercussões graves para o desenvolvimento do feto. A preocupação com o dispêndio financeiro na assistência à saúde, especialmente nos últimos anos, torna relevante a facilidade e segurança com relação a curva glicêmica na introdução da metformina, de uso oral. Outra limitação da insulina a ser considerada é o modo de uso injetável, que exige orientação específica e é dolorosa, o que pode muitas vezes comprometer a adesão ao tratamento. Vale ressaltar, ainda, outra limitação ao uso da insulina, que corresponde às exigências específicas de armazenamento e conservação em baixas temperaturas da medicação subcutânea. Isso não acontece com o comprimido da metformina, armazenado em ar ambiente. Tais fatos favorecem a consolidação da metformina na terapêutica durante a gravidez.

Buscando uma nova forma de apresentação da revisão bibliográfica, não há um capítulo assim intitulado. A mesma encontra-se exposta de forma diluída ao longo deste trabalho, especialmente na parte “Discussão”, momento em que há ampla especificação das literaturas nacional e internacional relacionadas ao tema.

2. JUSTIFICATIVA

O desejo de estudar a fundo sobre o uso da metformina na gestação surgiu durante estágio externo do último ano da residência médica em Ginecologia e Obstetrícia do HC-UFMG, realizado na Maternidade do Hospital Universitário ligado à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), em Portugal. Foi vivenciada a prática do uso rotineiro da metformina como primeira escolha no tratamento farmacológico do diabetes na gestação. Acompanhar de perto a boa adesão, o impacto positivo no controle glicêmico e a segurança do uso da referida droga durante o pré-natal, fez surgir o questionamento sobre as razões para o uso restrito do medicamento nos serviços brasileiros.

Outro aspecto relevante do interesse pelo conhecimento sobre a metformina na gestação consiste em experiência vivida no Afeganistão, durante atuação em organização humanitária que realizava assistência à saúde da gestante em Khost, província a leste do país. Vivenciou-se disseminada e aprofundada situação de precariedade, em que não se conseguia ter logística de transporte adequado da insulina – único medicamento aprovado no referido país para controle do diabetes durante a gestação – que necessita refrigeração contínua. Além disso, a maioria das residências da região não possuem acesso a energia elétrica e, portanto, não conseguem armazenar, mesmo em domicílio, a insulina. E, ainda, não existe no país uma rede de assistência à saúde estruturada a ponto de garantir manejo adequado de doses e aplicação da medicação injetável, num contexto de baixa escolaridade da população (cerca de 80% de analfabetismo entre as mulheres, segundo dados da *Central Intelligence Agency* (CIA), EUA, de 2015 [13]). A metformina, por sua vez, era medicação disponível no país, utilizada nas fases da vida que não a gravidez. Diante dos entraves à insulina naquele contexto e do fato de a metformina não ser liberada no país para uso durante a gestação, os serviços locais de assistência à gravidez sequer realizavam testes diagnósticos para diabetes gestacional, uma vez que não conseguiriam realizar terapia farmacológica. Após vivência deste contexto e dos desfechos desfavoráveis certamente ligados ao descontrole glicêmico, levados ao extremo, foi vislumbrada a possibilidade de melhora na atenção à saúde da gestante naquele país (e no Brasil, que também enfrenta algumas situações muito precárias) se a metformina – medicação oral e de armazenamento em temperatura ambiente – fosse consolidada para uso nesta fase da vida da mulher.

3. OBJETIVOS

Entender e refletir sobre o uso da metformina durante a gestação no serviço de Pré-Natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG, comparando os achados a referenciais da literatura científica.

Não se deve extrapolar o exercício de pesquisa em se refletir sobre o uso da metformina na gestação no referido serviço. Não apresenta poder estatístico para estabelecer uma evidência científica forte [14], por se tratar de casuística limitada, mas permite nortear a análise sobre uma abrangente revisão bibliográfica no tema.

4. PACIENTES E MÉTODOS

No HC-UFMG, a gestante que apresente alguma endocrinopatia, incluindo diabetes, mantém acompanhamento tanto no Pré-Natal de Alto Risco quanto são seguidas pela Endocrinologia, com consultas frequentes, chegando a ser semanais, caso seja necessário para rígido controle glicêmico.

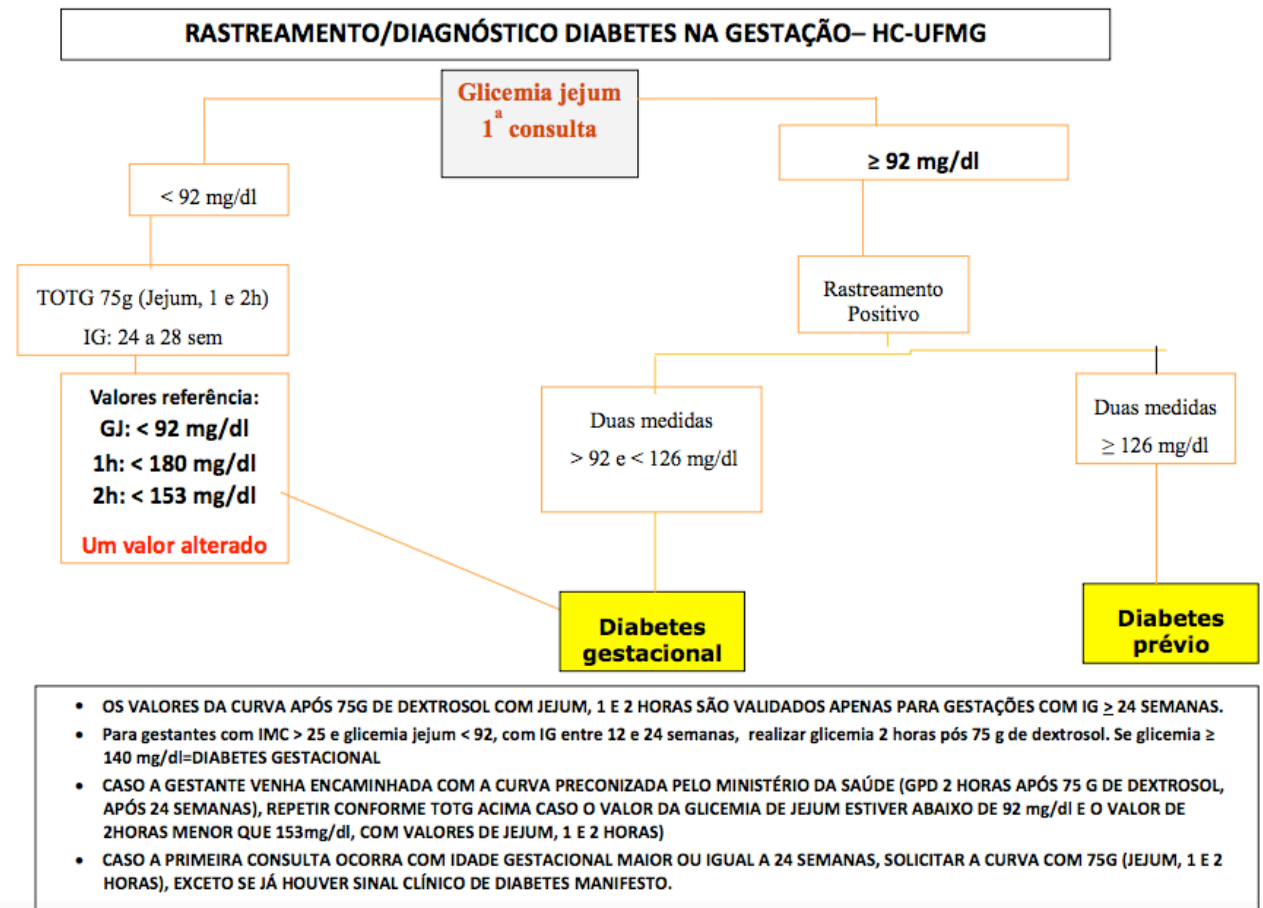
Neste estudo, acompanhou-se presencialmente, entre os meses de dezembro de 2015 e junho de 2016, os ambulatórios de Endocrinologia responsáveis pelo atendimento de todas as gestantes portadoras de diabetes na gestação, seja ela prévia ou de aparecimento ou diagnóstico durante a gravidez.

Diante da constante atualização em relação aos valores de cortes e métodos diagnósticos de diabetes na gestação, vale deixar claro quais eram os critérios adotados pelo serviço à época do estudo.

As pacientes que já chegam ao serviço com diagnóstico de diabetes prévio à gestação, o receberam seguindo recomendação da *American Diabetes Association* (ADA) de 2015 [15], que afirma que fora do ciclo gravídico puerperal, este diagnóstico é feito pela dosagem da glicemia sérica (em jejum ou após a ingestão de 75g de glicose) ou da hemoglobina glicada, como se segue:

- Glicemia de jejum > ou = 126mg/dL;
- Glicemia 2 horas após a ingestão de glicose (TTOG-teste de tolerância oral à glicose 75g) > ou = 200mg/dL;
- Glicemia aleatória em pacientes com sintomas de hiperglicemia > ou = 200mg/dL;
- Hemoglobina glicada > ou = 6,5%.

Considerando o diagnóstico durante a gravidez, segue fluxograma de rastreamento/diagnóstico extraído do protocolo clínico de assistência à gestante do HC-UFMG [16]:



Fluxograma 1: Rastreamento/diagnóstico de diabetes na gestação. Extraído sem modificações do protocolo de condutas da Maternidade do HC-UFMG de 2014 [16].

A ideia inicial do projeto de pesquisa configurava estudo clínico randomizado de utilização da metformina de forma ampla e aleatorizada, a fim de avaliar seus efeitos e comparar aos da insulina. Não se utilizaria a definição de insulina como primeira escolha e, sim, se elegeria a medicação de início do tratamento farmacológico de forma randomizada. A outra medicação poderia ser associada se isso fosse necessário para um bom controle glicêmico, desmembrando os grupos. No entanto, já existia protocolo estabelecido de seguimento das pacientes diabéticas no serviço e o desenho adotado no referido projeto alteraria o uso rotineiro das medicações insulina e metformina nas pacientes que fossem incluídas no estudo. Diante disso, a intervenção não foi aceita por todos os profissionais da coordenação da assistência direta às gestantes diabéticas no serviço e o projeto transformou-se em observacional. Passou a estudo descritivo, em que não se mudaria o habitual uso da metformina – indicações e manejo – pelos profissionais, adotando-se a postura de pesquisador-observador, a fim de entender o real uso da medicação durante a gestação neste serviço de

referência, refletindo sobre as nuances ligadas à sua escolha terapêutica e às restrições à sua ampla utilização.

Os profissionais da endocrinologia responsáveis por esse seguimento clínico foram acompanhados, especialmente em se tratando do controle glicêmico das pacientes. Participou-se dos processos decisórios acerca da indicação ou não do uso da metformina no período gestacional, a cada paciente diabética que era admitida e seguida pelo serviço. Aquelas que faziam uso da metformina eram acompanhadas de forma mais abrangente nesta pesquisa, coletando dados sobre o controle glicêmico diário e os desfechos gestacionais.

Durante todo o tempo de acompanhamento do serviço, um total de sete pacientes tiveram indicação do uso da metformina durante a gestação. O presente estudo propõe-se a dissecar os referidos casos: evolução, indicações, uso, adesão, efeitos adversos, contraindicação e efeito terapêutico da metformina no diabetes na gestação.

Obteve-se registro do consentimento das pacientes envolvidas, a partir de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido impresso, lido e assinado pelas pacientes, após explicação do mesmo. Declara-se não haver conflito de interesse neste trabalho.

5. RESULTADOS

A seguir serão descritos os casos atendidos no serviço de Endocrinologia do HC-UFMG que tiveram indicação do uso da metformina durante os sete meses de acompanhamento dos ambulatorios.

A apresentação detalhada dos casos, com características individuais das pacientes, gráficos com a curva glicêmica domiciliar, informações minuciosas sobre acompanhamento e desfechos busca ilustrar a revisão bibliográfica apresentada à frente. Tabela comparativa com as informações descritas das sete pacientes encontra-se logo após o último caso. Não se pretende mostrar evidências – nem mesmo tendências – estatísticas, uma vez que o tamanho amostral é limitado.

Discussão detalhada dos casos será feita à frente, de forma conjunta, à luz das literaturas nacional e internacional no que se refere à metformina no diabetes durante a gravidez.

5.1. CASO 1

CSC, 28 anos, branca, ensino superior completo, primigesta.

Apresentava índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional de 37,9.

Portadora de diabetes mellitus (DM) prévio, com diagnóstico seis anos antes da gestação, fazia uso de metformina como escolha terapêutica antes de engravidar.

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação, com idade gestacional (IG) 8 semanas, na unidade básica de saúde (UBS), quando foi suspensa metformina e introduzida insulina.

Primeira consulta no HC-UFG no 2º trimestre (IG 14 semanas), onde manteve o acompanhamento até o parto, sem retomar consultas na UBS. Metformina foi reintroduzida no 2º trimestre (IG 25/26 semanas), em 17 de fevereiro de 2016, após resultado normal da USG morfológica. Tal conduta do serviço será analisada à frente, em “Discussão”.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Funções tireoidiana e renal normais, perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 6,6%, frutossamina 2,98mmol/L, glicemia de jejum 163mg/dL;
- Ultrassonografia (USG) de avaliação da morfologia fetal de 2º trimestre normal.

Durante evolução do caso, feto mostrava-se com macrossomia simétrica desde o início do 3º trimestre, apesar de bom controle glicêmico (aventada possibilidade de etiologia constitucional: pai do feto apresentava estatura de 2,0 metros de altura). A curva glicêmica domiciliar da paciente segue registrada no gráfico 1.

As avaliações de 3º trimestre por USG seguem abaixo:

- USG de 31/32 semanas: peso fetal estimado (PFE) 2.337g – acima do percentil 90 (p90) por Hadlock [17], relação circunferência cefálica/circunferência abdominal (CC/CA) 1,07, líquido amniótico normal (LAN);
- USG de 33/34 semanas: PFE 3.072g – acima do p90, CC/CA 0,99, LAN;
- USG de 36/37 semanas: PFE 3.805g – acima do p90, CC/CA 1,01, LAN.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 3,6 kg.

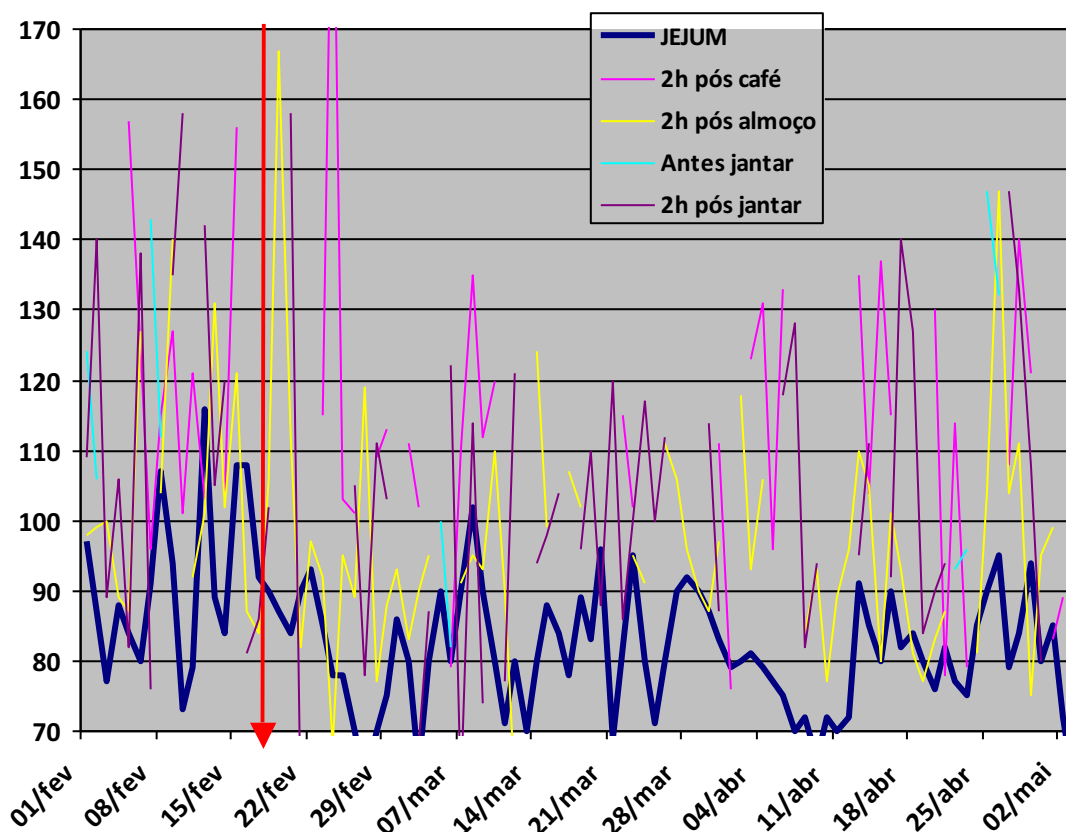


Gráfico 1: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente CSC.

Introdução da metformina em 17/fevereiro (marcação com seta vermelha). Final da curva próxima ao parto.

Com relação ao desfecho gestacional:

- Parto cesariana por falha de indução com IG 37 semanas e 4 dias (37+4). Indução indicada devido à macrosomia fetal. Veja “Discussão”.
- RN: peso de nascimento 4.380g (grande para a idade gestacional - GIG), Apgar 8/9 (1º e 5º minutos), apresentou hipoglicemia nas primeiras 24 horas de vida, com internação por cinco dias. Recebeu alta em boas condições.
- Alta da paciente no 3º DPO, seguindo rotina do hospital, sem complicações puerperais. Recebeu alta fazendo uso de metformina. Permaneceu no serviço acompanhando RN por dois dias.

Em consulta puerperal, no segundo mês pós-parto, no ambulatório de Endocrinologia, apresentou perda de 12,2Kg com relação ao peso do dia do parto. Foi mantida a metformina.

- Controle glicêmico oito semanas pós-parto: glicohemoglobina 5,4%, glicemia pós-prandial 103mg/dL, frutossamina 2,12mmol/L, glicemia de jejum 86mg/dL.

5.2. CASO 2

AFSFB, 23 anos, branca, ensino médio completo, primigesta.

IMC pré-gestacional de 30,0.

DM prévio, com diagnóstico quatro anos antes da gestação, fazia uso de metformina antes de engravidar.

Apresentava hipotireoidismo, em tratamento com Levotiroxina 50mcg uma vez ao dia e hipertensão arterial crônica (HAC), sem necessidade de uso de medicação anti-hipertensiva durante a gravidez.

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação (IG 11+0), na UBS, quando foi suspensa metformina e iniciada insulina.

Primeira consulta de pré-natal no HC-UFG com IG 31/32 semanas, já usando metformina, iniciada em internação para controle glicêmico no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), em 10 de março de 2016, com 30/31 semanas.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Função renal normal, perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 9,0%, não realizou frutossamina, glicemia de jejum 178mg/dL;
- USG morfológica de 2º trimestre normal.

A curva glicêmica domiciliar da paciente segue registrada no gráfico 2. Deve-se ressaltar o fato de que as medidas pós-prandiais desta paciente foram realizadas 1 hora após as refeições, o que será discutido à frente.

As avaliações de 3º trimestre por USG seguem abaixo:

- USG de 28/29 semanas: PFE 1.225g – p50, CC/CA 1,04, LAN;
- USG de 29/30 semanas: PFE 1.459g – p50-90, CC/CA 1,06, LAN;
- USG de 30/31 semanas: PFE 1.692g – p50-90, CC/CA 1,03, LAN;
- USG de 34/35 semanas: PFE 2.543g – p50-90, CC/CA 1,02, LAN.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 5,0 kg.

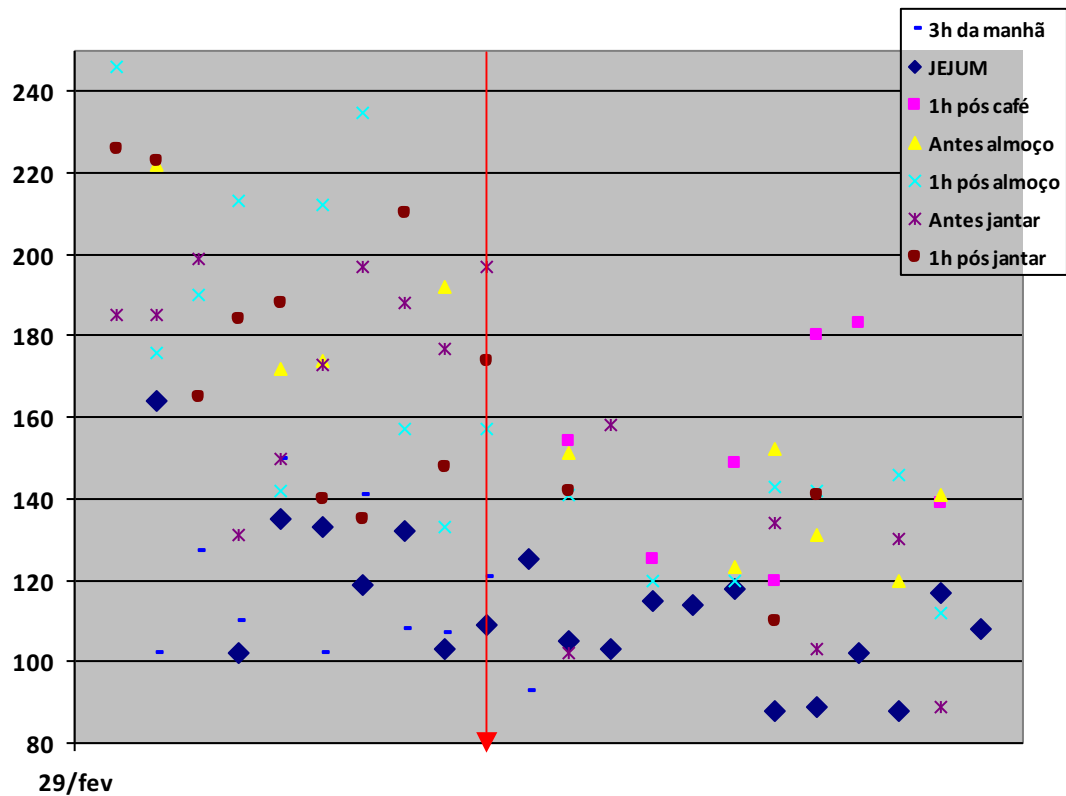


Gráfico 2: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente AFSFB. Introdução da metformina em 10/março (marcação com seta vermelha). Final da curva próxima ao parto.

Com relação ao desfecho gestacional:

- Parto vaginal a fórceps após indução, com IG 37+1. Indução indicada por sobreposição de pré-eclâmpsia ao quadro de base de hipertensão arterial crônica.

- RN: peso de nascimento 2.920g (adequado para a idade da gestação - AIG), Apgar 9/10, apresentou hipoglicemia nas primeiras 24 horas de vida e internação por 10 dias. Alta em boas condições clínicas.

- A paciente apresentou hipoglicemia nos primeiros dias pós-parto, resolvida após suspensão da insulina e da metformina, ficando sem qualquer medicação hipoglicemiante até a consulta de puerpério, que normalmente se realiza em 6 a 8 semanas pós-parto.

No entanto, a paciente não havia comparecido até seis meses pós-parto, e não foi encontrada em busca ativa por ligação telefônica.

5.3. CASO 3

RGSB, 40 anos, negra, ensino médio completo, G4Pv2A1 (G=gestações, Pv=partos vaginais, A=abortos).

IMC pré-gestacional de 37,8.

DM prévio com diagnóstico três anos antes da gestação, fazia uso de insulina e metformina antes de engravidar.

Iniciou o pré-natal no 2º trimestre de gravidez (IG 14+0), na UBS, quando foi suspensa metformina e mantida insulina.

Primeira consulta no HC-UFMG no 2º trimestre (IG 17+3). Manteve-se insulina e associou-se metformina no 2º trimestre (IG 25/26 semanas), em 29 de março de 2016, após resultado normal da USG morfológica.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Funções tireoidiana e renal normais, perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 7,1%, não realizou frutossamina, glicemia de jejum de 113mg/dL.
- USG morfológica de 2º trimestre normal.

A curva glicêmica domiciliar da paciente segue registrada no gráfico 3. É importante ressaltar que os dias em que não há registro das glicemias capilares correspondem a não realização da medida da mesma devido à falta dos insumos na rede do sistema único de saúde (SUS) pública de Belo Horizonte.

As avaliações de 3º trimestre por USG seguem abaixo:

- USG de 27/28 semanas: PFE 1.029g – p 50, CC/CA 1,15, LAN;
- USG de 30/31 semanas: PFE 1.437g – p10-50, CC/CA 1,07, LAN.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 6,0 kg.

Com relação ao desfecho gestacional:

- Parto cesariana com IG 33+3 por complicação por pré-eclâmpsia grave.
- RN: peso de nascimento 1.385g (AIG), Apgar 8/9, hipoglicemia nas primeiras 24h de vida, permaneceu na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal por icterícia grave,

com necessidade de exsanguineotransfusão, o que levou a uma internação hospitalar total de 7 dias.

- A paciente foi orientada a manter insulina (com redução importante da dose a 1/3 da utilizada ao final da gestação) e metformina no pós-parto.

Exames dois meses pós-parto: glicohemoglobina 6,3%, frutossamina de 2,72mmol/L.

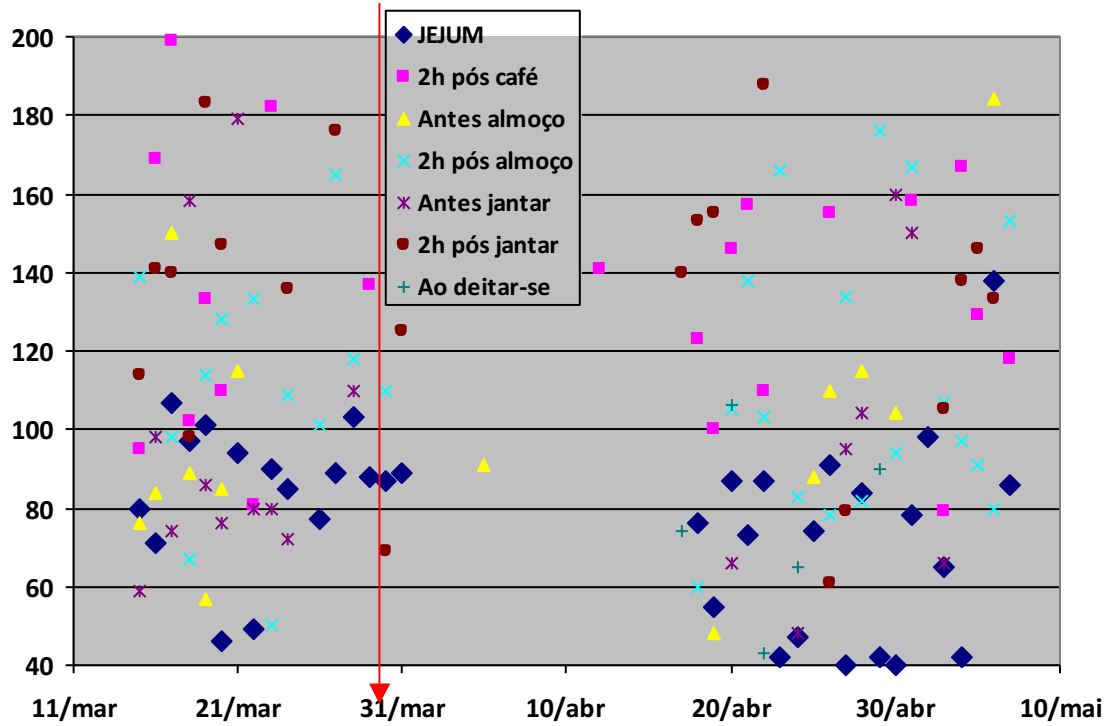


Gráfico 3: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente RGSB. Introdução da metformina em 29/março (marcação com seta vermelha). Final da curva próxima ao parto.

5.4. CASO 4

MAJ, 31 anos, negra, ensino médio completo, G2Pc1A0 (Pc=parto cesariana).

IMC pré-gestacional de 28,6.

Não tinha diagnóstico de DM prévio, mas usava metformina há 2 anos com o objetivo de melhora da resistência à insulina ligada à síndrome de ovários policísticos (SOP).

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação (IG 7+1) na rede privada de assistência. Foi mantida metformina com o objetivo pré gestacional.

Primeira consulta no HC-UFMG no 2º trimestre (IG 15+0). Manteve-se metformina.

Teve diagnóstico de diabetes gestacional no teste de tolerância oral à glicose (TTOG-75g) realizado com IG 24/25 semanas, com resultado jejum=89mg/dL / **1h = 203** / 2h = 164 (vide rotina de rastreamento/diagnóstico de diabetes no serviço e valores de referência no fluxograma 1, já apresentado).

Associou-se insulina no final do 3º trimestre (IG 35+0) para melhora do controle glicêmico.

Incorreu com necessidade de internação por descontrole glicêmico com IG 37+0.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Funções tireoidiana e renal normais, perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 5,4%, frutossamina 2,48mmol/L, glicemia de jejum 75mg/dL;
- USG morfológica de 2º trimestre normal.

A curva glicêmica domiciliar da paciente segue registrada no gráfico 4. Vale ressaltar que a partir de determinado período do acompanhamento pré-natal, optou-se por aferir a glicemia capilar 1h após as refeições e não mais 2h, uma vez que o controle se mostrava adequado na curva habitual, mas a paciente mostrava sinais de descontrole: macrossomia fetal e ganho de peso materno exagerado. Análise mais aprofundada será realizada a frente. E, como no caso anterior, os dias em que não há registro das glicemias capilares correspondem a não realização da medida da mesma devido à falta dos insumos na rede SUS de Belo Horizonte.

As avaliações de 3º trimestre por USG seguem abaixo:

- USG de 27 semanas: PFE 1.180g – p 50-90, CC/CA 1,08, LAN;
- USG de 34 semanas: PFE 2.700g – p90, CC/CA 0,91, LAN.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 18,6 kg.

Com relação ao desfecho gestacional:

- Parto cesariana com IG 38+0, indicada por dificuldade de controle glicêmico àquela internação citada com 37 semanas, oscilando hiper e hipoglicemia (não adaptação à dieta do hospital? doses muito altas de insulina?).
- RN: peso de nascimento 3.800g (GIG), Apgar 8/8, apresentou hipoglicemia nas primeiras 24h de vida, internação por 2 dias, alta com a mãe;
- Paciente não apresentou intercorrências no puerpério imediato, recebendo alta com ambas as medicações hipoglicemiantes suspensas e bom controle glicêmico.

Não retornou ao serviço para consulta puerperal. Não encontrada em busca ativa por telefone.

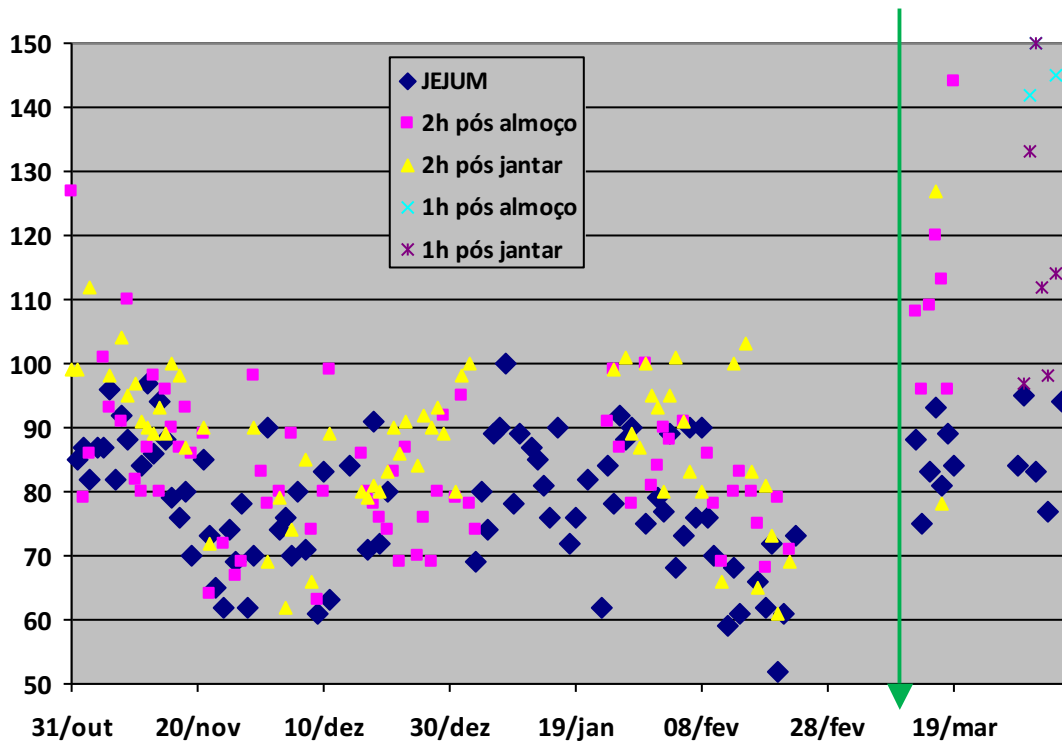


Gráfico 4: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente MAJ. Introdução da metformina pré-gestacional, com manutenção do seu uso durante todo o período analisado. A marcação com seta verde separa o período de controle 2h após refeição do período em que se realizaram as medidas 1h após.

5.5. CASO 5

SMS, 34 anos, negra, ensino fundamental incompleto, G5Pc1v1A2.

IMC pré-gestacional ignorado pela paciente.

Diagnóstico de DM prévio, fazia uso de metformina há 5 anos. Portadora de hepatite C crônica, com alteração de enzimas hepáticas em valores estáveis por longo período, sem necessidade de uso de medicação. Apresentava ainda etilismo crônico e diagnóstico de transtorno bipolar com psicose, com uso prévio de ácido valpróico e risperidona, ambos suspensos no início da gestação, sendo iniciados lítio e quetiapina.

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação (IG 9+4), no HC-UFMG, encaminhada pelo serviço de Psiquiatria do mesmo serviço, onde paciente fazia acompanhamento frequente. Iniciou-se insulina e suspendeu-se metformina com IG 15/16 semanas, devido à piora da função hepática, a partir de solicitação da equipe de infectologia que acompanhava a paciente. Não há, portanto, curva glicêmica, evolução ou desfecho a ser apresentado com relação à metformina que enriqueça este estudo. Este caso não está na tabela comparativa da próxima sessão. Mas uma reflexão acerca da opção desta droga nos casos de transtornos psiquiátricos será realizada a frente. E configura, ainda, mais um caso em que a paciente fez uso de metformina durante o período de concepção e todo o 1º trimestre e não foi identificada malformação fetal à USG morfológica de 2º trimestre.

5.6. CASO 6

EPS, 29 anos, negra, ensino fundamental completo, G2Pc1A0.

IMC pré-gestacional de 42,3.

Diagnóstico de DM prévio há 2 anos, fazia uso de metformina antes de engravidar. Apresentava, ainda, hipertensão arterial crônica, fazendo uso de metildopa desde o início do pré-natal.

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação (IG 8+4), na UBS, quando foi suspensa metformina e iniciada insulina.

Primeira consulta no HC-UFMG no 2º trimestre (IG 14/15 semanas). Mantida insulina. Reintroduziu-se metformina no 2º trimestre (IG 20/21 semanas), em 16 de fevereiro de 2016, após resultado da USG morfológica normal.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Funções tireoidiana e renal normais e perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 7,0%, fruttosamina 2,43mmol/L, glicemia de jejum 144mg/dL;
- USG morfológica de 2º trimestre normal.

A curva glicêmica domiciliar da paciente segue registrada no gráfico 6.

As avaliações de 3º trimestre por USG seguem abaixo:

- USG de 27/8 semanas: PFE 1.232g – p90, CC/CA 1,02, LAN;
- USG de 34/35 semanas: PFE 2.641g – p50-90, CC/CA 1,01, LAN.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 13kg.

Com relação ao desfecho gestacional:

- Parto cesariana com IG 35+5 indicada por suspeita de insuficiência placentária, devido a hipoglicemias súbitas não explicadas, não associadas a aumento de doses ou a alterações alimentares importantes.

- RN: peso de nascimento 3.300g (GIG), Apgar 8/9, encaminhado à UTI neonatal por desconforto respiratório, onde permaneceu por 3 dias, apresentou hipoglicemia nas primeiras 24h de vida. Alta hospitalar com 5 dias pós-parto.

- Paciente teve alta hospitalar no 3º DPO, sem intercorrências.

Paciente não retornou ao serviço para consulta puerperal. Não foi encontrada em busca ativa por contato telefônico.

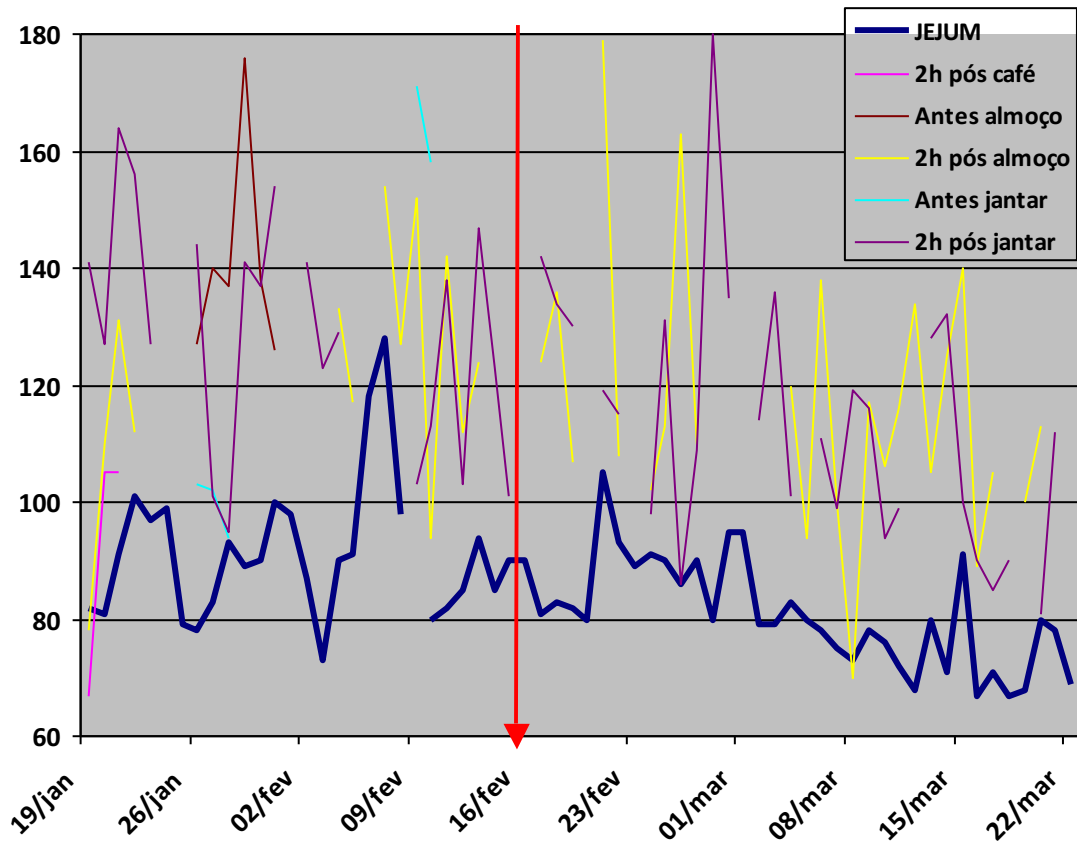


Gráfico 6: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente EPS. Introdução da metformina em 16/fevereiro (marcação com seta vermelha). Final da curva próxima ao parto.

5.7. CASO 7

KMF, 32 anos, negra, ensino médio completo, G2P0A1.

IMC pré-gestacional de 27,1.

Diagnóstico de DM prévio há 1 ano, fazia uso de metformina desde então.

Tratava-se de gestação gemelar dicoriônica diamniótica (di/di).

Iniciou o pré-natal no 1º trimestre de gestação (IG 9+3), no HC-UFMG. Foi mantida metformina, seguindo protocolo do serviço de não a suspender em pacientes que engravidam fazendo uso da medicação.

O ganho de peso ao longo da gestação foi de 4kg.

Com relação aos exames de rotina do acompanhamento pré-natal:

- Funções tireoidiana e renal normais e perfil lipídico sem alterações;
- Controle glicêmico de 1º trimestre: glicohemoglobina 6,1%, não realizou dosagem de frutossamina, glicemia de jejum 143mg/dL.

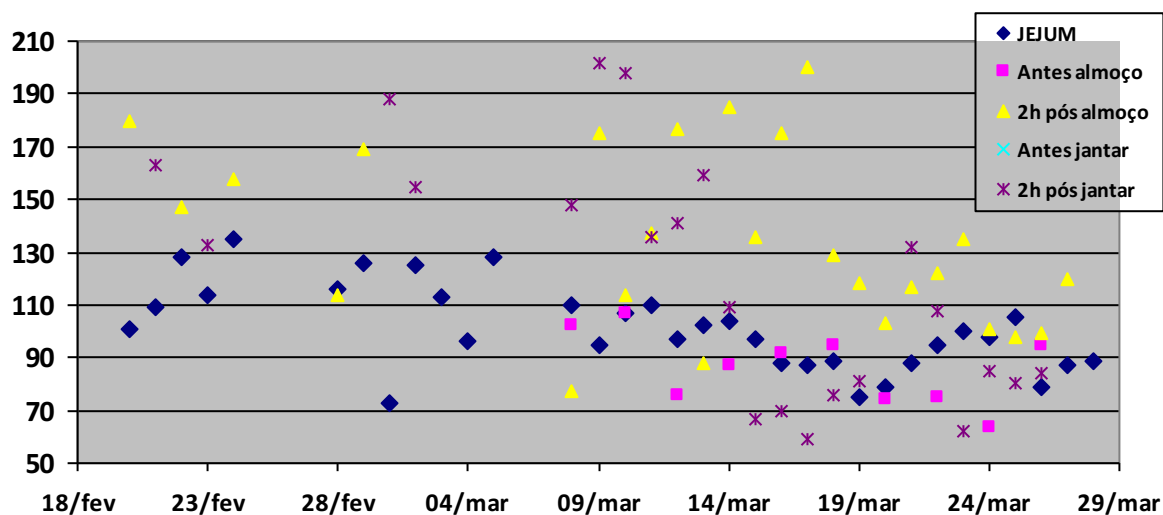


Gráfico 7: controle diário da glicemia capilar conforme horário – paciente KMF. Introdução da metformina pré-gestacional, com seu uso durante todo o período analisado.

A paciente deixou de ser acompanhada em todas as consultas a partir da metade da gestação, devido ao fim do período do estudo. Mas, em busca ativa posterior, identificou-se os seguintes dados do desfecho:

- Parto cesariana com IG 34+2 indicada por pré-eclâmpsia grave, em contexto de bom controle glicêmico apenas com metformina – informações extraídas do prontuário.
- RNs: pesos de nascimento 1.300g (AIG) e 1.100g (AIG). Não foi possível obter demais informações.

5.8. TABELA COMPARATIVA DOS CASOS (sem o caso 5)

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 6	CASO 7
Idade	28	23	40	31	29	32
Cor	Branca	Branca	Negra	Negra	Negra	Negra
Escola- ridade	Superior completo	Médio completo	Médio completo	Médio completo	Funda- mental completo	Médio completo
Paridade	Primigesta	Primigesta	G4Pv2A1	G2Pc1	G2Pc1	G2P0A1
IMC prévio	37,9	30,0	37,8	28,6	42,3	27,1
Gestação	Única	Única	Única	Única	Única	Gemelar di/di
IG e serviço no início do pré-natal	8+0 UBS	11+0 UBS	14+0 UBS	7+1 Rede privada	8+4 UBS	9+3 HC-UFMG
IG de entrada no HC-UFMG	14+0	32/33	17+3	15+0	14/15	9+3
DM prévio	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Outras doenças prévias	Não	Hipo- tireoidismo HAC	Não	SOP	HAC	Não
Controle glicêmico 1º trimestre	glicoHb 6,6% Frut 2,98 mmol/L GJ 163 mg/dL	glicoHb 9,0% GJ 178	glicoHb 7,1% GJ 113	glicoHb 5,4% Frut 2,48 GJ 75	glicoHb 7,0% Frut 2,43 GJ 144	glicoHb 6,1% GJ 143
Uso de metformina prévio à gestação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

<i>continuação</i>	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 6	CASO 7
IG (re) introdução metformina	25/26	31/32	25/26	Não suspendeu	20/21	Não suspendeu
Metformina durante concepção	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
USG morfológica	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Efeitos colaterais	Não	Não	Não	Não	Não	Não
IG de início da insulina	8+0	11+0	prévio	3º trimestre	8+4	Não usou
Ganho de peso	3,6 Kg	5,0 Kg	6,0 Kg	18,6 Kg	13 Kg	4 Kg
Complicação materna na gestação	Não	Pré-eclâmpsia sobreposta	Pré-eclâmpsia grave	Não	Suspeita de insuficiência placentária	Pré-eclâmpsia grave
IG no parto	37+4	37+1	33+3	38+0	35+5	34+2
Tipo de parto	Cesariana	Parto vaginal fórceps	Cesariana	Cesariana	Cesariana	Cesariana
Sobre o RN	4.380g (GIG) Apgar 8/9 Hipo-glicemia	2.920g (AIG) Apgar 9/10 Hipo-glicemia	1.385g (AIG) Apgar 8/9 Hipo-glicemia UTI-neo por desconforto respiratório	3.800g (GIG) Apgar 8/8 Hipo-glicemia	3.300g (GIG) Apgar 8/9 Hipo-glicemia UTI-neo por desconforto respiratório	1.300g (AIG) 1.100g (AIG)

<i>continuação</i>	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 6	CASO 7
Consulta puerperal	glicoHb 5,4% GJ 86 mg/dL	Não	glicoHb 6,3% Frut 2,72 mmol/L	Não	Não	Não

6. DISCUSSÃO

Segundo informação do próprio serviço, nos ambulatórios de Endocrinologia, são atendidas anualmente uma média de 240 gestantes diabéticas. Isso significa cerca de 140 novas pacientes que passaram pelos ambulatórios, considerando sete meses acompanhados. Na literatura, têm-se que cerca de 40% a 70% das pacientes com diabetes na gestação atingem um bom controle apenas com medidas não farmacológicas: dieta e atividade física [18]. Considerando esses dados, tem-se que entre 40 a 80 gestantes diabéticas tiveram indicação do uso de medicação no serviço no período acompanhado. Dessas, apenas sete tiveram indicação do uso de metformina, mesmo que como adjuvante à insulina.

Fazendo um paralelo do limitado número de casos apresentados neste estudo com a consistente experiência do serviço na assistência às pacientes diabéticas durante a gestação, cita-se um estudo publicado em 2010. Nogueira *et al* [19] avaliaram, no próprio Serviço de Endocrinologia e Setor de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG, a presença de fatores de risco, tipo e resposta ao tratamento, incidência de complicações maternas, fetais e perinatais, além de persistência do diabetes pós-parto. Foram acompanhadas 66 portadoras de diabetes na gestação por um período de dois anos. Os resultados demonstraram que a história familiar de diabetes foi positiva em 65% dos casos. Destaca-se o fato de que apenas 30% das pacientes apresentaram IMC pré concepcional normal (entre 18 e 25). Em contrapartida, 35% apresentaram sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) e outros 35% encontraram-se distribuídas entre diversos graus de obesidade. Quanto ao IMC ao término da gestação, 35% das gestantes encontravam-se em obesidade grau I (entre 30 e 34,9) e 13% em obesidade grau III (IMC acima de 40). Os sintomas sugestivos de diabetes ocorreram em 45,5% das pacientes. O diagnóstico de diabetes foi estabelecido por glicemias de jejum alteradas em 45% do grupo e a insulino terapia foi necessária em 53%. As complicações maternas ocorreram em 42% das gestantes, principalmente pré-eclâmpsia e infecção do trato urinário. As complicações fetais ocorreram em 46% dos casos, principalmente macrosomia e polidrâmnio. A morbidade perinatal foi elevada e acometeu 62% dos recém-nascidos, sendo hipoglicemia neonatal a complicação mais frequente. A taxa de diabetes pós-parto foi de 18%. Destaca-se também alta porcentagem de pacientes (37%) que não retornaram ao serviço de endocrinologia após o parto para confirmação da persistência ou não do DM. Cesariana e parto vaginal tiveram praticamente a mesma

prevalência, com 51,5 e 48,5%, respectivamente. Ocorreram quatro mortes súbitas intraútero, o que corresponde a 6% das pacientes analisadas.

Os achados descritos em cada um dos casos do presente estudo seguiram tendência descrita na literatura científica.

→ A maioria das diabéticas chegam ao pré-natal do HC-UFMG com metformina de uso prévio suspensa pelo serviço de origem.

O uso de metformina durante a gravidez ainda é controverso, especialmente no Brasil, apesar do número crescente de relatos sobre a segurança e a efetividade da referida droga, tanto na literatura internacional, quanto em estudos brasileiros.

Percebe-se, de forma clara, a necessidade de integrar os diferentes níveis de assistência à gestante: rede básica de saúde e atenção especializada (HC-UFMG). Já é estabelecido no protocolo do HC-UFMG, por exemplo, não suspender metformina na paciente diabética que engravidar. No entanto, viu-se que muitas das pacientes que já eram diabéticas e já faziam uso de metformina, quando chegam ao serviço de alto risco, tiveram a medicação suspensa por profissional da unidade básica de saúde e informação não atualizada referente a metformina repassada à gestante. Interessante seria capacitar os profissionais ligados às referências ou ao menos garantir que essas pacientes tivessem ainda atendimento na rede básica, concomitante ao acompanhamento no HC-UFMG, permitindo um fluxo de informações e mesmo de relatórios entre os diferentes níveis de assistência à saúde, via paciente e cartão de pré-natal.

A insulina apresenta certas limitações em seu uso que devem ser consideradas. Tem custo elevado para o sistema de saúde, levando em conta a necessidade de internação para introdução e manejo das doses, devido ao risco de hipoglicemia aguda, com repercussões graves para o desenvolvimento do feto. A preocupação com o dispêndio financeiro na assistência à saúde, especialmente nos últimos anos, torna relevante a facilidade e segurança com relação a curva glicêmica na introdução da metformina, de uso oral. Outra limitação da insulina a ser considerada é o modo de uso injetável, que exige orientação específica e é dolorosa, o que pode muitas vezes comprometer a adesão ao tratamento. Vale ressaltar, ainda, outra limitação ao uso da insulina, que corresponde às exigências específicas de armazenamento e conservação

em baixas temperaturas da medicação subcutânea. Isso não acontece com o comprimido da metformina, armazenado em ar ambiente. Tais fatos favorecem a consolidação da metformina na terapêutica durante a gravidez.

No entanto, há entraves a este avanço. O primeiro fator que merece destaque é a posição da agência brasileira reguladora dos medicamentos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). No Brasil, ao se buscar a bula dos medicamentos que contenham metformina, de diversos laboratórios, lê-se: “Durante a gravidez, o diabetes deve ser tratado com insulina. Informe o médico em caso de gravidez, suspeita de gravidez ou ainda se planeja ficar grávida, para que ele possa alterar o seu tratamento. *Nome_comercial*® não é recomendado durante a amamentação. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

O FDA, órgão regulador de medicamentos nos EUA, categoriza a metformina como classe B na gestação, o que significa “ausência de evidência de riscos pelos estudos” [20]. No entanto, apesar de não ser classificado como categoria A, como o é a insulina, que significaria “estudos controlados em humanos não mostram risco”, pesquisas recentes sugerem que este agente oral isoladamente ou em conjunto com insulina pode ser seguro para o tratamento da diabetes gestacional [21].

O boletim do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) de 2013 [22], por sua vez, afirma categoricamente que a metformina pode ser usada para tratar o diabetes gestacional quando a terapia não farmacológica não for eficaz em manter o controle glicêmico. O que abre espaço para indicação da metformina não só como adjuvante à insulina – como ocorre na prática nos serviços brasileiros e, inclusive, no HC-UFMG – mas também como opção terapêutica como primeira escolha. A partir daí, avaliar a necessidade de associação de insulina de acordo com o sucesso no controle glicêmico.

→ A admissão no alto risco é normalmente tardia, em 2º ou 3º trimestres, quando a metformina isolada já apresenta limitações ao seu uso pela necessidade de redução imediata do padrão glicêmico.

Outro fator que pode ser limitante ao uso da metformina como primeira escolha no tratamento do diabetes na gestação no nosso meio corresponde às características

farmacocinéticas e farmacodinâmicas da droga em questão [23], ao se deparar com a realidade da assistência pré-natal no serviço público de saúde brasileiro. O início de ação da metformina necessita de alguns dias, tendo efeito máximo atingido a partir de duas semanas do início do uso [24]. As pacientes normalmente apresentam baixo grau de escolaridade, demoram a ter acesso ao atendimento pré-natal, iniciando tardiamente o acompanhamento, postergando um possível diagnóstico de diabetes gestacional. Isto reduz o tempo de ação disponível para o tratamento farmacológico.

Em estudo publicado em 2010, por Nogueira *et al* [19], realizado no próprio Serviço de Endocrinologia e Setor de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG, viu-se que 55% das pacientes iniciaram seu acompanhamento no serviço de endocrinologia somente ao final da gestação, durante o terceiro trimestre. Somente 1,5% das gestantes iniciaram seu controle endócrino metabólico durante o primeiro trimestre.

Nesse cenário, existe a necessidade de controle imediato da glicemia a fim de se evitar desfechos desfavoráveis súbitos. Tais resultados são comuns no último trimestre da gestação complicada pelo DM descontrolado, em que o risco de morte súbita intrauterina é 2-3 vezes maior que naquelas gestações sem distúrbios glicêmicos [25]. Isso é consequência do ambiente de hipoxemia e acidose em que se encontra o feto [26]. Desse modo, a insulina configura opção de tratamento que supre o imediatismo buscado, ficando a metformina com espaço reduzido de ação nesses casos.

→ As pacientes que tiveram prescrita metformina no HC-UFMG tinham relato de resistência à insulina prévio à gestação, como DM-2 ou SOP, e tinham sobrepeso ou obesidade.

Para enriquecimento da discussão sobre o impacto da metformina em pacientes obesas, em 2016, Syngelaki *et al.* [27] publicaram estudo comparando metformina e placebo em pacientes obesas sem diabetes mellitus. Concluíram que a administração pré-natal de metformina reduz o ganho de peso materno, mas não o peso de nascimento do concepto. No referido estudo duplo cego, pacientes com IMC acima de 35 foram aleatoriamente eleitas para receber metformina, a uma dose de 3,0g por dia, ou placebo (cerca de 200 mulheres em cada grupo) a partir de 12 a 18 semanas de gestação até o parto. O desfecho primário avaliado foi a redução no peso ao nascer,

em que não foram vistas diferenças significativas entre os dois grupos. Os desfechos secundários incluíram ganho de peso materno gestacional, a incidência de diabetes gestacional e de pré-eclâmpsia, bem como a incidência de resultados neonatais adversos. O ganho de peso materno gestacional médio foi mais baixo no grupo tratado com metformina do que no grupo com placebo (4,6kg [intervalo interquartil 1,3-7,2] versus 6,3kg [intervalo interquartil 2,9-9,2], $P < 0,001$), assim como a incidência de pré-eclâmpsia (3,0% vs. 11,3%; OR 0,24; IC 95%, 0,10-0,61; $P = 0,001$). A incidência de efeitos colaterais foi maior no grupo tratado com metformina do que no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de diabetes gestacional, neonatos grandes para a idade gestacional ou resultados neonatais adversos.

Interessante é, ainda, ressaltar que os filhos de mães obesas têm um maior risco de morte fetal e morte intrauterina quando comparados a filhos de mães não obesas [28,29,30,31,32].

Ehrenberg *et al.* [29] relataram em 2002 que o IMC pré-gestacional eleva o risco de morte fetal tardia, morte neonatal e morte intrauterina.

Kristensen *et al.* [30], em 2005, concluíram que mulheres obesas tiveram risco duas vezes maior de morte fetal acima de 28 semanas e morte neonatal comparada a mulheres com peso normal. Nenhuma morte de filhos de mães obesas ou com sobrepeso foi causada por desordens maternas, como diabetes mellitus e desordens hipertensivas. A maioria das mortes acima de 28 semanas foi causada por mortes intrauterinas inexplicadas e disfunção fetoplacentária e não foi observada nenhuma tendência para causa da morte neonatal.

Andreasen *et al.* [31], na Escandinávia, em 2004, relataram que o risco de morte intrauterina repentina inexplicada aumenta com sobrepeso e obesidade. Isso acontece tanto em mulheres primíparas quanto em múltíparas, comparando com mulheres com IMC menor do que 25 kg/m². E a morte fetal tardia (natimorto com 28 semanas de idade gestacional) aumenta somente entre mulheres obesas primíparas.

Atalah *et al.* [33], em 2004, no Chile, observaram que a mortalidade fetal tardia é um risco associado à obesidade com incidência de 2,9%, mas, dependendo de outros fatores, como tabagismo, idade gestacional, paridade e idade materna.

Em um dos casos apresentados no presente estudo, a paciente fazia uso de metformina devido a diagnóstico de síndrome de ovários policísticos e precisou submeter-se a indução da ovulação para engravidar. A metformina é recomendada

pelo boletim de 2009 da ACOG [34] como opção no tratamento da resistência à insulina associada à SOP. Cita-se, ainda, que a sua utilização pode também restaurar a ovulação espontânea. Embora estudada para uso em mulheres com ciclos anovulatórios pela SOP, não há provas de que a metformina melhore as taxas de nascidos vivos ou diminua complicações na gravidez. Dessa forma, o uso rotineiro para tratar a infertilidade relacionada com a SOP não é recomendada [34, 35].

→ A metformina é segura para a mãe. E, apesar de comprovadamente segura para o feto na vida intrauterina e para o bebê até dois anos de idade, os profissionais sentem-se muitas vezes mais seguros com a introdução da metformina após comprovação de morfologia fetal normal ao ultrassom de 2º trimestre. Tal recomendação não está descrita formalmente no protocolo de condutas do serviço.

O uso da metformina não é experimental durante a gestação. É opção do protocolo assistencial da Maternidade do HC-UFMG [16], que prevê dentro de “orientação pré-concepcional”, a “suspensão de antidiabéticos orais, exceto metformina, e substituição por insulina, caso seja necessário”. Com relação ao tratamento da diabetes durante a gestação, o mesmo protocolo cita: “Em nosso serviço utilizamos, quando necessário, a metformina (classificada como B pelo FDA)”. Nos termos do referido material: “Contraindicações à metformina: DM tipo 1, insuficiência renal, acidose metabólica, aguda ou crônica, infecções, insuficiência cardíaca, respiratória ou hepática, uso abusivo de álcool. Sempre manter o uso da metformina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. A metformina está indicada em gestantes com diabetes gestacional ou diabetes tipo 2 quando houver forte evidência de resistência insulínica: acantose nigricans intensa, uso de doses muito altas de insulina (> 1U/Kg), história prévia compatível com síndrome dos ovários policísticos. Preferencialmente, interromper o uso 48 horas antes do parto, ou a partir das 37/38 semanas de gestação. No pós-parto, reintroduzir a metformina caso não haja contraindicações maternas e, durante lactação, observar condições do recém-nascido, já que a metformina é excretada pelo leite”.

Levando em conta a preocupação com a segurança do feto no uso da metformina, investigou-se e provou-se que esta droga atravessa a barreira placentária. Hague *et al.* [36] mensuraram a concentração sérica de metformina em sete mulheres usando o

fármaco em uma dose diária de 2g e em 23 bebês cujas mães usaram metformina na gestação. A concentração média de metformina foi de 1.05 %g/ml (0.06 –2.93) no sangue materno e 0.63 %g/ml (0.08 –2.55) em amostras de sangue de cordão. Tal estudo sugeriu que quantidade significativa de metformina atravessa a barreira placentária, atingindo concentração plasmática fetal de metade da materna.

Os argumentos para a restrição ao uso da metformina durante a gestação baseiam-se neste fato, portanto: a substância atravessa a barreira placentária. Em outro estudo, publicado em 2005, por exemplo, Vanky et al [37] encontraram níveis da droga na artéria do cordão umbilical duas vezes maior que aqueles das veias maternas. Não se sabe ao certo se a exposição fetal a um agente de sensibilização à insulina, tal como a metformina, é benéfico ou prejudicial e, portanto, propaga-se que é preciso tomar cuidado com sua utilização durante a gravidez. Um estudo que realizou seguimento por dois anos da prole de mães que usaram metformina no diabetes gestacional (estudo *Metformin in gestation* – MIG) não demonstrou diferença alguma nos resultados do desenvolvimento neurológico [38], gorduras totais ou adiposidade central entre filhos expostos a metformina e não expostos, mas havia um aumento na deposição de gordura subcutânea [39]. Se isso representa a distribuição de gordura de forma mais saudável na prole exposta, precisa ser melhor avaliado [40,41]. Pelo fato de filhos de mães diabéticas poderem não manifestar a obesidade até a idade de cinco a sete anos [42], são necessários estudos de longo prazo de seguimento dessas crianças. Até que tais estudos demonstrem a segurança a longo prazo, as pacientes que recebem prescrição de metformina devem ser informadas das incertezas sobre os efeitos da passagem transplacentária.

O uso da metformina vem sendo difundido em vários países do mundo: durante a gestação, no controle glicêmico do diabetes; no tratamento da resistência periférica à insulina na síndrome de ovários policísticos pré-gestacional, culminando com gestações em uso do fármaco e exposição fetal à substância. Efeitos teratogênicos nunca foram descritos.

Em 2014, foi publicada revisão sistemática e metanálise sobre exposição à metformina no primeiro trimestre e risco de malformação fetal. Cassina *et al* [43] analisaram todos os estudos prospectivos e retrospectivos sobre mulheres tratadas com metformina pelo menos durante o primeiro trimestre da gravidez e estimaram a taxa geral de defeitos congênitos. Metanálise de nove estudos controlados em mulheres afetadas por SOP detectou que a taxa de defeitos congênitos no grupo exposto à metformina não foi estatisticamente diferente em comparação com o grupo controle com a mesma

condição médica (0,6% na amostra de 517 mulheres que interromperam a terapia antes da concepção ou logo quando da confirmação da gravidez vs. 0,5 % na amostra de 634 mulheres que foram tratadas com metformina durante o primeiro trimestre da gestação). Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos. Quanto ao DM tipo 2, os autores não identificaram um número suficiente de estudos com exposição à metformina durante o primeiro trimestre para que fosse realizada esta metanálise.

Seguindo a tendência da investigação do uso de hipoglicemiantes orais na gestação, nesta mesma Faculdade de Medicina da UFMG, Meira [9] realizou uma revisão sistemática com metanálise que avaliou um total de 1819 mulheres grávidas com diagnóstico de diabetes mellitus gestacional participantes dos 9 estudos incluídos. Destas, 621 foram tratadas com metformina, 454 com gliburida e 744 com insulina. Os estudos eram do tipo ensaio clínico controlado randomizado que comparam regimes farmacológicos para tratamento de pacientes com diabetes gestacional incluindo: antidiabético oral (gliburida e metformina) e insulina em qualquer dose. Não foram encontradas evidências de aumento de desfechos adversos maternos e neonatais com o uso de gliburida e metformina comparados com insulina.

Em 2013, Carlsen *et al.* [7] publicaram uma coorte em que foi avaliado o ganho de peso, durante o primeiro ano de vida, do bebê exposto a metformina na gestação. Dentre os resultados, viu-se que as mulheres randomizadas para o uso da metformina ganharam menos peso durante a gestação comparado com o grupo placebo. Nos recém-nascidos, não houve diferença entre os grupos com relação a peso de nascimento e comprimento. Um ano pós-parto, no entanto, mulheres que usaram metformina na gestação perderam menos peso e seus filhos ficaram mais pesados que aqueles do grupo placebo (10.2 6 1.2 kg vs 9.7 6 1.1 kg, P = .003).

Em estudo descritivo realizado em 2014 na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Marques *et al* [44] analisaram os prontuários clínicos de 186 mulheres com diabetes gestacional. Os desfechos maternos e fetais de 32 mulheres que receberam metformina durante a gravidez foram comparados a 121 mulheres controladas com dieta e a 33 mulheres que receberam tratamento insulínico. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos submetidos ao tratamento dietético e ao tratamento com metformina, em termos de taxas de aborto, prematuridade, pré-eclâmpsia, microssomia, tamanho pequeno ou grande para a idade gestacional, frequência de cesariana, admissões à UTI neonatal, malformações congênitas ou danos neonatais. Da mesma forma, não houve diferenças entre os grupos de metformina e insulina, em relação aos mesmos

parâmetros mencionados acima. Dez das 32 pacientes que receberam metformina também necessitaram de tratamento adicional com insulina. A partir de conclusões dos autores, o estudo retrospectivo sugere que a metformina é uma alternativa segura ou um tratamento adicional à insulina em mulheres com diabetes gestacional. A metformina não esteve associada a um risco mais alto de complicações maternas ou neonatais, em comparação com o tratamento dietético ou insulínico.

Um importante entrave ao uso sem receios da metformina na gestação, no entanto, consiste no desconhecimento acerca dos seus efeitos no concepto a longo prazo. Os estudos nesse sentido já publicados e descritos anteriormente neste trabalho terminam na avaliação até cerca de dois anos de vida da criança exposta à metformina intraútero. A continuidade dessas mesmas coortes e outras mais estão em andamento e seus resultados não foram, ainda, publicados. Os próximos anos nos permitirão mais respostas sobre este efeito a longo prazo.

→ O protocolo do serviço define aferição glicêmica 2h pós-prandial, no entanto, em um dos casos, alterou para 1h pós-prandial a fim de buscar momento de descontrole glicêmico uma vez que a curva padrão apresentada não condizia com evolução de ganho de peso materno exagerado e macrossomia fetal. Como informação relevante, as medidas nos glicosímetros das pacientes são checadas pelo profissional da assistência pré-natal em todas as consultas juntamente às anotações para tentar identificar e inibir incongruências entre controle apresentado e realidade.

Ponto interessante de reflexão a partir dos casos descritos está relacionado à aferição da glicemia capilar para realização da curva domiciliar. Reflete-se a tendência atual de esforços em se definir qual o melhor horário para se fazer tal medição: se uma hora ou duas horas após as refeições. O valor de corte da glicemia capilar para justificar terapia farmacológica (ou ajuste da dose quando esta já estiver instituída) não é um consenso definitivamente estabelecido. Tentando levar em conta o momento em que as desvantagens da terapia farmacológica sejam claramente ultrapassadas pelos benefícios do controle glicêmico, *American Diabetes Association* (ADA) e ACOG recomendam limites máximos para os níveis de glicose: jejum ≤ 95 mg/dL; uma hora após a refeição ≤ 140 mg/dL e duas horas após a refeição ≤ 120 mg/dL [22, 45]. Pouca orientação está disponível acerca de qual proporção de medidas que ultrapassem

estes limites devam desencadear a intervenção. Alguns sugerem que por dois ou mais valores elevados em um intervalo de duas semanas. Outros aguardam elevações mais consistentes, especialmente se for considerado que o aconselhamento nutricional ainda possa ser eficaz. As instituições citadas sugerem iniciar insulina (ou aumentar a dose) quando um terço dos valores de jejum ou dos níveis pós-prandiais de glicose excedam o alvo numa determinada semana.

→ **A metformina mostrou-se eficaz nos casos em que foi selecionada para uso:**

- A partir da introdução da metformina, a dose necessária de insulina estabiliza-se ou aumenta pouco, mesmo na fase de aumento do volume placentário e, assim, maior produção de hormônio lactogênico placentário, que pelo seu efeito anti-insulínico, pioraria o controle glicêmico.

O tratamento do diabetes com metformina durante a gestação é eficaz, mesmo que um terço à metade dessas pacientes venha a precisar da associação com insulina para atingir as metas glicêmicas [46] e, nesses casos, em doses mais baixas que naqueles de uso isolado da insulina [10,11,12].

Tertti e al [11] publicaram em 2013 um estudo randomizado que demonstrou que não houve diferença no peso médio de nascimento [+15g (IC 90%: -121 to 89)] entre os grupos. Também não houve diferença nos dados neonatais e maternos. Apenas 23 (20,9%) dos 110 pacientes no grupo da metformina precisaram da associação com a insulina para controle glicêmico adequado. Tais pacientes, comparadas com aquelas que não precisaram da associação com insulina, eram mais velhas ($p=0.04$), e o diagnóstico e o início da terapêutica do diabetes haviam sido precoces na gestação ($p=0.01$ e $p=0.004$, respectivamente).

- Os controles glicêmicos do estudo conseguiram levar as pacientes ao termo ou até que outra comorbidade associada determinasse a necessidade da antecipação do parto, como a pré-eclâmpsia. Tais associações de intercorrências são frequentes. Mesmo a termo, são percebidos desfechos neonatais adversos, como hipoglicemia.

Moore *et al.* [47] fizeram um ensaio clínico randomizado aberto, publicado em 2007, no Mississippi, EUA, conduzido por 32 meses - de 2001 a 2004. Os desfechos primários considerados foram avaliação dos níveis de glicose e incidência de distócia de ombro e de hemorragia pós-parto. A maioria foi facilmente controlada com a dosagem inicial (500mg duas vezes/dia). As diferenças nas taxas de cesarianas e neonatais (peso ao nascer, escore Apgar, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, admissão na UTI neonatal, síndrome de estresse respiratório) não foram estatisticamente significativas entre os grupos.

Na Finlândia, em 2010, Ijas *et al.* [48] realizaram estudo randomizado, em que não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), na média de peso ao nascer e na morbidade neonatal entre os grupos (metformina x insulina). Quinze (31,9%) das 47 mulheres do grupo metformina tiveram necessidade de insulina suplementar.

Em revisão sistemática de 2015 [46], com metanálise comparando os diferentes tratamentos do diabetes gestacional, o uso da metformina, quando comparado à insulina, resultou em menor ganho de peso materno gestacional (diferença média de -1.14 kg, IC 95% [-2,22 a -0,06 kg]), mas menor idade gestacional no parto (diferença média agrupada de -0.16 semanas, IC 95% [-0,30 a -0,02 semanas]), com maior risco de parto prematuro (RR 1,50, IC 95% [1,04-2,16]). Não houve diferenças estatísticas entre as usuárias de metformina e de insulina com relação ao peso médio do neonato ou ao risco de macrossomia, mas foi observada tendência a uma taxa mais baixa de hipoglicemia neonatal nas usuárias de metformina (RR agrupado de 0,78, IC 95% [0,60-1,01]).

Em metanálise de 2015, Zhao *et al.* [49] utilizaram as bases de dados PubMed, EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e procuraram por ensaios clínicos randomizados que comparassem metformina e insulina no tratamento em mulheres com diabetes gestacional. Foram analisados oito estudos envolvendo 1592 indivíduos. Metanálise dos ensaios clínicos randomizados mostrou que a metformina teve efeitos estatisticamente significativos sobre a hipertensão induzida pela gravidez (RR 0,54; IC 95% [0,31-0,91]). No entanto, seus efeitos sobre a hipoglicemia neonatal (RR 0,80; IC 95% [0,62-1,02]), taxa de neonatos grandes para a idade gestacional (RR 0,77; IC 95% [0,55-1,08]), síndrome do desconforto respiratório (RR 1,26; IC 95% [0,67-2,37]), fototerapia (RR 0,94; IC 95% [0,67-1,31]) e morte perinatal (RR 1,01; IC 95% [0,11-9,53]) não diferiram de maneira estatisticamente significativa. Pela

conclusão dos pesquisadores, não há diferença clinicamente relevante em termos de eficácia e de segurança entre metformina e insulina; no entanto, salientam que a metformina possa ser uma boa escolha para o diabetes gestacional em função do menor risco de hipertensão gestacional. Ressaltam, ainda, que as vantagens da metformina em termos de controle glicêmico e na idade gestacional ao nascimento não são claras e devem ser avaliadas em novos ensaios.

Li *et al* [50], em 2015, publicaram metanálise com pesquisa bibliográfica realizada em PubMed, EMBASE, *Science Direct*, *Springer link* e *Cochrane* que comparava metformina e insulina no tratamento do diabetes gestacional. Os autores concluíram que a metformina mostra-se uma alternativa (ou terapia adicional à insulina) eficaz e segura para as mulheres com diabetes gestacional, por poder reduzir significativamente diversos resultados adversos maternos e neonatais, incluindo taxa de hipertensão gestacional, incidência de hipoglicemia e internação em unidade de terapia intensiva neonatal. De um total de 11 estudos, não houve diferença significativa do efeito sobre os resultados maternos entre os dois tratamentos nos níveis de hemoglobina glicada A1c ($P = 0,37$), glicemia de jejum ($P = 0,66$) e incidência de pré-eclâmpsia ($P = 0,26$). Entretanto, o grupo da metformina apresentou redução da taxa de hipertensão gestacional (RR = 0,53, IC 95% [0,31-0,90], $P = 0,02$), de ganho de peso médio (MD = -1,28, IC 95% [-1,54 a -1,01], $P < 0,0001$) e idade gestacional média no parto (MD = 0,94, IC 95% [-0,21 a -0,01], $p = 0,03$). Em relação aos resultados neonatais, quando comparado ao grupo da insulina, as pacientes que usaram metformina apresentaram neonatos com peso médio significativamente mais baixo (MD = -44,35, IC 95% [-85,79 a -2,90], $P = 0,04$), menor incidência de hipoglicemia (RR = 0,69, IC 95% [0,55- 0,87], $P = 0,001$) e menor taxa de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (RR = 0,82, IC 95% [0,67-0,99], $P = 0,04$).

Farrar *et al* [51], em 2017, publicaram revisão sistemática com metanálise com objetivo de investigar a eficácia de diferentes tratamentos para diabetes mellitus gestacional. Os ensaios randomizados que comparam tratamentos para diabetes na gravidez foram em pacotes de cuidados: intervenções dietéticas e de estilo de vida com tratamentos farmacológicos, conforme necessário: insulina, metformina, glibenclamida. Resultados avaliados incluíram grandes para idade gestacional, distância de ombro, hipoglicemia neonatal, cesariana e pré-eclâmpsia. Quarenta e dois ensaios foram incluídos. Os pacotes de cuidados variaram em sua composição e reduziram o risco de resultados perinatais adversos em comparação com os cuidados de rotina (por exemplo, grande para a idade gestacional: risco relativo 0,58 (IC 95%

[0,49 a 0,68]; I² = 0%; ensaios 8; participantes 3462). A contribuição de cada tratamento dentro dos pacotes de cuidados ainda não está clara, mas as metanálises de rede sugerem que a metformina apresentou a maior probabilidade de ser o tratamento mais efetivo na redução do risco da maioria dos desfechos em comparação com insulina ou glibenclamida.

- O ganho de peso durante a gravidez foi na maioria dos casos dentro da faixa recomendável considerando o IMC pré-gestacional.

No Brasil, em 2012, Silva *et al.* [8] estudaram os impactos perinatais desta droga e da glibenclamida no tratamento da diabetes gestacional, demonstrando que a mãe que usou metformina ganhou menos peso durante a gravidez (7.78 vs. 9.84, P = 0.04). Não houve diferença (p > 0.05) nos seguintes desfechos perinatais: porcentagem de cesariana, idade gestacional no parto, número de GIG, hipoglicemia neonatal e admissão em unidade de cuidados intensivos ou morte perinatal. Encontraram diferenças no peso (3193 g vs. 3387 g, P = 0.01) e índice ponderal (2.87 vs. 2.96, P = 0.05) dos recém-nascidos, e nos níveis de glicemia neonatal na 1^a e 3^a hora de vida (61.53 vs. 55.89, P = 0.01) entre os grupos da metformina e da glibenclamida, respectivamente.

Spaulonci e Zugaib *et al* [12], publicaram na USP, em São Paulo, em 2013, pelo *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (AJOG), um estudo randomizado com 94 mulheres, 47 em cada grupo. Os resultados demonstram que não houve diferença entre os grupos com relação ao nível sérico de glicose pré tratamento (P¼ .790). Depois da introdução da droga, níveis mais baixos de glicemia foram observados no grupo que fez uso da metformina (P¼ .020), especialmente em função de níveis mais baixos após o jantar (P¼ .042). Mulheres que usaram metformina apresentaram menor ganho de peso (P¼.002) e menor frequência de hipoglicemia neonatal (P¼ .032). Doze mulheres no grupo da metformina (26.08%) precisaram de associação de insulina para o adequado controle glicêmico. Diagnóstico em idade gestacional mais precoce (OR 0.71; 95% IC 0.52-0.97; P¼ .032) e nível médio da glicemia pré tratamento (OR 1.061; 95% IC, 1.001-1.124; P¼.046) foram identificados como preditores da necessidade do uso associado de insulina.

Em metanálise de 2013, Gui *et al* [10] avaliaram ensaios clínicos randomizados envolvendo 1270 participantes e detectaram no grupo tratado com metformina em

comparação com o grupo que precisou de insulina suplementar: menor ganho de peso médio durante a gestação (n = 1.006, P = 0,003, SMD = 20,47, IC 95% [20,77-20,16]); menor idade gestacional média no parto (n = 1.270, P = 0,02, SMD = 20,14, IC 95% [20,25-20,03]); maior incidência de partos prematuros (n = 1.110, P = 0,01, OR = 1,74, 95% CI [1,13-2,68]); menor incidência de hipertensão induzida pela gravidez (n = 1,110, P = 0,02, OR = 0,52, IC 95% [0,30-0,90]); menores níveis séricos de glicose de jejum (n = 478, P = 0,0006, SMD = 20,83, IC 95% [21,31-20,36]).

→ Nenhuma paciente apresentou efeito colateral do uso da metformina, seguindo tendência descrita na literatura de que, quando existentes, normalmente gastrointestinais, esses efeitos desaparecem ao longo do tempo de uso.

Efeitos colaterais da metformina descritos em literatura [52] são, especialmente, gastrointestinais (diarreia – 53%, náusea e vômitos 26%, flatulência 12%) e tendem a melhorar ou desaparecer com o tempo de uso. Há ainda fraqueza (9%), redução do nível sérico de vitamina B12 (7%), cefaleia (6%). Os demais sinais e sintomas ficam entre 1 a 5%. Deve-se destacar a acidose láctica e a anemia megaloblástica (ambos < 1%), pelo potencial de gravidade que oferecem, apesar de raros.

→ As contra-indicações à metformina, como ativação de doença hepática e alcoolismo, podem se desenvolver em vigência do uso da medicação na gravidez e esta deve, então, ser suspensa.

Como ponto válido a ser discutido, mostram-se as contraindicações ao uso da metformina, como no caso citado em que se suspendeu o uso da medicação oral devido ao agravamento dos parâmetros de função hepática em contexto de hepatite C crônica.

As recomendações nos EUA para contraindicações à metformina incluem disfunção renal (ritmo de filtração glomerular < 30 mL/min/1.73m², de acordo com comunicado de segurança FDA de agosto de 2016 [53]), clearance de creatinina alterado, independentemente da causa, e acidose metabólica aguda ou crônica. No Canadá,

por sua vez, além das citadas, ainda são consideradas contraindicações: creatinina sérica acima do valor de referência, diabetes do tipo 1, abuso de álcool aguda ou cronicamente, disfunção hepática grave e condições de estresse orgânico intenso, como infecção grave, trauma e cirurgia.

Com o objetivo de explorar o motivo pelo qual os médicos assistentes hesitam em usar metformina em pacientes com doença hepática, Brackett [54] realizou revisão de literatura em 2010. Concluiu que a metformina não parece causar ou exacerbar a lesão hepática e, na verdade, é frequentemente benéfica em doentes com doença hepática gordurosa não alcoólica. O fígado gorduroso não alcoólico frequentemente apresenta elevações de transaminases, mas não deve ser considerado uma contraindicação ao uso de metformina. A evidência bibliográfica de doença hepática associada à acidose metabólica associada à metformina é amplamente representada por relatos de casos. A maioria desses pacientes apresentava cirrose e, além disso, fazia uso abusivo de álcool. Pacientes com cirrose, particularmente aqueles com encefalopatia, podem ter hipoxemia arterial, o que aumenta o risco de desenvolver acidose láctica. Por esta razão, a identificação de pacientes com cirrose antes de iniciar a metformina parece prudente. Entretanto, a suspensão ou a contraindicação à metformina nos pacientes com transaminases alteradas não tem embasamento científico. E, ainda, já outro estudo, publicado em 2014 por Zhang et al [24], afirma que mesmo em contexto de cirrose a metformina deve ser mantida, uma vez que o risco de acidose láctica é menos relevante que a redução do risco de morte, demonstrada como de 57% nesses pacientes.

Com relação à interação medicamentosa, a metformina não apresenta risco considerável se usado concomitantemente a outras drogas de uso habitual na gestação, mesmo os psicotrópicos, como em um dos casos citados neste trabalho.

→ O uso oral da metformina é melhor recebido pela paciente que a aplicação injetável da insulina. Isso também por parte da família, especialmente no caso da paciente com transtorno psiquiátrico de base.

Comparação direta entre metformina e insulina foi realizada por Rowan *et al*, na Austrália e na Nova Zelândia [55,56]. Em 2009, os pesquisadores afirmaram que “a metformina é um tratamento lógico para as mulheres com diabetes mellitus gestacional”. Mas lamentaram que estudos randomizados para avaliar a eficácia e a

segurança de seu uso para essa condição eram escassos. Os pesquisadores concluíram que, em mulheres com diabetes mellitus gestacional, uso de metformina (isoladamente ou com insulina suplementar) não está associado a aumento de complicações perinatais, em comparação com insulina. Concluíram, ainda, que as pacientes preferiram metformina à insulina. O desenho do estudo incluiu 751 pacientes entre 20 a 33 semanas de gestação, com diagnóstico de diabetes gestacional, randomizadas para tratamento com metformina (com insulina suplementar, se necessário) ou insulina. O desfecho primário analisado foi um composto de hipoglicemia neonatal, dificuldades respiratórias do RN, necessidade de fototerapia, toco-trauma, Apgar de 5º minuto menor que 7 e prematuridade. O Ensaio foi concebido para excluir um aumento de 33% (mudando de 30% para 40%) neste desfecho composto em recém-nascidos em mulheres tratadas com metformina, em comparação com aquelas tratadas com insulina. Os desfechos secundários incluíram medidas neonatais antropométricas, controle glicêmico materno, complicações hipertensivas maternas, tolerância à glicose pós-parto e aceitabilidade do tratamento. Das 363 mulheres atribuídas ao grupo da metformina, 92,6% continuaram a receber metformina até o parto e 46,3% receberam suplementação de insulina. A taxa do resultado primário composto foi de 32,0% no grupo da metformina e 32,2% no grupo da insulina (RR 1,00; IC 95% [0,90-1,10]). As mulheres preferiram metformina para o tratamento à insulina. Mais mulheres no grupo da metformina em comparação ao grupo da insulina afirmaram que optariam por receber o seu tratamento atribuído novamente (76,6% vs. 27,2%, $P < 0,001$). As taxas de outros desfechos secundários não diferiram significativamente entre os grupos. Não houve efeitos adversos graves associados à utilização da metformina.

Questão válida para discussão consiste nos benefícios do uso de hipoglicemiantes orais nas pacientes com transtorno psiquiátrico, como em um dos casos citados neste trabalho. Por existir menor risco de hipoglicemia sintomática comparado à insulina, o uso da metformina nesses casos mostra-se mais segura e, portanto, de mais fácil manejo. Além de melhor aceitação pelas pacientes que, pelas alterações comportamentais e, algumas vezes, cognitivas, mostram resistência ao uso de medicação injetável.

→ **Definição de macrossomia é algo controverso na literatura e o diagnóstico de certeza de sua causa mostra-se difícil na prática clínica.**

Para melhor análise dos desfechos dos casos descritos, deve-se levar em consideração que o diagnóstico de macrossomia fetal é desafio constante à prática obstétrica e outras causas podem confundir a avaliação do controle glicêmico. Apesar de previsível em algumas situações, a maioria dos casos se associa a gestações de baixo risco, em que os indicadores maternos são incapazes de prever que a mulher dará à luz um recém-nascido macrossômico [57]. Contribuem para esse desafio algumas controvérsias relacionadas ao tema: a própria definição ou conceito de macrossomia, os múltiplos fatores de risco envolvidos, a dificuldade no diagnóstico pré-natal de certeza, as divergências nos protocolos de conduta na gestação e no parto e a consequente morbimortalidade perinatal associada.

Múltiplas são as definições de macrossomia fetal. O peso ao nascimento igual ou superior a 4.000 g [58,59], independentemente da idade gestacional é a definição clássica, apesar de alguns estudos considerarem apenas o peso superior a 4.000 g [60] ou ainda o peso igual ou superior a 4.500 g [61]. Relacionando o peso à idade gestacional, os recém-nascidos macrossômicos estão classificados entre aqueles com peso acima do 90º percentil [62,63].

Diabetes prévio ou gestacional, passado de feto macrossômico, pós datismo (>42 semanas de gestação), obesidade (IMC >25 pré-gestacional) e fatores constitucionais (biotipo dos pais, etnia e feto do sexo masculino) são citados como fatores de risco independentes de macrossomia fetal [57]. Os recém-nascidos com peso igual ou superior a 4.000g correspondem a 10% e aqueles com 4.500g ou mais, a 1% da população geral [61].

→ A falta de insumos para aferição de glicemia capilar e o não comparecimento à consulta puerperal são problemas vivenciados no serviço.

Ponto importante, ainda, a ser discutido neste estudo, a partir da visualização dos casos descritos, consiste no problema da disponibilidade de insumos na rede pública de saúde e seus altos preços na rede privada. Descontinuidade nas medidas do controle glicêmico domiciliar estão claras nos gráficos apresentados e expõem esse grave impasse dentro da assistência à gestante em populações vulneráveis – principal público assistido no HC-UFMG.

→ O papel do HC-UFMG como centro de excelência clínica e pioneirismo científico perpassa pela consolidação do uso da metformina na gestação, além do aprofundamento do conhecimento sobre esta medicação no ciclo gravídico puerperal.

Em junho de 2017, Romero *et al* [64] publicaram estudo intitulado: “Metformina, a aspirina do século 21: seu papel na diabetes gestacional, prevenção da pré-eclâmpsia e câncer e a promoção da longevidade.” Os autores discorrem sobre a introdução da metformina originalmente na prática clínica como um agente antidiabético, citam que o seu papel como agente terapêutico está se expandindo para incluir o tratamento de pré diabetes, diabetes gestacional, doença ovárica policística. E, mais recentemente, estudos experimentais, bem como observações em ensaios clínicos randomizados sugerem que a metformina poderia ter um lugar no tratamento ou prevenção da pré-eclâmpsia. O artigo fornece uma breve visão geral da história da metformina no tratamento da diabetes, analisa os resultados das metanálises de metformina na diabetes gestacional e o tratamento de mulheres grávidas obesas não-diabéticas para prevenir a macrossomia. Destacam, ainda, os resultados de um ensaio clínico randomizado em que a administração de metformina no início da gravidez não reduziu a frequência de lactentes grandes para a idade da gestação (desfecho primário), mas diminuiu a frequência de pré-eclâmpsia (desfecho secundário). Os mecanismos pelos quais a metformina pode prevenir a pré-eclâmpsia incluem uma redução na produção de fatores angiogênicos (receptor de fator de crescimento endotelial vascular solúvel-1 e endoglinina solúvel) e melhora da disfunção endotelial, provavelmente através de um efeito nas mitocôndrias. Outro mecanismo potencial pelo qual a metformina pode desempenhar um papel na prevenção da pré-eclâmpsia é a sua capacidade de modificar a homeostase celular e a disposição da energia. Segundo os autores, há evidências consideráveis que sugerem que este agente é seguro durante a gravidez. Discute-se, ainda, brevemente, uma nova literatura sobre o papel da metformina na prevenção do câncer, um adjuvante quimioterápico e no prolongamento da vida e proteção contra o envelhecimento – não cabendo aqui tal discussão.

Em 2017, Gray *et al* [65] escreveram revisão de literatura intitulada “O papel emergente da metformina no diabetes mellitus gestacional.” Os estudiosos afirmam que o uso de metformina durante a gravidez é controverso e há disparidade na aceitação do tratamento com metformina em mulheres com diabetes na gestação na Austrália. Apesar das medidas de segurança materno-neonatal a curto prazo, a

transferência placentária de metformina durante o tratamento da diabetes e a ausência de dados de segurança a longo prazo em prole leva a presença de reguladores e prescritores cautelosos sobre seu uso. Para determinar o papel atual no gerenciamento do diabetes na gestação, a revisão da literatura descreve as mudanças fisiológicas que ocorrem na doença e nas outras formas de diabetes na gravidez, além das mudanças internacionais nas diretrizes para o diagnóstico de diabetes na gravidez. As opções de manejo são consideradas com foco nas emergentes evidências sobre a metformina, seu mecanismo de ação, os resultados maternos, fetais e neonatais associados ao seu uso e benefício versus risco quando comparados com o padrão-ouro atual, a insulina. A investigação revela um equilíbrio favorável de evidências para apoiar a segurança e os benefícios a longo prazo, para mãe e filho, de usar metformina como alternativa à insulina para tratamento de diabetes na gestação.

Explicitando tal fato, Brown *et al* [66], publicaram em 2017 estudo que buscou avaliar os efeitos das terapias farmacológicas antidiabéticas orais para o tratamento de mulheres com diabetes na gestação. Foram pesquisados Registro de Ensaio de Gravidez e Parto Cochrane (14 de maio de 2016), ClinicalTrials.gov, *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS) (14 de maio de 2016) e listas de referência de estudos recuperados. Estão incluídos ensaios controlados randomizados publicados e não publicados que avaliam os efeitos das terapias farmacológicas antidiabéticas orais para o tratamento de gestantes com diabetes. Os estudos comparam terapias farmacológicas antidiabéticas orais com 1) tratamento com placebo/padrão, 2) outra terapia farmacológica antidiabética oral, 3) terapias farmacológicas antidiabéticas orais combinadas. Os ensaios que utilizaram insulina como o comparador foram excluídos, pois são objeto de uma revisão sistemática Cochrane separada. As mulheres com diabetes tipo 1 ou tipo 2 pré-existente foram excluídas. Onze estudos foram selecionados para o estudo (19 publicações, 1487 mulheres e seus bebês). Oito estudos tiveram dados que poderiam ser incluídos nas metanálises. Estudos foram realizados no Brasil, Índia, Israel, Reino Unido, África do Sul e EUA. Os estudos variaram em critérios diagnósticos e metas de tratamento para controle glicêmico do diabetes na gestação. O risco global de viés foi "pouco claro" devido a um relatório inadequado da metodologia. A qualidade da evidência variou de moderada a muito baixa qualidade. A evidência foi rebaixada por risco de viés (viés de notificação, falta de cegueira), inconsistência, imprecisão e terapia oral antidiabética versus placebo genericamente. Não houve dados suficientes comparando terapias farmacológicas antidiabéticas orais com placebo/cuidados padrão (aconselhamento de estilo de vida) para informar a prática clínica. Não houve

evidência de alta qualidade suficiente para tirar conclusões significativas sobre os benefícios de uma terapia farmacológica antidiabética oral em relação a outra devido ao relatório limitado de dados para os resultados primários e secundários nesta revisão. Os resultados clínicos de curto e longo prazo para esta revisão foram incorretamente relatados ou não relatados. A escolha atual da terapia farmacológica antidiabética oral parece estar baseada na preferência clínica, na disponibilidade e nas diretrizes da prática clínica nacional. Os benefícios e os danos potenciais de uma terapia farmacológica antidiabética oral comparado com outro ou comparados com o tratamento com placebo/padrão ainda não estão claros e requer mais pesquisas. Os ensaios futuros devem tentar informar os resultados fundamentais sugeridos nesta revisão, em particular os resultados a longo prazo para a mulher e a criança que foram mal relatadas até esta data, as experiências das mulheres e o custo benefício.

Este último estudo deixa clara a necessidade de se intensificar a investigação sobre este medicamento na gravidez de forma mais completa, abrangente e bem controlada, com estudos bem desenhados. A fim de que os resultados possam efetivamente impactar e embasar as mudanças e os avanços na prática clínica do dia a dia do cuidado pré-natal das pacientes diabéticas. Carece-se, por exemplo, de estudos randomizados com casuística calculada de forma coerente do ponto de vista estatístico em relação ao desfecho primário assumido. Desfechos secundários relevantes devem também ser bem estabelecidos.

O tratamento do diabetes com metformina durante a gestação é seguro no curto prazo e é eficaz.

Com relação à lacuna de conhecimento nos efeitos a longo prazo da metformina no conceito, discutidos anteriormente, sempre haverá um “longo prazo” mais extenso a ser estudado, situação típica em todas as formas pioneiras de uso de uma substância. Observar passivamente não parece uma solução viável, num contexto em que a grande maioria dos países desenvolvidos já aborda o medicamento como parte consolidada da rotina dos protocolos assistenciais à gestação. E, ainda, mostra-se urgente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento a necessidade da regulamentação de uma droga de fácil utilização pela paciente, segurança na prescrição, na administração e no controle dos efeitos glicêmicos, além de melhor logística de transporte e armazenamento.

7. CONCLUSÃO

Apesar de prevista como opção terapêutica na abordagem do diabetes na gestação pelo protocolo do Pré-Natal de Alto Risco do HC-UFMG [16], a metformina é, efetivamente, pouco usada no serviço.

A metformina é segura na gravidez para a mãe e tem segurança comprovada intraútero para o feto e no bebê até dois anos de vida. Não há relatos de alterações na prole após este período de vida.

A metformina tem se mostrado igualmente eficaz à insulina no controle glicêmico durante a gestação. Este hipoglicemiante oral não precisa mostrar-se melhor que a insulina. Ao apresentar maior segurança e maior satisfação da paciente no uso, maior facilidade de transporte e armazenamento e poder reduzir custos com internações hospitalares, a metformina ganha força como escolha a ser fortemente considerada nos serviços de assistência à gestante diabética, inclusive buscando o papel como primeira escolha.

E preciso fomentar esta discussão, de forma mais aprofundada, do porquê do não uso amplo da metformina nos nossos serviços. Considerando as tendências internacionais e as particularidades brasileiras, consolida-se a possibilidade e a urgência em se realizar estudos clínicos estatisticamente bem desenhados utilizando a metformina durante a gestação. Em especial no Brasil, país de dimensões continentais e detentor de um sistema de saúde universal, carente de tratamentos eficazes de mais fácil acesso à população.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:358–69.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3):676-82.
3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzge Lowe LP, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991.
4. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma. *FDA Consumer* [serial online] 2001; <http://www.fda.gov/fdac/feature/2001/301-preg.html>.
5. Lapolla, A., Dalfrà, M., Fedele, D. Management of gestational diabetes mellitus. Department of Medical and Surgical Sciences, Padova University, Italy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2009;2 73–82.
6. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011; 28: 1082–1087.
7. Sven M. Carlsen, Marit P. Martinussen and Eszter Vanky. Metformin's Effect on First-Year Weight Gain: A Follow-up Study. *Pediatrics* 2012;130:e1222.
8. Silva *et al.* Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J. Perinat. Med.* 40 (2012) 225–228.
9. Meira, P. Antidiabéticos orais (Metformina e Gliburida) no tratamento da diabetes mellitus gestacional: revisão sistemática com metanálise. Belo Horizonte 2013.
10. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. Gui J, Liu Q, Feng L (2013) *PLoS ONE* 8(5): e64585.
11. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Ronnema T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin.
12. Spaulonci, C, Bernardes L, Trindade T, Zugaib, M, Francisco, M. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2013 1e1 a 1e7.
13. Central Intelligence Agency (CIA) - <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2103.html>
14. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras.* 2007;6:1-4.

15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015;38(Suppl. 1):S8–S16.
16. Aguiar, RALP e equipe de obstetrícia do HC-UFMG. Protocolo de condutas. Maternidade Otto Cirne. Hospital das Clínicas na Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Julho 2014.
17. FP Hadlock, RB Harrist, J Martinez-poyer. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
18. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:415-9.
19. Nogueira AI, Santos JSS, Santos LLB, Salomon IMM, Abrantes MM, Aguiar RALP. Diabetes Gestacional: perfil e evolução de um grupo de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21(1): 32-41.
20. US Food and Drug Administration (FDA). Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. 2014.
21. Buschur E, Brown F, Wyckoff J. Using Oral Agents to Manage Gestational Diabetes: What Have We Learned? University of Michigan. *Current Diabetes Reports*. 2015.15(2):570.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406-416.
23. Charles B, Norris R, Xiao X, et al, "Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy," *Ther Drug Monit*, 2006, 28(1):67-72.
24. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014;60(6):2008-2016.
25. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2008;87(2):134–45.
26. Graça LM da, Colaboradores. *Medicina Materno-Fetal*. 4a ed. Lidel; 2010:554–565.
27. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2016;374:434-43.
28. Bianco A, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood C. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol*. 1998; 91 (1): 97-102.

29. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(5): 1189-93.
30. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre- pregnancy weight and risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*. 2005; 112: 403-08.
31. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz, AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 1022-29.
32. Linné Y. Effects of obesity on women`s reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev*. 2004; 5: 137-43.
33. Atalah E, Castro R. Obesidade materna y riesgo reproductivo. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 923-30.
34. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Practice Bulletin No. 108: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(4):936-49.
35. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group," *Fertil Steril*, 2012, 97(1):28-38.
36. Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B: Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? *Br Med J*. 4 Dec 2003.
37. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83:1575.
38. Woudes TA, Battin M, Coat S, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016.
39. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279.
40. Barbour LA, Van Pelt RE, Brumbaugh DE, et al. Comment on: Rowan et al. Metformin in Gestational diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34:2279-2284. *Diabetes Care* 2012; 35:e28; author reply e30.
41. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care* 2011; 34:2329.
42. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:121.
43. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: A systematic review and meta-analysis. University of Padova. *Human Reproduction Update*. 2014; 20(5).

44. Marques P, Carvalho MR, Pinto L e Guerra S. Metformin Safety in the Management of Gestational Diabetes. *Endocr Pract* 2014;20(10):1022-31.
45. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1:S94.
46. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102.
47. Moore LE, espinhoso CM, Clokey D, et ai. Metformina e insulina no tratamento da diabetes mellitus gestacional: resultados preliminares de uma comparação. *J Reprod Med .* 2007; 52 : 1011-1015.
48. Ijäs H¹, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG.* 2011 Jun;118(7):880-5.
49. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1224-34.
50. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):111-20.F
51. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Lawlor DA. *BMJ Open.* 2017 Jun 24;7(6):e015557.
52. Bailey CJ, Turner RC. "Metformin" *N Engl J Med,* 1996, 334(9):574-9.
53. Drug Safety Communication – FDA. Metformin-containing Drugs: Drug Safety Communication - Revised Warnings for Certain Patients With Reduced Kidney Function. August 2016. www.fda.gov/MedWatch/report.
54. Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2010;50(3):407-410.
55. Rowan JA, MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S214-S219.
56. Rowan J, Hague WM, Gao W, Moore, MP. Metformin Versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *Auckland City Hospital. Obstetric Anesthesia Digest.* 2009;29(1):38-39.
57. Heiskanen N, Raatikainen K, Heinonen S. Fetal macrosomia-A continuing obstetric challenge. *Biol Neonate.* 2006;90(2):98-103.
58. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small

- for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):639-54.
59. Madi JM, Rombaldi RL, Oliveira Filho PF, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC. Fatores maternos e perinatais relacionados à macrossomia fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(4):233-8.
60. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):332-46.
61. Rudge MVC, Calderon IMP. Macrossomia fetal: correlação clínica-experimental. *Femina.* 1997;25(5):469-76.
62. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
63. Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(10):580-7.
64. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, Pacora P, Yoon BH, Grossman LI. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun 12. pii: S0002-9378(17)30739-1.
65. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, Little PJ. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):765-772.
66. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 25;1:CD011967.

Calixto, Aline Costa.
C154m Metformina na gestação [manuscrito]: reflexão à luz da literatura e seu uso no Hospital das Clínicas da UFMG. / Aline Costa Calixto. - - Belo Horizonte: 2017.
59f.
Orientador: Henrique Vitor Leite.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Gravidez de Alto Risco. 2. Diabetes Mellitus. 3. Metformina/uso terapêutico. 4. Cuidado Pré-Natal. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Leite, Henrique Vitor. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WQ 240

FOLHA DE APROVAÇÃO

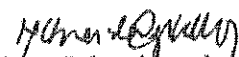
AValiação DO USO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL NO SERVIÇO DE PRÉ NATAL DE ALTO RISCO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG - BELO HORIZONTE, BRASIL: UMA REFLEXÃO À LUZ DA LITERATURA CIENTÍFICA.

ALINE COSTA CALIXTO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 28 de julho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Henrique Vitor Leite - Orientador
UFMG


Prof(a). William Schneider da Cruz Krettli
HC-UFMG/SOGIMIG


Prof(a). Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
UFMG

Belo Horizonte, 28 de julho de 2017.