
CRISTIANE PAVÃO SPAULONCI

**Comparação entre a metformina e a insulina no
tratamento do diabetes gestacional: ensaio clínico
randomizado**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. Rossana
Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Spaulonci, Cristiane Pavão

Comparação entre a metformina e a insulina no tratamento do diabetes gestacional :
ensaio clínico randomizado / Cristiane Pavão Spaulonci. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Metformina 2.Diabetes gestacional 3.Ensaio clínico controlado
randomizado 4.Gravidez 5.Diabetes Mellitus

USP/FM/DBD-384/11

Dedico esta dissertação aos **meus pais Álvaro** (*in memoriam*) **e Mirian** por permanecerem sempre ao meu lado, pelo apoio incondicional, pelo amor e amizade. Pai, obrigada por me ensinar o valor da família e do trabalho. Mãe, obrigada pelas palavras doces e pela sensatez.

Ao meu amado **Tovani**, que torna meus dias mais ensolarados;
obrigada pelo amor, amizade, companheirismo e dedicação.

A minha irmã **Gisele**, pelo carinho, amizade, companheirismo. Por ser incansável, amorosa e meiga. Por ter firmeza nos momentos difíceis, mesmo sendo ainda uma menina.

À querida **Giovanna**, princesinha, que veio mostrar que a vida segue e se renova...

À minha irmã de alma **Patrícia da Rocha Pennachiotti Pitarello**, obrigada pela amizade, lealdade, carinho e generosidade. Os seus pais, seu marido e suas amigas, certamente, têm muito orgulho de fazer parte da sua vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, M.D. Professor Titular de Obstetrícia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas oportunidades a mim oferecidas de crescimento intelectual e profissional. Obrigada por fazer-me sentir parte da “família obstetrícia”.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por ser exemplo de cientista, médica, humanista e líder. Agradeço a Deus, todos os dias, por tê-la colocado em meu caminho e que Ele conserve seu dom primordial e único de orientar cada um dos seus alunos, com suas respectivas particularidades. Seu apoio, sabedoria e dedicação foram fundamentais para o meu crescimento.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar**, à **profa. dra. Rosiane Mattar** e à **doutora Karen Abraão** pela imensa contribuição no momento da qualificação. Pelo cuidado, gentileza e objetividade dedicados a este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À colega de trabalho e cordial amiga **Thatianne Coutheux Trindade**, pela inestimável contribuição para a realização deste trabalho e também pela delicadeza com que trata as nossas gestantes.

À colega de trabalho **Andréia David Sapienza**, pelo auxílio na realização deste trabalho e pelo incentivo.

Aos amigos **Carlos Tadashi Yoshizaki, Felipe Fittipaldi e Marcelo Costa de Barros**, pelo incentivo, apoio e ensinamentos.

Aos **médicos assistentes da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP e do Hospital Universitário da USP**, pela feliz convivência e pela extrema contribuição em minha vida profissional.

À **Inez Muras Fuentes Jazra**, pela vontade de descomplicar e ajudar todos os pós-graduandos.

À **Myrian Souto**, pela atenção e carinho.

A **todos os funcionários do ambulatório** da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, por facilitar a minha vida e das nossas pacientes.

Ao funcionário **Willian Torres**, pela colaboração neste estudo.

A **todas as pacientes** acompanhadas no presente estudo, pela confiança em nós depositada e por contribuírem para o incentivo à ciência. Sem vocês este trabalho seria impossível.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO / SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2.OBJETIVOS.....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	17
4.1. Casuística.....	17
4.1.1. Seleção de pacientes.....	18
4.1.1.1. Critérios de Inclusão.....	18
4.1.1.2. Critérios de Exclusão.....	19
4.2. Método.....	20
4.2.1. Diagnóstico de Diabetes Gestacional.....	20
4.2.2. Seguimento Ambulatorial.....	20
4.2.3. Inclusão na Pesquisa.....	22
4.2.4. Grupos de Estudo.....	23
4.2.5. Variáveis do período pós-natal.....	25
4.2.6. Análise estatística.....	26
4.2.6.1. Tamanho amostral.....	26

4.2.6.2. Análise descritiva.....	27
4.2.6.3. Análise comparativa.....	27
5. RESULTADOS.....	29
5.1. Caracterização da amostra.....	29
5.2. Aspectos relacionados ao seguimento pré-natal.....	34
5.2.1. Aspectos nutricionais.....	34
5.2.2. Seguimento pré-natal e intercorrências na gestação.....	36
5.2.3. Resultados do parto e período neonatal.....	38
5.2.4. Avaliação do controle glicêmico.....	40
5.3. Análise dos efeitos colaterais nas pacientes que utilizaram a metformina.....	44
5.4. Comparação entre os grupos metformina e metformina + insulina (ambos).....	45
6. DISCUSSÃO.....	51
7. CONCLUSÃO.....	65
8. ANEXOS.....	66
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIG	Adequado para a Idade Gestacional
DG	Diabetes Gestacional
DP	desvio padrão
FDA	Food and Drugs Administration
GIG	Grande para a Idade Gestacional
GP	ganho de peso
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kcal/Kg	quilocaloria por quilograma

Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg/dL	miligramas por decilitro
n ou N	número
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
p ou P	probabilidade
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RN	recém-nascido
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TTGO-75g	Teste de Tolerância à Glicose Oral de setenta e cinco gramas
TTGO-100g	Teste de Tolerância à Glicose Oral de cem gramas
UMIN	University Hospital Medical Information Network

RESUMO

SPAULONCI CP. **Comparação entre metformina e insulina no tratamento do diabetes gestacional: ensaio clínico randomizado** (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 79 p.

Objetivo: Avaliar o controle glicêmico em pacientes que utilizaram metformina ou insulina para tratamento do diabetes gestacional, identificando fatores preditores da necessidade de insulina complementar nas pacientes que tiveram, como terapêutica inicial, a metformina. **Método:** pacientes com DG que não obtiveram controle glicêmico com dieta e exercícios físicos foram randomizadas para receber metformina (n=46) ou insulina (n=46). Os critérios de inclusão foram: gestação única, realização de dieta e exercícios físicos por período mínimo de uma semana, sem controle glicêmico satisfatório, ausência de fatores de risco para acidose láctica, ausência de anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas do produto conceptual. Foram excluídas as gestantes que apresentaram perda de seguimento pré-natal. **Resultado:** A comparação das médias glicêmicas pré-tratamento medicamentoso não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,790$). Porém, após a introdução dos medicamentos, foram observados médias glicêmicas menores no grupo metformina, ao longo do dia ($p=0,020$), principalmente, após o jantar ($p=0,042$). Pacientes que utilizaram metformina tiveram menor ganho de peso ($p=0,002$) e, também, menor frequência de hipoglicemia neonatal ($p=0,032$). Doze pacientes do grupo metformina (26,08%) necessitaram de insulina complementar para controle glicêmico. A idade gestacional precoce (odds ratio 0,71, CI95% 0,52-0,97; $p=0,032$) e a média glicêmica pré-tratamento medicamentoso (odds ratio 1,061, CI95% 1,001-1,124; $p=0,046$) foram identificadas como preditoras da necessidade de insulina complementar. **Conclusão:** A metformina foi eficaz em propiciar controle glicêmico adequado, com menor ganho de peso e menor frequência de hipoglicemia neonatal. Foi identificado grupo de pacientes com maior probabilidade de necessitar de complementação com insulina para atingir controle glicêmico.

Descritores: metformina, diabetes gestacional, ensaio clínico controlado e randomizado, gestação, diabetes mellitus

SUMMARY

SPAULONCI CP. **A randomized clinical trial comparing metformin and insulin for the treatment of gestational diabetes** (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011 79 p.

Objective: To evaluate glycemic control in women receiving metformin or insulin for the treatment of gestational diabetes, and to identify factors predicting the need for supplemental insulin in women initially treated with metformin. **Methods:** Women with gestational diabetes who did not achieve glycemic control with diet and exercise were randomized to receive either metformin (n=46) or insulin (n=46). Criteria for inclusion were singleton pregnancy, diet and exercise for a minimum period of one week without satisfactory glycemic control, absence of risk factors for lactic acidosis, and absence of anatomic and/or chromosome anomalies of the conceptus. Patients who were lost to prenatal follow-up were excluded. **Results:** Comparison of mean pretreatment glucose levels showed no significant difference between groups (P=.790). However, lower mean glucose levels across the day were observed in the metformin group after introduction of the drug (P=.020), especially after dinner (P=.042). Women using metformin presented less weight gain (P=.002) and a lower frequency of neonatal hypoglycemia (P=.032). Twelve women in the metformin group (26.08%) required supplemental insulin for glycemic control. Early gestational age (OR=0.71, 95%CI: 0.52-0.97; P=.032) and mean pretreatment glucose level (OR=1.061, 95%CI: 1.001-1.124; P=.046) were identified as predictors of insulin need. **Conclusion:** Metformin was found to provide adequate glycemic control with lower mean glucose levels across the day, less weight gain and a lower frequency of neonatal hypoglycemia. Logistic regression analysis showed that gestational age at diagnosis and mean pretreatment glucose level were predictors of the need for supplemental insulin therapy in women initially treated with metformin.

Keywords: metformin, gestational diabetes, randomized clinical trial, pregnancy, diabetes mellitus

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O diabetes é um grupo de doenças que tem em comum a hiperglicemia, que pode ser resultante da deficiência na produção de insulina, do aumento na resistência a esse hormônio ou devido a ambas as condições mencionadas⁽¹⁾. Nos Estados Unidos, em 2010, afetava cerca de 11,3% das pessoas com idade maior ou igual a 20 anos, sendo que, dentre as mulheres na mesma faixa etária, acometia cerca de 10,8%⁽¹⁾. Os principais tipos de diabetes são: tipo 1 - consequência da destruição das células beta pancreáticas, o que acarreta deficiência de insulina; tipo 2 – caracterizado pelo aumento na resistência periférica à insulina e o diabetes gestacional (DG) – definido como qualquer grau de intolerância aos carboidratos diagnosticado, pela primeira vez, na gravidez, desde que não seja diabetes tipo 2⁽²⁾.

O diabetes gestacional é uma doença frequente, cuja incidência tem aumentado, principalmente, em virtude da epidemia de obesidade, sendo que, nos Estados Unidos, varia de 7% a 18%, a depender dos critérios diagnósticos utilizados^(1,3). No Brasil, segundo o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, publicado em 2001, a doença chegava a acometer cerca de 7,6% das gestantes do país⁽⁴⁾. Dados mais recentes, indicam no Brasil, uma prevalência de 2,4% a 7,2%, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico⁽⁵⁾. No setor de pré-natal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sua prevalência é de 8% quando utilizado o teste de tolerância oral à glicose com sobrecarga de 100g e os critérios da American Diabetes Association – ano 2009⁽⁶⁾. Sabe-se que o resultado perinatal está diretamente relacionado ao controle glicêmico materno^(5,7), sendo suas principais complicações: a macrosomia fetal, o óbito fetal, o parto operatório, a hipoglicemia neonatal e o polidrânio^(6,8-14). Assim, é imprescindível atenção especial quanto à condução adequada de seu tratamento, que envolve a dieta e a atividade física e, secundariamente, a terapia medicamentosa, visto que as complicações perinatais estão relacionadas ao mau controle glicêmico^(6,12,15-19).

A insulina tem sido a droga de escolha para o tratamento do DG por não atravessar a barreira placentária e, portanto, não adentrar a circulação fetal. Porém, a terapia insulínica requer múltiplas injeções diárias, podendo levar à menor aderência ao tratamento por parte das pacientes. Além disso, o uso da insulina tem como desvantagens a dificuldade de manipulação e o custo elevado.

Os hipoglicemiantes orais são outra opção terapêutica para o tratamento do diabetes e apresentam grande facilidade de uso, baixo custo e menor incidência de acidentes na manipulação. Entretanto, essa classe de drogas era, até recentemente, proscrita na gestação devido a sua passagem pela barreira

placentária, que poderia causar a hipoglicemia e o hiperinsulinismo fetal e neonatal, além de aumento no risco de malformações. Porém, as avaliações do uso dos hipoglicemiantes orais na gestação são escassas. Na realidade, uma análise rigorosa da literatura pertinente falha em diferenciar os diferentes tipos de hipoglicemiantes e seus respectivos efeitos adversos.

Hoje, estão disponíveis para o tratamento do diabetes não insulino-dependente, fora da gestação, os seguintes hipoglicemiantes: as sulfoniluréias, as meglitinidas, as biguanidas, as tiazolidinedionas e os inibidores da alfa-glicosidase.

Dentre as biguanidas, tem-se a metformina que atua diminuindo a neoglicogênese hepática e aumentando a sensibilidade insulínica periférica. Embora já comercializada na Europa, no Canadá e em outros países, desde os anos 70, ela foi aprovada pelo FDA (Food and Drugs Administration), apenas em 1995, para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2⁽²⁰⁾.

Em ginecologia e obstetrícia, o uso da metformina teve início como opção terapêutica para os casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP) associados à síndrome metabólica⁽²¹⁻²⁵⁾. Existem também outros estudos que a utilizam mesmo que a paciente não tenha preenchido os critérios necessários

para o diagnóstico de tal síndrome^(22,23,25). Ainda há autores que advogam seu uso para aumentar as taxas de ovulação em pacientes com SOP^(24,26,27) e alguns que relatam benefícios quando o medicamento é mantido durante a gestação⁽²⁸⁾. É importante registrar que o medicamento é considerado classe B na gestação^(22,26,27) e que, nos trabalhos analisados, não foi encontrado efeito teratogênico nos fetos de mães que o utilizaram^(22,24,26-31).

Em relação à metformina nos casos de DG, os autores que defendem seu uso na gestação alegam que a terapia insulínica, utilizada para controle do diabetes gestacional, é inconveniente, cara e, frequentemente, não aceita por algumas pacientes que apresentam fobia em relação às injeções diárias, o que poderia causar controle metabólico não tão eficaz. Além disso, algumas gestantes necessitam de um regime insulínico mais complexo para o controle glicêmico, o que implica habilidade e conhecimento. Somado ao fato de o diabetes gestacional se caracterizar por resistência insulínica e por diminuição relativa na secreção de insulina, o tratamento com anti-hiperglicemiantes orais que atuam nessas características parece ser interessante⁽²⁹⁾.

Apesar disso, nota-se que não há grande número de estudos prospectivos e aleatórios cujo objetivo seja determinar qual a real implicação do uso da metformina no tratamento do diabetes gestacional e quais são seus benefícios em relação à terapia insulínica. A maioria dos estudos sobre o tema

são retrospectivos e agrupam gestantes com diabetes gestacional e diabetes tipo 2. Assim, mais estudos prospectivos e aleatórios, exclusivamente com pacientes com diabetes gestacional, são necessários para responder a essas questões.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O presente estudo, que avaliou pacientes portadoras de DG que utilizaram metformina e comparou com aquelas que fizeram uso de insulina, teve por objetivo:

- 1) Avaliar o controle glicêmico;
- 2) Analisar o ganho ponderal e os resultados neonatais;
- 3) Determinar os efeitos colaterais mais frequentes nas pacientes que utilizaram metformina;
- 4) Verificar quais fatores foram preditores da necessidade de insulina em pacientes do grupo metformina.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

O primeiro trabalho sobre o uso da metformina para o tratamento de diabetes, durante a gestação, foi publicado por Coetzee e Jackson em 1979⁽³²⁾. Nesse estudo, 60 pacientes com diabetes gestacional ou já previamente diabéticas fizeram uso de metformina no segundo e terceiro trimestres da gestação. A incidência de falha na terapêutica com metformina foi de 28,6%, nas gestantes com diabetes gestacional, e de 53,8% nas com diabetes pré-gestacional. Posteriormente, os mesmos autores publicaram, em 1980⁽³³⁾, em 1984⁽³⁴⁾ e em 1985⁽³⁵⁾, estudos sobre o tema, nos quais relatam que a metformina e a glibenclamida parecem ser seguras durante a gravidez. A partir desses trabalhos, outros surgiram, principalmente nos últimos anos.

Estudo publicado, em 1991⁽³⁶⁾, sobre os efeitos da exposição fetal aos hipoglicemiantes orais observa taxa de malformação fetal de 50% entre as gestantes diabéticas que utilizam hipoglicemiantes orais, na época da embriogênese, enquanto que o grupo controle (gestantes diabéticas que não utilizam tais medicações) apresenta taxa de 15% de malformação. A maioria dessas gestantes utilizou sulfoniluréias (n=16), três utilizaram biguanidas e apenas uma, a metformina. Ainda, assim, os autores alegam que não foi possível estabelecer associação entre o uso de biguanidas e a presença de malformações, pois das três pacientes que utilizaram o medicamento, dois

recém-nascidos não apresentaram malformações e o terceiro apresentou defeito de septo atrial que foi atribuído ao fato de sua mãe apresentar hemoglobina glicada (HbA1c) muito elevada no início da gestação.

Em 2000, Hellmuth et al.⁽³⁷⁾ publicaram estudo com o objetivo de avaliar complicações maternas e neonatais, em gestantes diabéticas tratadas com hipoglicemiantes orais durante a gestação. Três grupos foram comparados: 42 gestantes no grupo controle (que recebeu insulina – 35 gestantes com DG e sete com diabetes tipo 2), 50 pacientes que receberam metformina na dose de 1500 mg/dia (31 gestantes com DG e 19 com diabetes tipo 2) e 68 gestantes que foram tratadas com sulfoniluréia. O grupo que fez uso da metformina apresentou índice de massa corporal (IMC=Kg/m²) prévio à gestação, em média de 31,2, enquanto o grupo controle, de 24,8. Os autores observam a ocorrência de pré-eclâmpsia em 32% das pacientes do grupo que recebeu metformina e em 10% do grupo controle ($p < 0,001$). Além disso, houve registro de quatro natimortos no grupo metformina e um caso, no grupo controle (8,0% versus 2,3%; $p = 0,042$). Dentre os quatro natimortos, no grupo metformina, duas gestantes tinham diabetes tipo 2, diagnosticado antes da atual gestação e apresentavam mau controle glicêmico. A idade gestacional e o peso no momento do parto foram 34 semanas e 2400 gramas e, 38 semanas e 4100 gramas, respectivamente. Os outros dois óbitos intra-uterinos ocorreram em pacientes com diabetes gestacional, diagnosticado no terceiro trimestre,

obesas, nulíparas, com 39 e 46 anos de idade, respectivamente, que receberam 1500 mg/dia de metformina, a partir de 28 semanas e 1000 mg/dia, a partir de 36 semanas de gestação, até o parto. No primeiro caso, ocorreu polidrâmnio e, no segundo, pré-eclâmpsia. A idade gestacional e o peso ao nascimento foram 33 semanas e 4200 gramas e, 38 semanas e 1700 gramas, respectivamente. No entanto, existe muita crítica na literatura em relação aos resultados desse estudo e ao fato de o grupo a quem foi ministrado o medicamento ter IMC significativamente maior, o que por si só já é um fator de risco para resultados perinatais ruins. Além disso, iniciaram, em média, mais tardiamente o tratamento do diabetes. Apesar de não haver dados no trabalho sobre a taxa de hemoglobina glicada, o grupo que utilizou a metformina apresentava maior taxa de doença vascular, que as pacientes do grupo que utilizou sulfoniluréia ou do grupo controle ^(29-31,38), isso pode traduzir maior severidade da doença.

Em 2006, Nanovskaya et al.⁽³⁹⁾ publicam estudo que teve por objetivo determinar as características da transferência de metformina através da placenta. O experimento é realizado por meio de modelo “ex vivo”, que ocorreu em placentas de gestantes de termo sem doenças (n=14) e de gestantes que apresentaram diabetes gestacional (n=10). Ambos os grupos apresentaram parto vaginal ou abdominal. Foi realizada a técnica de dupla perfusão das placentas, por meio da transferência de metformina e de seu isótopo, e também

de antipirina e de seu isótopo. Os autores observaram que não ocorreu diferença nos parâmetros de transferência de antipirina, entre as placentas de gestantes saudáveis e com diabetes gestacional, tendo sido constatado o mesmo fato em relação à transferência de metformina. Além disso, observaram que a metformina atravessa a placenta facilmente e que cerca de 50% do que existe no circuito materno atinge a circulação fetal.

Resultados preliminares de estudo comparando o controle glicêmico e os resultados neonatais, em pacientes com DG, usando insulina ou metformina, foram apresentados, em 2007, por Moore et al.⁽⁴⁰⁾. Nesse trabalho, as pacientes foram alocadas aleatoriamente para receber metformina ou insulina, após controle glicêmico insatisfatório com dieta e exercícios. Comparando o grupo que recebeu metformina (32 gestantes) com o grupo que recebeu insulina (31 gestantes), os autores concluem que a metformina parece ser uma alternativa eficaz ao tratamento com insulina nas gestantes com DG, visto que os resultados neonatais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em 2008, Rowan et al. publicaram trabalho que compara o uso de metformina ao de insulina no tratamento do DG⁽⁴¹⁾. O estudo foi realizado em 10 hospitais na Nova Zelândia e na Austrália. Foram incluídas gestantes com o diagnóstico de DG, com feto único e que não atingiram controle metabólico

satisfatório com dieta e exercícios físicos. O objetivo primário do estudo foi avaliar os resultados perinatais, tais como: hipoglicemia neonatal, necessidade de fototerapia, presença de desconforto respiratório, trauma fetal, índice de Apgar de quinto e sétimo minutos e prematuridade. A análise do controle glicêmico materno estava entre os objetivos secundários. Assim, foram incluídas, aleatoriamente, 363 pacientes no grupo metformina e 370 no grupo insulina. Em relação aos resultados neonatais, não se constatou diferença significativa entre os grupos, com exceção da taxa de hipoglicemia neonatal grave, que foi mais frequente no grupo que utilizou insulina (8,1%) versus 3,3% no grupo metformina ($p=0,008$). Nesse trabalho, 46,3% das pacientes em uso de metformina necessitaram da terapia insulínica complementar. Os autores concluem que a metformina, associada à insulina ou isoladamente, não aumenta as complicações perinatais quando comparada à insulina e, adicionalmente, que as pacientes preferem a metformina à insulina como tratamento.

Em estudo retrospectivo que comparou o uso de insulina (45 pacientes) ou de metformina (45 pacientes) no tratamento do DG, Terti et al.⁽⁴²⁾ não constataram diferença significativa em relação ao peso ao nascimento e aos outros resultados neonatais, com exceção da taxa de hipoglicemia, que foi maior no grupo insulina ($p=0,03$). Nesse trabalho, 18% das pacientes que

usaram a metformina tiveram controle glicêmico inadequado somente com essa medicação.

Em revisão publicada em 2009 por Nicholson et al.⁽⁴³⁾ comparando os riscos e benefícios do uso de hipoglicemiantes orais com a insulina em mulheres com DG, os autores concluem que não há aumento dos efeitos adversos maternos e neonatais ao comparar a insulina com a gliburida, acarbose ou metformina. Porém, os autores afirmam que devido à pequena quantidade de estudos comparando cada tratamento à qualidade dos estudos, à inconsistência da avaliação dos resultados e à definição dos resultados, a força de evidência da maioria dos trabalhos é baixa. Além disso, os estudos não incluem o poder da análise e poucos realizam análise estatística, levando em consideração a intenção de tratamento.

Balani et al.⁽⁴⁴⁾ publicaram, em 2009, estudo que comparou o uso de insulina com a metformina em gestantes com DG. Foram 100 pacientes em cada grupo. Aquelas que utilizaram insulina foram obtidas de um banco de dados retrospectivamente. Os autores constataram ganho de peso significativamente menor no grupo que usou a metformina, assim como taxa menor de parto pré-termo nesse grupo. Dentre os resultados neonatais, observaram taxa menor de icterícia neonatal no grupo que usou a metformina,

além de um número menor de internações em unidade de terapia intensiva neonatal nesse grupo.

Revisão da literatura, publicada por Wensel⁽⁴⁵⁾, sobre o uso da metformina em pacientes com DG conclui que a metformina parece ser eficaz no tratamento do DG, porém, mais estudos são necessários para que o uso desse medicamento seja rotineiro. Conclusão semelhante sobre o manejo do DG foi apresentada em revisão publicada por Cheung em 2009⁽⁴⁶⁾. O autor também nos lembra que a metformina, por diminuir a resistência insulínica e a neoglicogênese hepática, teoricamente, contribuiria para a preservação das funções das células beta pancreáticas, diferentemente da gliburida, que aumenta o estresse dessas células. Em teoria, a repetição do DG em cada gestação levaria ao diabetes tipo 2, devido à maior exposição dessas células ao estresse em cada gravidez. Assim, o autor admite a existência de poucas publicações sobre o tema. Por fim, recomenda cautela no uso do medicamento, em virtude dos efeitos desconhecidos, a longo prazo, na mãe e na criança.

Em revisão sistematizada da literatura sobre o uso de hipoglicemiantes orais (metformina e glibenclamida) na gestação, publicada em 2009, Silva et al.⁽⁴⁷⁾ constatam que, devido à facilidade de manuseio, ao custo econômico, e à aceitação por parte das gestantes, a terapêutica oral é extremamente tentadora quando comparada à insulino terapia. Assim, em virtude de os resultados dos

estudos mostrarem semelhante ação das drogas orais e da insulina sobre o controle glicêmico, com os mesmos resultados perinatais, os autores colocam os hipoglicemiantes orais não como uma alternativa, mas sim como primeira escolha. Porém, alegam que mais estudos devem ser realizados, com aspectos metodológicos passíveis de comparação, para que metanálises sejam realizadas, a fim de que a droga seja consagrada para uso na gestação.

Kamath et al.⁽⁴⁸⁾ publicaram estudo prospectivo não aleatório com 60 gestantes diabéticas gestacionais e tipo 2 que utilizaram insulina (n=30) ou metformina (n=30), cujo objetivo foi avaliar o controle glicêmico, as complicações maternas e os resultados neonatais. Os autores observaram médias glicêmicas menores ($p < 0,001$) entre as pacientes que utilizaram a metformina, além de controle glicêmico mais uniforme quando comparadas às do grupo insulina. A incidência de complicações maternas, tais como pré-eclâmpsia, polidrâmnio, parto prematuro e cesárea, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. As pacientes usuárias de metformina apresentaram menor ganho de peso (em média $5,5 \text{ kg} \pm 2,9 \text{ kg}$) em relação ao grupo insulina (média de $7,4 \text{ kg} \pm 2,8 \text{ Kg}$; $p = 0,017$). Quanto aos resultados neonatais, foi constatado que a taxa de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal foi maior no grupo de recém-nascidos das mães usuárias de insulina, devido à maior incidência de hiperbilirrubinemia e hipoglicemia nestes recém-nascidos. Apenas uma gestante no grupo

metformina relatou efeito colateral gastrointestinal, que foi revertido com a redução da dose do medicamento. Duas gestantes no grupo insulina apresentaram hipoglicemia sintomática. Dessa forma, os autores concluem que a metformina é uma alternativa à insulina nas gestantes diabéticas, sendo um medicamento de baixo custo, eficaz e seguro⁽⁴⁸⁾.

Em janeiro de 2010, Moore et al.⁽⁴⁹⁾, comparando o uso de metformina com gliburida no tratamento do DG, com o objetivo principal de avaliar o controle glicêmico, distribuiu, aleatoriamente, 75 gestantes no grupo metformina e 74, no grupo gliburida. Os autores observaram que 34,7% das pacientes do grupo metformina e 16,2% do grupo gliburida necessitaram de insulina, devido ao inadequado controle glicêmico ($p=0,01$). Nesse estudo, as pacientes que necessitaram de insulina foram orientadas a descontinuar o hipoglicemiante oral. O peso médio ao nascimento foi menor no grupo metformina ($p=0,02$), porém, a taxa de macrossomia não diferiu entre os grupos, assim como a taxa de hipoglicemia neonatal. Todavia, os autores alegam que tal estudo não tem poder suficiente para avaliar os resultados neonatais, devido ao tamanho amostral ser pequeno para esse objetivo.

Estudo semelhante foi conduzido, no Brasil, por Silva et al.⁽⁵⁰⁾ com o objetivo de avaliar a eficácia da gliburida e da metformina no tratamento do DG. Foram distribuídas, aleatoriamente, 40 gestantes com DG para receber

metformina e 32 para utilizar gliburida, após falha no tratamento dietético. Os autores observaram que o ganho de peso materno, durante a gestação, foi menor no grupo que utilizou a metformina ($p=0,02$). Quanto aos outros resultados analisados (níveis de glicose no jejum e pós-prandial, peso do recém-nascido ao nascimento, taxa de recém-nascidos grande para a idade gestacional e taxa de hipoglicemia neonatal) não se observou diferença significativa entre os grupos. Em relação ao número de gestantes que não atingiu controle glicêmico satisfatório com o hipoglicemiante oral, não se observou diferença entre os grupos. As pacientes que necessitaram de insulina interromperam o uso do hipoglicemiante oral quando do início da terapêutica insulínica. Por fim, os autores afirmam que o pequeno número de participantes no estudo pode ser um fator limitante, porém, seus resultados são semelhantes aos encontrados na literatura.

Finalmente, na revisão publicada, em novembro de 2010, por Dhulkotia et al.⁽⁵¹⁾ sobre o tema, não se encontrou diferença no controle glicêmico ou nos resultados perinatais ao se comparar os hipoglicemiantes orais com a insulina. Desse modo, os autores advogam que os hipoglicemiantes orais, por não necessitar de uma educação intensiva, no momento do início da terapia, como ocorre com a insulina, podem ser considerados uma alternativa segura ao uso da insulina.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 - Casuística

O presente estudo foi desenvolvido no período de 1º de novembro de 2007 a 31 de janeiro de 2010, no Setor de Endocrinopatias da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Foram avaliadas, prospectivamente, gestantes com diagnóstico de diabetes gestacional que, após uma semana de tratamento dietético, sem sucesso, foram aleatoriamente alocadas, após consentimento informado, para receber terapia medicamentosa com insulina ou com metformina.

O presente estudo está registrado no UMIN (Umin Clinical Trials Registry) sob número 000005393, podendo ser encontrado no site: www.umin.ac.jp/ctr/index/htm.

4.1.1 - Seleção de pacientes

4.1.1.1 - Critérios de inclusão

Foram recrutadas, para a presente pesquisa, pacientes com as seguintes características:

- Gestação única
- Gestantes com diagnóstico de diabetes gestacional
- Uso de terapia dietética por período mínimo de uma semana sem sucesso
- Ausência de anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas do produto conceptual detectadas pela ultrassonografia ou por avaliação neonatal
- Ausência de fatores de risco para acidose láctica, a saber: insuficiência renal ou níveis de creatinina acima de 1,2 mg/dL, insuficiência cardíaca, disfunção hepática crônica, doença pulmonar crônica grave, insuficiência coronariana, doença vascular periférica, passado de fenômenos tromboembólicos, diabetes melito 1 ou 2 ou associação dessas comorbidades

- Concordância por escrito com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Projeto de Pesquisa, aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (Anexo I).

4.1.1.2 - Critérios de exclusão:

- Execução inadequada dos exames propostos
- Perda de seguimento da paciente
- Desistência do consentimento livre e esclarecido.

4.2 - Método

4.2.1 - Diagnóstico de Diabetes Gestacional

O DG era definido, à época do estudo, como qualquer grau de intolerância a carboidratos descoberto ou que teve seu primeiro reconhecimento na gestação^(52,53). O diagnóstico era realizado utilizando-se o Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTGO) com 100 gramas de glicose (2 valores ou mais alterados) ou 2 glicemias de jejum alteradas (maior ou igual a 126 mg/dL)⁽⁵³⁾. Também foram incluídas gestantes com o diagnóstico de diabetes gestacional por meio do TTGO, com 75 gramas de glicose, tendo apresentado dois ou mais valores alterados⁽⁵³⁾.

4.2.2 - Seguimento ambulatorial

Após o diagnóstico de DG, as pacientes foram encaminhadas para seguimento especializado no ambulatório de diabetes gestacional. Na ocasião da primeira consulta pré-natal, a paciente foi submetida à anamnese clínica completa para obtenção dos dados de caracterização de idade, cor, paridade, antecedentes obstétricos e de doenças diagnosticadas previamente à gestação.

A hemoglobina glicada foi solicitada, nesse momento, e utilizada também na comparação dos grupos.

Como terapêutica inicial, optou-se pela orientação dietética (feita por nutricionista), que consistiu em aporte calórico de 25 a 35 Kcal/Kg de peso/dia de acordo com o IMC da paciente. Essas calorias foram divididas em nove partes, distribuídas da seguinte maneira: duas partes em cada grande refeição (café da manhã, almoço e jantar) e uma parte em cada pequena refeição (lanches da manhã, da tarde e noite). Também foi recomendada a distribuição das calorias, respeitando a proporção de 45% a 55% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas e 30% a 35% de lipídeos.

Para a verificação da resposta ao tratamento inicial, foi realizado controle de glicemia capilar de ponta de dedo, quatro vezes ao dia (perfil glicêmico simples), com o glicosímetro, emprestado às gestantes diabéticas pelo Setor de Endocrinopatias da Clínica Obstétrica, no momento do diagnóstico, e devolvido no fim da gestação. As pacientes foram orientadas a realizar as medidas nos seguintes horários: em jejum, duas horas após o café da manhã, duas horas após o almoço e duas horas após o jantar. Tiras para aferição da glicemia capilar de ponta de dedo foram fornecidas para cada gestante semanalmente. As pacientes foram orientadas a anotar todas as medidas de glicemia capilar em folha apropriada fornecida pelo setor. Além disso, todos os glicosímetros

possuem memória de armazenamento e seus dados eram verificados a cada consulta e confrontados com as anotações das gestantes.

Os valores de referência para as medidas de glicemia do perfil glicêmico seguiram as recomendações da ADA: jejum (≤ 95 mg/dL) e duas horas após as refeições (≤ 120 mg/dL)⁽⁵⁴⁾.

Após uma semana, as gestantes retornaram para a consulta de pré-natal e a avaliação do controle glicêmico, considerado insatisfatório se a porcentagem de valores anormais excedesse 30% das medidas ou se o percentil de peso fetal fosse maior que 75.

4.2.3 - Inclusão na pesquisa

Após o atendimento pré-natal no Setor de Endocrinopatias, as gestantes com diabetes gestacional que não atingiram adequado controle glicêmico, após terapia dietética, e que preenchessem os critérios de inclusão anteriormente citados, foram entrevistadas pela pesquisadora com a finalidade de esclarecer os passos do estudo programado e de obter sua concordância de participação (por escrito, com termo de consentimento livre e esclarecido do protocolo de pesquisa – Anexo I).

Após a concordância em participar do estudo, as gestantes foram aleatoriamente distribuídas, segundo uma lista de randomização gerada eletronicamente (www.randomization.com) para receber a terapia medicamentosa com metformina (grupo de estudo) ou com insulina (grupo controle).

A coleta de dados com preenchimento do Protocolo de Diabetes Gestacional foi realizada nas diversas etapas do seguimento médico (semanalmente), abrangendo todas as informações referentes a cada paciente, seus exames e tratamentos, bem como os dados pertinentes ao parto e ao recém-nascido.

4.2.4 - Grupos de estudo

Grupo 1 – Pacientes em uso de insulina (controle)

Grupo 2 – Pacientes em uso de metformina (estudo)

O grupo controle recebeu insulina como habitualmente é feito no serviço, iniciando com 0,4 unidades por quilo de peso ao dia de insulina humana NPH, que foi administrada da seguinte maneira, inicialmente, metade da dose total pela manhã (antes do café), $\frac{1}{4}$ da dose total antes do almoço e $\frac{1}{4}$ da dose total

às 22 horas. Por meio da avaliação do controle glicêmico, foi considerada a necessidade de se aumentar a dose de insulina ou de se acrescentar a insulina regular para um controle glicêmico satisfatório.

O grupo de estudo iniciou o uso de metformina na dosagem de 1700mg/dia dividida em duas refeições, sendo também a dose ajustada conforme a necessidade da paciente e sua tolerância ao medicamento, não ultrapassando a dosagem de 2550 mg/dia. As pacientes que não toleraram a metformina, após duas semanas de uso, interromperam o uso e iniciaram a terapêutica insulínica, na dose de 0,4 a 0,5 unidades por quilo de peso ao dia de insulina humana NPH. Na avaliação dos resultados, essas pacientes continuaram no grupo de estudo (metformina), sendo, portanto, analisadas por intenção de tratamento. As pacientes que não atingiram controle glicêmico satisfatório com metformina adicionaram a terapêutica insulínica à metformina e foram alocadas separadamente na avaliação dos dados. Os efeitos colaterais (náuseas, vômitos, aumento da frequência das evacuações) e sua frequência foram também ativamente questionados e anotados.

4.2.5 - Variáveis do período pós-natal – dados do parto e do recém-nascido

Foram registrados os dados referentes ao tipo de parto e após o parto, os resultados neonatais de interesse, ou seja:

a) Idade gestacional no momento do parto - O cálculo da idade gestacional foi obtido pela data da última menstruação e confirmado por ultrassonografia até 12 semanas ou por duas ultrassonografias seriadas até 20 semanas de gestação.

b) Tipo de parto: cesárea, fórcepe ou normal

c) Índices de Apgar no 1^o e 5^o minutos

d) Peso do RN (recém-nascido)

e) Incidência de macrossomia – peso igual ou superior a 4000 gramas

f) Presença de hipoglicemia neonatal

g) Presença de hiperbilirrubinemia neonatal

h) Presença de síndrome do desconforto respiratório

i) Valores de pH do sangue fetal do cordão ao nascimento

Foi considerada hipoglicemia neonatal a detecção de glicemia capilar inferior a 40 mg/dL nas primeiras 12 horas e, hiperbilirrubinemia, a ocorrência

de necessidade de fototerapia ou ainda transfusão sanguínea (em virtude da hiperbilirrubinemia).

Os dados foram obtidos por meio de consulta ao prontuário da paciente e acompanhamento e consulta ao prontuário do recém-nascido.

4.2.6 – Análise estatística

4.2.6.1 - Tamanho amostral

Considerando-se uma diferença de média glicêmica entre os grupos de 15 mg/dL, desvio padrão de 20 mg/dL, probabilidade de significância de 5% e poder do teste de 90%, estimou-se que o tamanho da amostra calculado para cada grupo foi de 37 pacientes. Levando-se em conta a probabilidade de perda de 10% dos sujeitos em cada grupo, o número mínimo necessário foi de 82 pacientes sendo 41 em cada grupo⁽⁴⁹⁾.

4.2.6.2 - Análise descritiva

Para a caracterização da população do estudo e para a descrição dos resultados encontrados, as variáveis quantitativas serão expressas em valores médios, mediana, valores máximos e mínimos.

4.2.6.3 - Análise comparativa

As médias glicêmicas pré e pós-tratamento, em cada período do dia, foram comparadas e submetidas a análises de variâncias com medidas repetidas com dois fatores⁽⁵⁵⁾, supondo estudo longitudinal com estruturas de correlações entre os períodos do dia, para comparar os tratamentos.

Para as comparações que apresentaram significância estatística, foram realizadas comparações múltiplas de Tukey⁽⁵⁶⁾ para verificar entre quais medicações e/ou períodos do dia ocorrem as diferenças.

As medidas antropométricas e de acompanhamento gestacional que assumem valores numéricos foram descritas, segundo os grupos de pacientes

com uso de medidas resumo, e comparadas com os grupos de interesse com uso de testes t-Student⁽⁵⁷⁾ ou testes Mann-Whitney⁽⁵⁷⁾.

As medidas nominais foram descritas, segundo os grupos de interesse, com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação com uso de testes qui-quadrado⁽⁵⁷⁾ ou testes exatos de Fisher, ou ainda, testes da razão de verossimilhança⁽⁵⁷⁾ quando a amostra foi insuficiente para aplicação do teste qui-quadrado.

As medidas que apresentaram individualmente significância estatística, entre os grupos de interesse, foram colocadas em um modelo de regressão logística múltiplo⁽⁵⁷⁾ para avaliar quais medidas conjuntamente podem diferir entre os grupos de medicamentos.

Adotou-se o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 - Caracterização da amostra

A amostra inicial foi composta de 94 pacientes, das quais duas foram excluídas por abandonar o pré-natal (uma no grupo metformina e uma usando metformina e insulina). As 92 pacientes restantes estavam alocadas no grupo 1 (insulina) e no grupo 2 (metformina). A idade das gestantes que participaram do estudo variou de 17 a 43 anos de idade, com mediana de 32 anos em ambos os grupos. Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à idade entre os grupos insulina e metformina (Tabela 1).

Quanto ao número de gestações, participaram do estudo, desde primigestas até pacientes que estavam na oitava gestação (Tabela 1). Em relação a essa variável, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 1), sendo que o grupo insulina apresentou mediana de três gestações e o grupo metformina, de duas gestações. Além disso, não se encontrou diferença significativa em relação ao número de partos totais em cada grupo (Tabela 1).

Tabela 1: Descrição da idade, do número de gestações e de partos nos grupos insulina ou metformina– HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade	Insulina	32,76	4,66	32	24	41	46	0,464
	Metformina	31,93	6,02	32	17	43	46	
	Total	32,35	5,37	32	17	43	92	
Número de gestações	Insulina	3,28	1,70	3	1	8	46	0,035*
	Metformina	2,59	1,50	2	1	8	46	
	Total	2,93	1,63	3	1	8	92	
Número de partos	Insulina	1,65	1,39	1	0	6	46	0,072*
	Metformina	1,15	1,17	1	0	5	46	
	Total	1,40	1,30	1	0	6	92	

* Resultado do teste de Mann-Whitney

Resultado do teste t-Student

Dez pacientes do grupo insulina e dezessete do grupo metformina eram nulíparas, sem diferenças entre os grupos (Tabela 2). Não foi observada diferença entre os grupos, quando se comparou o número de participantes portadoras de hipertensão arterial crônica e a de gestantes tabagistas (Tabela 2).

Tabela 2: Descrição das medidas nominais nos grupos metformina e insulina - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação				Total		P
	Insulina		Metformina		n	%	
	N	%	n	%			
Paridade							0,109
Nulíparas	10	21,7	17	37	27	29,3	
Não nulíparas	36	78,3	29	63	65	70,7	
HAC							0,643
Não	32	69,6	34	73,9	66	71,7	
Sim	14	30,4	12	26,1	26	28,3	
Tabagismo							0,434*
Não	44	95,7	41	89,1	85	92,4	
Sim	2	4,3	5	10,9	7	7,6	

HAC: Hipertensão arterial crônica

Resultado do teste qui-quadrado

* Resultado do teste exato de Fisher

Sobre o método utilizado para diagnóstico de DG, não houve diferença significativa entre os grupos., No grupo insulina, 82,61% das pacientes tiveram o diagnóstico de DG por meio do TTGO com 100 gramas de glicose, 6,52% pelo TTGO com 75 gramas de glicose e 10,87% por duas glicemias de jejum alteradas. Já, as gestantes do grupo metformina tiveram diagnóstico de DG em 89,13% das vezes pelo TTGO com 100 gramas de glicose, 8,70% por meio do TTGO com 75 gramas de glicose e 2,17% por duas glicemias de jejum alteradas.

A idade gestacional, no momento do diagnóstico e no início do medicamento, não diferiu entre os grupos, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Resultado dos testes de comparação da idade gestacional no diagnóstico de diabetes gestacional e no início do medicamento - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P
IG Diagnóstico	Insulina	30,63	3,35	30,78	16,71	36,21	46	0,756
	Metformina	30,40	3,71	30,64	15,50	35,71	46	
	Total	30,51	3,52	30,71	15,50	36,21	92	
IG Medicamento (1)	Insulina	32,05	3,50	32,07	17,71	37,86	46	0,864
	Metformina	32,18	3,70	32,36	17,50	37,14	46	
	Total	32,12	3,58	32,14	17,50	37,86	92	

IG: Idade gestacional

Resultado do teste t-Student

O índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional, o IMC no momento do diagnóstico de DG e o IMC no início da medicação estão demonstrados na Tabela 4. Observou-se, nessa tabela, que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos insulina e metformina em relação a esses parâmetros.

Tabela 4: Descrição dos Índices de Massa Corpórea (IMC) conforme o momento e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
IMC pré-gravídico	Insulina	27,99	5,86	27,24	17,10	43,56	46	0,563
	Metformina	28,68	5,60	28,53	18,92	42,53	46	
	Total	28,33	5,71	27,63	17,10	43,56	92	
IMC diagnóstico	Insulina	31,31	5,80	30,81	20,56	46,11	46	0,549
	Metformina	31,97	4,71	32,61	21,17	42,46	46	
	Total	31,64	5,26	31,95	20,56	46,11	92	
IMC no início do medica/o	Insulina	31,39	5,71	30,88	21,17	45,81	46	0,603
	Metformina	31,96	4,75	32,26	21,42	42,02	46	
	Total	31,68	5,23	31,88	21,17	45,81	92	

IMC: Índice de Massa Corpórea

Resultado do teste t-Student

A hemoglobina glicada no momento do diagnóstico de DG não apresentou diferença significativa entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5: Descrição da Hb glicada no momento do diagnóstico e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P
Hb glicada no diagnóstico	Insulina	5,93	0,80	5,65	4,90	8,80	46	0,863
	Metformina	5,90	0,75	5,75	4,70	8,60	44	
	Total	5,91	0,77	5,70	4,70	8,80	90	

Hb glicada no diagnóstico: Hemoglobina glicada no momento do diagnóstico

Resultado do teste t-Student

A porcentagem de valores glicêmicos alterados antes da utilização das medicações não diferiu significativamente entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6: Descrição da porcentagem de valores alterados antes do início dos medicamentos e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	N	p
% Valores acima ideal antes do início do medicamento	Insulina	52,52	22,03	50,93	46	0,351*
	Metformina	48,78	20,95	44,71	46	
	Total	50,65	21,46	47,08	92	

% Valores acima ideal PRÉ medicamento: Porcentagem do valores glicêmicos acima do ideal antes da introdução da medicação

* Resultado do teste de Mann-Whitney

Quanto ao quadro socioeconômico das pacientes, as do grupo metformina ganhavam em média, à época do estudo, 3,08 salários mínimos, enquanto as do grupo insulina, em média, recebiam 3,39 salários mínimos de renda, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

5.2 - Aspectos relacionados ao seguimento pré-natal

5.2.1 - Aspectos nutricionais

Em relação ao ganho de peso, nos diversos períodos, observou-se que as gestantes que utilizaram metformina tiveram menor ganho de peso entre o diagnóstico e o parto ($p=0,002$) e entre o início do medicamento e o parto ($p=0,001$), quando comparadas com aquelas que utilizaram insulina, diferença essa estatisticamente significativa (Tabela 7).

Tabela 7: Descrição do ganho de peso por períodos e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
GP (início da gestação - parto)	Insulina	10,60	7,36	9,63	-5,40	29,35	46	0,176
	Metformina	8,58	6,76	9,13	-6,60	31,00	46	
	Total	9,59	7,10	9,30	-6,60	31,00	92	
GP (diagnóstico - início do medicamento)	Insulina	0,18	1,26	0,00	-4,05	5,15	46	0,411
	Metformina	-0,01	0,97	0,30	-2,75	1,80	46	
	Total	0,08	1,12	0,20	-4,05	5,15	92	
GP (diagnóstico - parto)	Insulina	2,30	2,77	2,25	-3,95	10,65	46	0,002
	Metformina	0,53	2,52	0,45	-5,80	6,10	46	
	Total	1,42	2,78	1,25	-5,80	10,65	92	
GP (início do medicamento - parto)	Insulina	2,07	2,39	1,33	-2,30	11,00	46	0,001
	Metformina	0,43	1,99	0,23	-4,65	6,25	46	
	Total	1,25	2,34	0,80	-4,65	11,00	92	

GP (início da gestação - parto): Ganho de peso do início da gestação até o dia do parto

GP (diagnóstico - início do medicamento): Ganho de peso do diagnóstico até o início do medicamento

GP (diagnóstico - parto): Ganho de peso do diagnóstico até o dia do parto

GP (início do medicamento - parto): Ganho de peso do início do medicamento até o dia do parto

Resultado do teste t-Student

Da mesma maneira que o ganho de peso, a diferença entre o IMC no diagnóstico de DG e no dia do parto ($p=0,001$) e a diferença entre o IMC no início da medicação e no dia do parto ($p=0,001$) tiveram aumento significativamente menor no grupo metformina comparado ao grupo insulina, como se pode observar na Tabela 8.

Tabela 8: IMC segundo cada medicamento e resultado das comparações - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
IMC no parto	Insulina	32,22	5,97	31,70	21,68	48,08	46	0,921
	Metformina	32,10	4,57	32,36	22,97	40,40	46	
	Total	32,16	5,29	32,16	21,68	48,08	92	
Diferença no IMC (parto - diagnóstico)	Insulina	0,91	1,12	0,79	1,52	3,96	46	0,001
	Metformina	0,14	1,07	0,17	2,77	2,75	46	
	Total	0,52	1,16	0,44	2,77	3,96	92	
Diferença no IMC (parto - início da medicação)	Insulina	0,82	0,96	0,50	1,01	4,09	46	0,001
	Metformina	0,14	0,92	0,10	2,63	2,82	46	
	Total	0,48	1,00	0,34	2,63	4,09	92	
Diferença no IMC (parto - pré-gestacional)	Insulina	4,23	2,94	3,66	2,37	11,18	46	0,181
	Metformina	3,42	2,77	3,34	2,28	11,53	46	
	Total	3,83	2,87	3,48	2,37	11,53	92	
Diferença no IMC (início da medicação - diagnóstico)	Insulina	0,09	0,53	0,01	1,56	2,42	46	0,349
	Metformina	0,00	0,39	0,11	1,22	0,80	46	
	Total	0,04	0,46	0,09	1,56	2,42	92	

Diferença do IMC (diagnóstico – parto): Diferença entre o índice de massa corpórea no diagnóstico e no dia do parto

Diferença no IMC (início da medicação – parto): Diferença entre o índice de massa corpórea no início da medicação e no dia do parto

Diferença no IMC (pré-gestacional – parto): Diferença entre o índice de massa corpórea antes da gestação e no dia do parto

Diferença no IMC (diagnóstico – início da medicação): Diferença entre o índice de massa corpórea no diagnóstico e no início da medicação

Resultado do teste t-Student

5.2.2 – Seguimento pré-natal e intercorrências na gestação

Quanto aos dados referentes à gestação, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia, à frequência de prematuridade e quanto à necessidade de internação para o controle glicêmico (Tabela 9).

Tabela 9: Dados referentes às intercorrências da gestação e resultado dos testes de associação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação				Total		p
	Insulina		Metformina		n	%	
	N	%	n	%			
Pré-eclâmpsia							0,420
Não	36	78,3	39	84,8	75	81,5	
Sim	10	21,7	7	15,2	17	18,5	
Prematuridade							1,000
Não	41	89,1	41	89,1	82	89,1	
Sim	5	10,9	5	10,9	10	10,9	
Internação para controle glicêmico							0,129
Não	33	71,7	39	84,8	72	78,3	
Sim	13	28,3	7	15,2	20	21,7	

Resultado do teste de qui-quadrado

Do mesmo modo, não se constataram diferenças significativas entre os grupos em relação ao tipo de parto e às intercorrências no momento do parto (Tabela 10).

Tabela 10: Dados referentes ao parto e resultado dos testes de associação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação				Total		p
	Insulina		Metformina		n	%	
	n	%	n	%			
Intercorrências no parto							0,277
Não	27	58,7	32	69,6	59	64,1	
Sim	19	41,3	14	30,4	33	35,9	
Tipo de parto							0,774*
Normal	11	23,9	13	28,3	24	26,1	
Cesárea	33	71,7	30	65,2	63	68,5	
Fórcipe	2	4,3	3	6,5	5	5,4	

Resultado do teste qui-quadrado

* Resultado do teste da razão de verossimilhança

5.2.3 – Resultados do parto e do período neonatal

A idade gestacional no momento do parto, os valores de Apgar de primeiro e quinto minutos, os valores de pH de sangue de cordão umbilical e o peso dos recém-nascidos não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 11).

Tabela 11: Descrição da idade gestacional no dia do parto, dos valores de Apgar e de pH de sangue de cordão umbilical e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P
IG do parto	Insulina	38,24	1,53	38,64	31,40	40,30	46	0,776
	Metformina	38,33	1,45	38,70	32,10	40,30	46	
	Total	38,29	1,48	38,70	31,40	40,30	92	
Apgar de 1º minuto	Insulina	8,20	2,00	9,00	0,00	10,00	46	0,980*
	Metformina	8,39	1,45	9,00	4,00	10,00	46	
	Total	8,29	1,74	9,00	0,00	10,00	92	
Apgar de 5º minuto	Insulina	9,39	1,51	10,00	0,00	10,00	46	0,188*
	Metformina	9,33	0,84	9,00	6,00	10,00	46	
	Total	9,36	1,22	10,00	0,00	10,00	92	
pH de cordão umbilical	Insulina	7,22	0,08	7,23	7,06	7,46	39	0,824
	Metformina	7,22	0,07	7,23	7,05	7,33	36	
	Total	7,22	0,07	7,23	7,05	7,46	75	
Peso do RN no parto	Insulina	3237,6	586,8	3285	1250	4380	46	0,390
	Metformina	3143,7	446,6	3145	1990	3990	46	
	Total	3190,7	520,7	3205	1250	4380	92	

IG do parto: Idade gestacional no dia do parto

Apgar de 1º minuto: Apgar no primeiro minuto

Apgar de 5º minuto: Apgar no quinto minuto

pH de sangue de cordão umbilical: Valor do pH do sangue de cordão umbilical

Peso RN no parto: Peso do recém-nascido no parto

Resultado do teste t-Student

* Resultado do teste de Mann-Whitney

Referente aos dados dos RN, constatou-se que aqueles das pacientes que utilizaram insulina apresentaram um número maior de casos de hipoglicemia neonatal ($p=0,032$) quando comparado aos RN das pacientes que utilizaram metformina (Tabela 12). Porém, quanto aos outros parâmetros neonatais, não se encontrou diferença significativa entre os grupos (Tabela 12).

Tabela 12: Descrição dos dados neonatais segundo o medicamento utilizado e resultado dos testes de associação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação				Total		p
	Insulina		Metformina		n	%	
	N	%	n	%			
Macrossomia							0,242*
Não	43	93,5	46	100,0	89	96,7	
Sim	3	6,5	0	0,0	3	3,3	
Hipoglicemia neonatal							0,032
Não	35	77,8	43	93,5	78	85,7	
Sim	10	22,2	3	6,5	13	14,3	
Síndrome Desconforto Respiratório							0,964
Não	38	84,4	39	84,8	77	84,6	
Sim	7	15,6	7	15,2	14	15,4	
Hiperbilirrubinemia							0,739*
Não	40	88,9	42	91,3	82	90,1	
Sim	5	11,1	4	8,7	9	9,9	
Classificação do peso no nascimento							0,735**
PIG	4	8,7	6	13,0	10	10,9	
AIG	39	84,8	38	82,6	77	83,7	
GIG	3	6,5	2	4,3	5	5,4	

PIG: Pequeno para a idade gestacional (IG)

AIG: Adequado para a IG

GIG: Grande para a IG

Resultado do teste qui-quadrado

* Resultado do teste exato de Fisher

** Resultado do teste da razão de verossimilhanças

5.2.4 – Avaliação do controle glicêmico

A comparação das médias glicêmicas pré-tratamento não mostrou diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,790$), conforme a Tabela 13 e o Gráfico 1. Porém, após a introdução da medicação (Tabela 14 e Gráfico 2), observou-se diferença estatisticamente significativa, ao longo do dia ($p=0,020$), sendo evidente que o grupo que utilizou insulina apresentou maior média glicêmica após o jantar ($p=0,042$).

Tabela 13: Descrição da glicemia pré-tratamento, nos diferentes momentos do dia segundo o medicamento utilizado - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Jejum	Insulina	100,87	15,06	100,14	65,50	165,67	45
	Metformina	102,16	21,96	95,83	76,40	186,50	46
	Total	101,52	18,77	100,00	65,50	186,50	91
Pós-café	Insulina	119,81	21,59	116,29	88,71	199,67	46
	Metformina	120,67	24,04	117,60	84,50	237,67	46
	Total	120,24	22,72	116,62	84,50	237,67	92
Pós-almoço	Insulina	123,72	19,40	117,58	99,60	190,40	46
	Metformina	120,61	22,63	116,28	83,80	228,40	46
	Total	122,17	21,02	117,30	83,80	228,40	92
Pós-jantar	Insulina	132,63	23,82	129,81	93,86	214,13	46
	Metformina	131,22	25,44	123,33	101,43	251,71	46
	Total	131,92	24,52	127,75	93,86	251,71	92

Gráfico 1: Perfil médio e respectivo erro padrão da glicemia pré-tratamento nos diferentes momentos do dia, segundo o medicamento utilizado - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

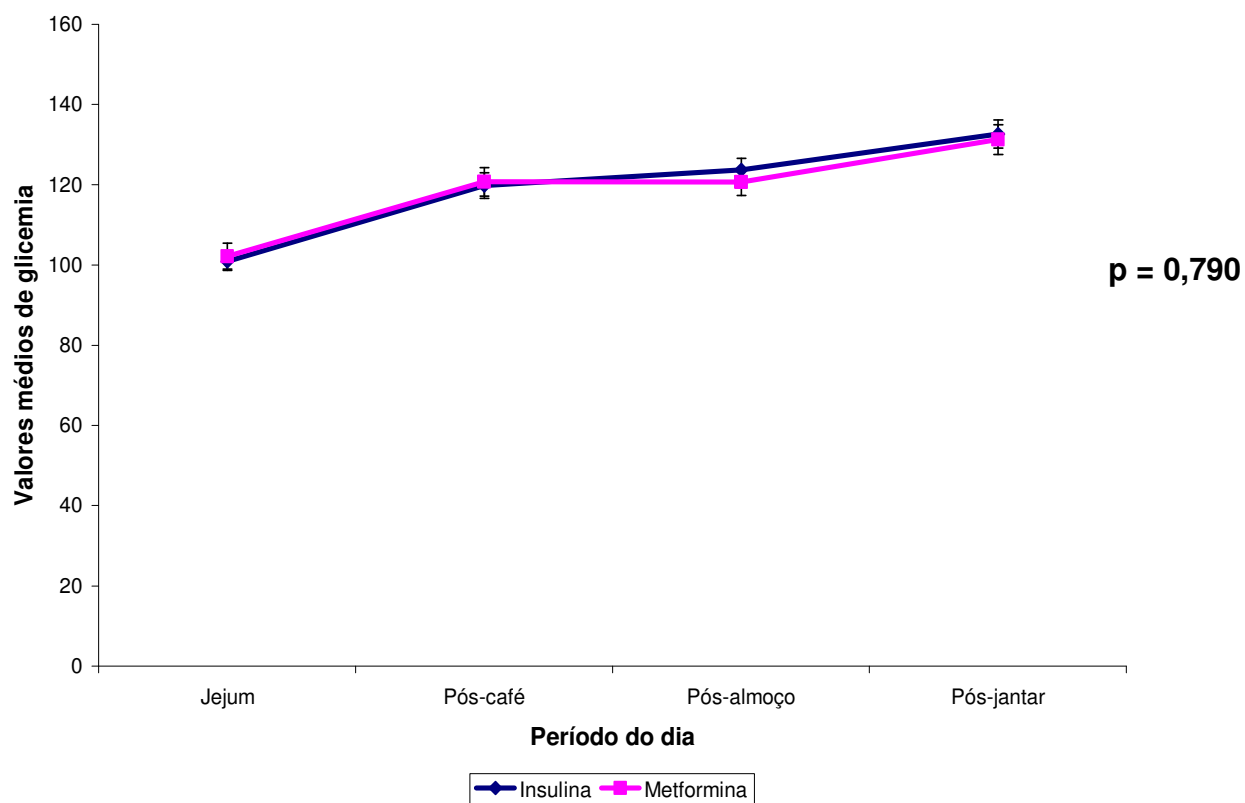
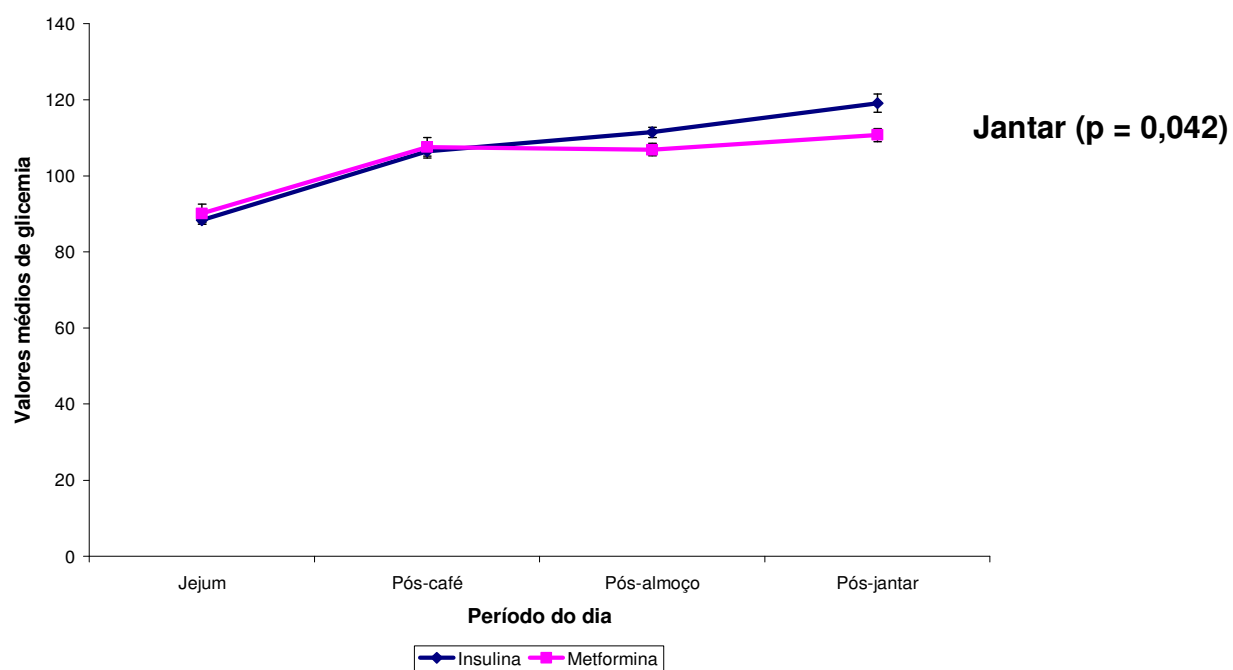


Tabela 14: Descrição da glicemia pós-tratamento nos diferentes momentos do dia, segundo o medicamento utilizado - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Jejum	Insulina	88,34	7,45	88,49	70,64	101,50	46
	Metformina	90,09	16,30	89,45	68,10	183,50	46
	Total	89,22	12,63	89,05	68,10	183,50	92
Pós-café	Insulina	106,46	11,65	106,77	85,46	136,63	46
	Metformina	107,61	16,72	105,81	75,24	171,00	46
	Total	107,03	14,34	106,24	75,24	171,00	92
Pós-almoço	Insulina	111,44	8,84	110,90	97,27	129,52	46
	Metformina	106,86	11,15	105,81	87,10	144,50	46
	Total	109,15	10,27	107,43	87,10	144,50	92
Pós-jantar	Insulina	119,09	16,47	115,42	96,94	187,00	46
	Metformina	110,71	11,53	109,00	86,83	144,32	46
	Total	114,90	14,75	112,03	86,83	187,00	92

Gráfico 2: Perfil médio e respectivo erro padrão da glicemia pós-tratamento nos diferentes momentos do dia, segundo o medicamento utilizado - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)



p = 0,020

A glicemia pós-tratamento (Tabela 15) revela que as pacientes tratadas com insulina tiveram valor pós-jantar médio maior, quando comparadas às tratadas com metformina (p=0,042).

Tabela 15: Análise das diferenças na glicemia pós-tratamento medicamentoso nos diferentes períodos do dia - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Fator	Comparação	Diferença média	Erro padrão	Valor t	gl	P*
Jejum	Insullina - Metformina	-1,75	2,69	-0,65	270	0,998
Pós-café	Insullina - Metformina	-1,15	2,69	-0,43	270	1,000
Pós-almoço	Insullina - Metformina	4,58	2,69	1,70	270	0,685
Pós-jantar	Insullina - Metformina	8,38	2,69	3,12	270	0,042

*comparações múltiplas de Tukey

5.3 – Análise dos efeitos colaterais nas pacientes que utilizaram a metformina

Constatou-se que, dentre as 46 pacientes que utilizaram a metformina associada à insulina ou isoladamente, 21 delas (45,65%) apresentaram algum efeito colateral. Dentre esses sintomas, o mais frequente foi náusea, referida isoladamente por 8 gestantes (38%). Sete (33%) relataram aumento da frequência das evacuações. A tríade náusea, vômitos e aumento da frequência das evacuações ocorreu em três grávidas (14,28%) como se pode observar na Tabela 16. A única paciente que declinou do uso da metformina e preferiu a insulina, após duas semanas de tentativa, apresentou constipação e epigastralgia.

Tabela 16: Frequência dos efeitos colaterais nas pacientes que utilizaram metformina - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Sintoma	Número de gestantes	% de grávidas
Náuseas	8	38%
Aumento da frequência das evacuações	7	33,33%
Náuseas + vômitos	1	4,76%
Náuseas + aumento da frequência das evacuações	1	4,76%
Náuseas + vômitos + aumento da frequência das evacuações	3	14,28%
Constipação + epigastralgia	1	4,76%

O número de dias, em média, que cada paciente apresentou os sintomas foi de 10,80 dias.

5.4 - Comparação entre os grupos metformina e metformina associada à insulina (ambos)

Definiu-se como grupo “ambos”, as pacientes que necessitaram de insulina, além da metformina, para controle glicêmico adequado. Esse grupo foi composto por 12 pacientes que inicialmente foram alocadas no grupo metformina (26%).

Assim, observou-se, na Tabela 17, que as pacientes do grupo “ambos” apresentaram média de idade gestacional, no diagnóstico, estatisticamente menor que aquelas que conseguiram um controle glicêmico adequado somente com a metformina ($p=0,030$). Já, o IMC pré-gravídico, o IMC no diagnóstico de DG e a hemoglobina glicada no diagnóstico de DG não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 17: Descrição das características maternas, segundo o tipo de tratamento utilizado e resultado dos testes de comparação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
IG diagnóstico	Metformina	31,40	2,36	31,43	26,56	35,71	34	0,030
	Ambos*	27,55	5,25	29,50	15,50	34,57	12	
	Total	30,40	3,71	30,64	15,50	35,71	46	
IMC pré-gravídico	Metformina	29,01	5,73	29,16	19,56	42,53	34	0,502
	Ambos*	27,73	5,35	26,30	18,92	37,28	12	
	Total	28,68	5,60	28,53	18,92	42,53	46	
IMC diagnóstico	Metformina	32,04	4,70	32,61	24,61	42,46	34	0,870
	Ambos*	31,77	4,92	32,46	21,17	39,03	12	
	Total	31,97	4,71	32,61	21,17	42,46	46	
Hb glicada no diagnóstico	Metformina	5,82	0,53	5,70	4,80	7,40	32	0,428
	Ambos*	6,11	1,17	5,85	4,70	8,60	12	
	Total	5,90	0,75	5,75	4,70	8,60	44	

Resultado do teste t-Student

Ambos: metformina e insulina

Constatou-se que a ocorrência de DG em gestação anterior não está estatisticamente associada a necessidade de insulina, além da metformina (grupo “ambos”) para um adequado controle metabólico (Tabela 18).

Tabela 18: Descrição dos casos segundo a ocorrência de DG anterior de acordo com os medicamentos utilizados e resultado do teste de associação - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

DG anterior	Medicação				Total		p
	Metformina		Ambos		N	%	
	N	%	n	%			
Não	30	88,2	9	75,0	39	84,8	0,355*
Sim	4	11,8	3	25,0	7	15,2	
Total	34	100	12	100	46	100	

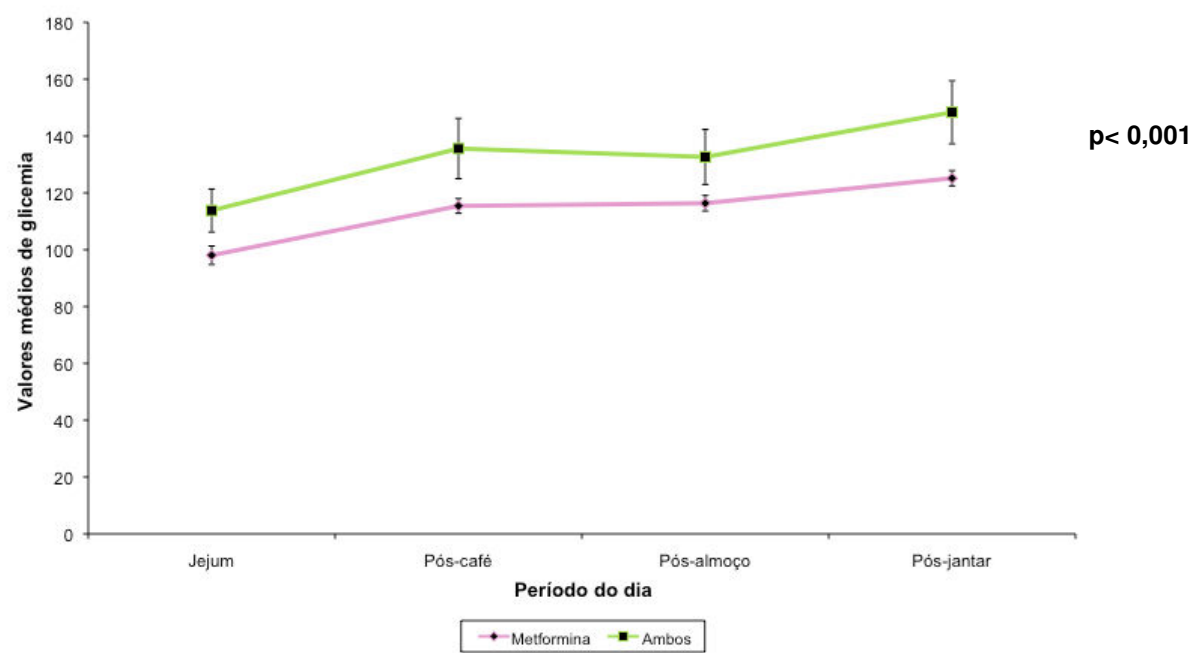
* Resultado do teste exato de Fisher

Em relação ao controle glicêmico, perceberam-se médias glicêmicas maiores pré-tratamento nas pacientes que utilizaram ambas as medicações em todos os períodos do dia (Tabela 19 e Gráfico 3).

Tabela 19: Descrição da glicemia pré-tratamento nos diferentes períodos do dia segundo o tipo de medicamento utilizado - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Jejum	Metformina	98,05	19,03	94,68	76,40	186,50	34
	Ambos	113,81	26,20	109,65	89,63	183,14	12
	Total	102,16	21,96	95,83	76,40	186,50	46
Pós-café	Metformina	115,41	15,09	115,25	84,50	152,00	34
	Ambos	135,60	36,77	129,99	94,20	237,67	12
	Total	120,67	24,04	117,60	84,50	237,67	46
Pós-almoço	Metformina	116,37	15,90	114,79	83,80	158,50	34
	Ambos	132,65	33,51	121,45	107,14	228,40	12
	Total	120,61	22,63	116,28	83,80	228,40	46
Pós-jantar	Metformina	125,16	15,67	120,22	101,43	173,00	34
	Ambos	148,39	38,41	137,50	115,89	251,71	12
	Total	131,22	25,44	123,33	101,43	251,71	46

Gráfico 3: Perfis médios e respectivos erros padrão da glicemia pré-tratamento, nos diferentes momentos do dia, segundo os medicamentos utilizados - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)



* Ambos: metformina associada à insulina

Com o objetivo de prever quais pacientes em uso de metformina necessitaram de terapêutica complementar com insulina, utilizou-se o modelo de regressão logística.

As variáveis incluídas no modelo de regressão logística foram: idade gestacional no diagnóstico de DG e média glicêmica pré-tratamento, sendo ambas selecionadas pelo modelo e estatisticamente significativas (Tabela 20) .

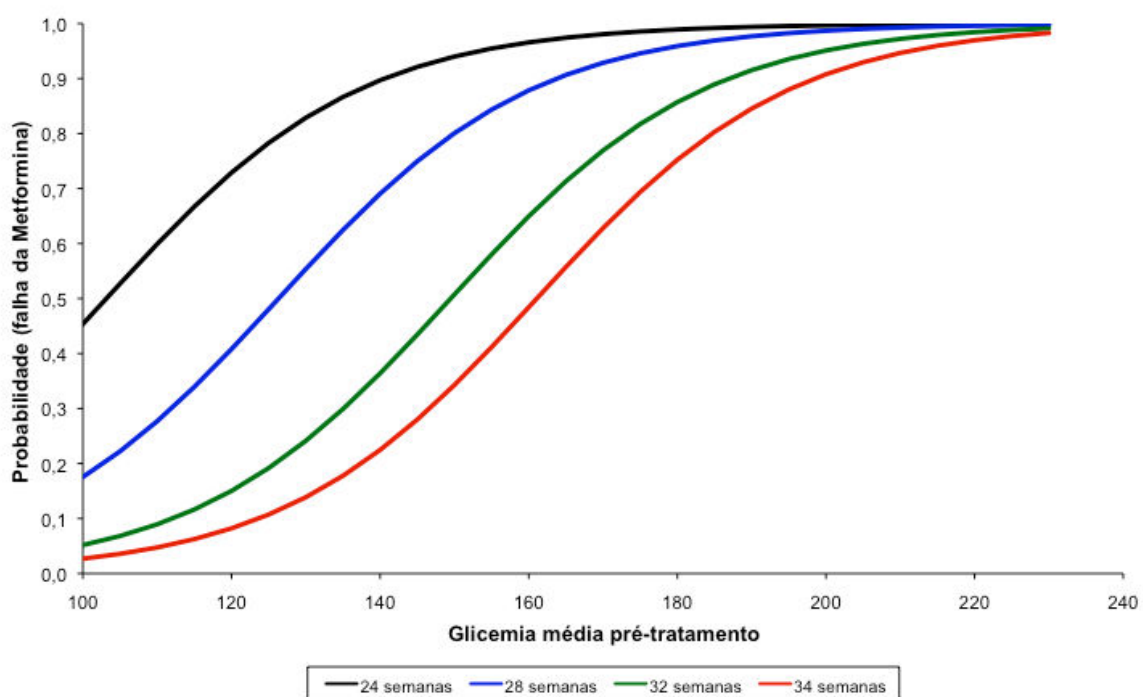
Tabela 20: Resultado do modelo de regressão logística múltiplo predição da necessidade de utilização de insulina em pacientes tratadas inicialmente com metformina - HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
IG diagnóstico	0,71	0,52	0,97	0,032
Media glicêmica pré tratamento	1,061	1,001	1,124	0,046

A Tabela 20 mostra que o aumento de uma semana na idade gestacional de diagnóstico do DG acarreta chance 29% menor de a paciente vir a necessitar de insulina como complementação ao uso de metformina, para obter um controle glicêmico satisfatório. Observou-se, também, que o aumento de uma unidade nos níveis glicêmicos médios ao longo dia do pré-tratamento medicamentoso acarreta aumento na chance de 6,1% de falha no controle do diabetes com uso da metformina isoladamente.

Foi ainda possível a construção de curva de probabilidade de necessidade de complementação da terapêutica com insulina (Gráfico 4).

Gráfico 4: Probabilidade estimada de necessidade de uso de insulina complementar à metformina no tratamento do diabetes gestacional, segundo a glicemia média pré-tratamento medicamentoso e idade gestacional de diagnóstico de diabetes gestacional- HC-FMUSP (novembro de 2007 a janeiro de 2010)



6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A incidência do diabetes gestacional deve aumentar nos próximos anos devido aos novos critérios de diagnóstico e da epidemia de obesidade que acomete as mulheres em todo o mundo. Devido às consequências para o recém-nascido, novas formas de tratamento têm sido investigadas para facilitar o manejo da doença e propiciar controle glicêmico adequado, visto ser o último o responsável pelo bom resultado perinatal^(12,17,19).

O trabalho em questão foi um estudo prospectivo, randomizado e controlado, com tamanho amostral definido conforme dados da literatura e adequado para o objetivo primário, isto é, a avaliação do controle glicêmico⁽⁴⁹⁾. Para melhor aplicabilidade clínica, optou-se pela análise estatística por intenção de tratamento para que fosse avaliada realmente a possibilidade de utilização do medicamento na prática clínica.

Apesar da ampla utilização do referido medicamento no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, algumas dúvidas ainda persistem quanto ao seu uso durante a gestação.

Uma das mais frequentes preocupações quanto à segurança do uso de metformina é o risco de ocorrência de acidose láctica, descrita como acidose na presença de níveis de lactato maiores ou iguais a 5 mmol/l⁽⁵⁸⁾. Trata-se de evento raro descrito em pacientes que utilizaram metformina, mas que usualmente apresentavam outros fatores de risco para a ocorrência desse evento.

Em 1999, Stang et al.⁽⁵⁸⁾ publicaram estudo com o objetivo de determinar a incidência de acidose láctica em uma população geograficamente definida de usuários de metformina. Os dados foram coletados de um departamento governamental de uma província no Canadá, com cerca de um milhão de habitantes. Todas as pessoas que receberam uma ou mais prescrições de metformina, entre 1980 e 1995, foram contabilizadas e todos os casos de acidose láctica foram investigados para se averiguar o uso ou não de metformina nestes. Além disso, todos os óbitos de pacientes que utilizaram o medicamento foram reavaliados. Durante o período de estudo, 11.797 habitantes receberam uma ou mais prescrições de metformina, resultando em 22.296 pessoas-ano expostas. No mesmo período, a taxa de acidose láctica foi de 9 casos por 100.000 pessoas-ano em pacientes que utilizaram o medicamento, em Saskatchewan, no Canadá. Essa taxa, segundo os autores, foi similar a trabalhos anteriores, como também o fato de que os dois pacientes portadores de tal enfermidade também apresentavam sepse e idade avançada,

o que condiz com estudos anteriores, em que havia outros fatores de risco para a acidose láctica. Portanto, segundo os autores, esse estudo indica que a acidose láctica entre os usuários de metformina é um evento raro e que, na maioria das vezes, está associado a fatores de risco concomitantes.

Salpeter et al.⁽⁵⁹⁾, em 2003, publicaram meta-análise sobre a incidência de acidose láctica em pacientes com diabetes tipo 2 que fazem uso de metformina. De janeiro de 1959 a março de 2002, foram avaliados pacientes que utilizaram a metformina como monoterapia ou em combinação com outros tratamentos e os casos de acidose láctica foram registrados no grupo metformina e no grupo placebo ou naquele que recebeu outras medicações. A incidência de acidose láctica no grupo metformina foi de 8,1 casos por 100.000 pacientes-ano e no grupo controle, 9,9 casos por 100.000 pacientes-ano. Também não houve diferença nos níveis de lactato entre o grupo metformina e o placebo ou aquele que recebeu outro medicamento anti-hiperglicemiante. Assim, os autores concluem que não há evidência de que a metformina esteja associada a um risco aumentado de acidose láctica e a um aumento dos níveis de lactato quando comparado às outras terapias anti-hiperglicemiantes, desde que os medicamentos sejam prescritos respeitando as contraindicações.

Em janeiro de 2006, foi publicada nova revisão⁽⁶⁰⁾ pelos mesmos autores do estudo citado anteriormente, que teve por objetivo comparar a incidência de

acidose láctica entre os pacientes com diabetes tipo 2, usuários de metformina e de outros anti-hiperglicemiantes orais ou placebo. Os autores coletaram os dados de estudos prospectivos e observacionais publicados, desde 1959 até agosto de 2005, e constatam que a incidência de acidose láctica entre os usuários de metformina é de 6,3 casos por 100.000 pacientes-ano, enquanto no grupo que não utilizou o medicamento em questão é de 7,8 casos por 100.000 pacientes-ano. Além disso, não foi observada diferença nos níveis de lactato entre os pacientes que utilizaram a metformina e aqueles que usaram outra terapia que não uma biguanida ou placebo.

O único relato, na literatura, com a associação de metformina, acidose láctica e gestação é de uma tentativa de suicídio praticada por uma paciente de 28 anos, grávida com idade gestacional de 22 semanas, que ingeriu aproximadamente 80 comprimidos (39,5 gramas) de metformina. Ela chegou à emergência cerca de 6 horas após a ingestão da medicação e encontrava-se agitada e desorientada. Apresentava acidose metabólica e hipoglicemia (glicemia sérica de 58 mg/dL). A hipoglicemia foi prontamente corrigida e outras causas possíveis de acidose metabólica foram investigadas e descartadas. Os níveis de álcool e de metanol estavam normais. Não havia sinais ou sintomas de infecção. O nível sérico de láctico foi de 225,8 mg/dL (o normal é entre 5,7 mg/dL e 22 mg/dL). Assim, a acidose láctica associada à metformina foi fortemente considerada como diagnóstico. A administração de soro fisiológico a

0,9% e bicarbonato de sódio foi iniciada para corrigir a acidose e o feto foi monitorizado. Dez horas após a admissão, o pH arterial era igual a 7,3 e não havia sinais de insuficiência renal aguda e instabilidade hemodinâmica. O feto encontrava-se sem alterações. Com 38 semanas de gestação, a paciente teve parto normal sem complicações, com recém-nascido de 3.200 gramas de peso e Apgar 8/8/10 (primeiro/quinto e décimo minutos). O recém-nascido teve seguimento pediátrico por dois anos e nenhuma anormalidade congênita foi encontrada⁽⁶¹⁾.

Salienta-se que não houve caso de acidose láctica dentre as gestantes participantes deste trabalho e nem nos estudos analisados na literatura^(21-28,32-37,41-51). Porém, afirmamos que obedecemos as condições necessárias para se evitar tal complicação dentre os critérios de inclusão no estudo, ou seja, ausência de fatores de risco para acidose láctica (insuficiência renal ou níveis de creatinina acima de 1,2 mg/dL, insuficiência cardíaca, disfunção hepática crônica, doença pulmonar hepática crônica grave, insuficiência coronariana, doença vascular periférica, passado de fenômenos tromboembólicos ou associação dessas comorbidades) o que sempre deve ser pesquisado antes do início da medicação.

Outro ponto bastante debatido em relação ao uso da metformina é a segurança para o feto. Salienta-se que, nos estudos analisados, não foram

descritos casos de teratogenicidade^(26,28-31,40-45,47-51,61), mesmo naqueles em que a medicação foi utilizada no período embrionário, não foram encontrados efeitos deletérios para o feto^(26,28,34,35). Ainda, em relação à segurança da metformina, Glueck et al.⁽⁶²⁾ em estudo prospectivo, publicado em 2004, com 90 pacientes não diabéticas com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Estas engravidaram em uso de metformina, sendo que dentre elas, 81 (84%) utilizaram o medicamento até o termo e 16 interromperam a medicação, em média, com 13 semanas de gestação. Não foi observado morte perinatal ou perda fetal no segundo ou terceiro trimestre entre as 90 pacientes.

Em abril de 2004, Glueck et al.⁽⁶³⁾ publicaram estudo prospectivo que avaliou a estatura, o peso e o desenvolvimento motor e social, nos primeiros 18 meses de vida, de 126 recém-nascidos de 109 mulheres com SOP. Estas engravidaram em uso da metformina e continuaram o seu uso durante a gestação (destas, 85% fizeram uso da medicação até o termo e o restante interrompeu o uso com cerca de 12 semanas de gestação). O peso e a estatura dos recém-nascidos foram comparados com dados daqueles do mesmo sexo, cuja fonte foi o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). O parto ocorreu no termo (com 37 semanas ou mais de gestação) em 80,2% das pacientes no grupo que utilizou metformina e em 81,7% do grupo controle ($p=0,71$). O peso ao nascimento e o comprimento não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os neonatos do sexo masculino do grupo de

mães que utilizou a metformina, quando comparados ao grupo controle, do mesmo sexo, do CDC ($p>0,05$). Porém, os neonatos do sexo feminino, quando comparados ao grupo controle do CDC, nasceram menores ($p=0,006$) e com menor peso ($p=0,04$). Entretanto, não houve diferença no crescimento de ambos os grupos, ao longo dos 18 meses de acompanhamento. Além disso, aos três, seis, nove, 12 e 18 meses de vida, todos os recém-nascidos foram avaliados por um pediatra que desconhecia a dose e a duração da terapêutica com metformina e que registrava o peso, a estatura, os defeitos (se existissem) e aplicava um questionário que abordava o desenvolvimento social e motor dos neonatos. Esse questionário foi elaborado pela Academia Americana de Pediatria, em 1993. Foi constatado que nenhum dos pacientes apresentou desenvolvimento social ou motor prejudicial, ou lentidão em seu desenvolvimento, além de não ter sido constatado nenhum efeito teratogênico da medicação no presente estudo.

Assim, é importante salientar que todos esses riscos foram avaliados e compartilhados com as pacientes, no momento de sua inclusão na presente pesquisa.

Em relação à caracterização das pacientes, observou-se que os dois grupos foram semelhantes em relação à idade (com mediana de 32 anos), ao número de partos (com mediana de um parto), ao número de pacientes

nulíparas (10 gestantes no grupo insulina e 17, no grupo metformina; $p=0,109$), à quantidade de gestantes hipertensas (14, no grupo insulina e 12, no grupo metformina) e à quantidade de pacientes tabagistas (duas, no grupo insulina e cinco, no grupo metformina; $p=0,434$). Da mesma maneira, a IG no diagnóstico (em média, 30,63 semanas, desvio padrão (DP): 3,35, no grupo insulina e média de 30,40 semanas; DP: 3,71, no grupo metformina; $p=0,756$) e no início do medicamento (em média, 32,05 semanas, no grupo insulina e 32,18, no grupo metformina; $p=0,864$) não apresentaram diferença significativa.

O IMC pré-gestacional, no diagnóstico e no início da medicação, também não apresentou diferença significativa entre os grupos, além dos valores de HbA1c, no momento do diagnóstico (média 5,93 no grupo insulina e 5,90 no metformina; $p=0,863$), que evidencia que os grupos eram metabolicamente semelhantes. Por fim, a porcentagem de valores glicêmicos anormais pré-tratamento medicamentoso não diferiu significativamente entre os grupos. Todos esses dados validam o processo de randomização e permitem a análise dos dados que representam os objetivos do presente estudo.

Quanto à frequência de pré-eclâmpsia, de prematuridade e quanto à idade gestacional, no momento do parto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como em relação aos outros resultados neonatais (valores de Apgar de primeiro e quinto minutos, valor de pH de

cordão umbilical, peso do RN ao nascimento, macrosomia fetal e necessidade de fototerapia), os quais estavam entre os objetivos secundários. Os achados deste trabalho são semelhantes aos de Moore et al.⁽⁴⁰⁾, Rowan et al.⁽⁴¹⁾, Terti et al.⁽⁴²⁾ e Silva et al.⁽⁵⁰⁾. Resultados discordantes foram encontrados por Helmuth et al.⁽³⁷⁾ que observaram a ocorrência de pré-eclâmpsia em 32% das pacientes que receberam metformina contra 10% no grupo que recebeu insulina ($p < 0,001$). No entanto, na literatura, há críticas em relação aos resultados deste estudo, visto que as gestantes do grupo metformina iniciaram o tratamento do diabetes, mais tardiamente, que o grupo controle (insulina), além de apresentarem IMC significativamente maior^(29-31,38). Outro estudo com achados diferentes desta pesquisa, em relação à taxa de icterícia neonatal, foi o publicado, em 2009, por Balani et al.⁽⁴⁴⁾ que constataram taxa menor de icterícia neonatal no grupo que utilizou a metformina quando comparado ao grupo controle (insulina). Semelhante aos achados de Balani et al.⁽⁴⁴⁾, Kamath et al.⁽⁴⁸⁾, em estudo prospectivo, comparando a metformina (n=30) com a insulina (n=30), também relataram menor incidência de hiperbilirrubinemia neonatal entre os recém-nascidos de usuárias de metformina, além da ocorrência de dois casos de hipoglicemia sintomática entre as gestantes usuárias de insulina.

Embora o tamanho amostral deste estudo não tenha sido calculado para a avaliação dos resultados neonatais, como foi o de Rowan et al.⁽⁴¹⁾, os dados corroboram os da literatura quanto à menor incidência de hipoglicemia neonatal

nos recém-nascidos provenientes de mães que utilizaram a metformina^(41,42,48). Em relação a esse dado (incidência de hipoglicemia neonatal - definida como valores de glicemia capilar < 40 mg/dL nas primeiras 12 horas de vida), observou-se diferença significativa entre os grupos (10 casos – 6,5% no grupo insulina e nenhum caso no grupo metformina, $p=0,032$), resultado também encontrado por Rowan et al.⁽⁴¹⁾ que verificaram que a hipoglicemia neonatal grave (glicemia capilar < 28,8 mg/dL) foi mais frequente nos recém-nascidos do primeiro grupo ($p=0,008$) e por Terti et al.⁽⁴²⁾ que também constataram frequência maior de hipoglicemia neonatal no grupo insulina ($p=0,03$).

Dentre as 46 gestantes que utilizaram metformina, 21 (45,65%) relataram algum efeito colateral, em algum momento do pré-natal, sendo o sintoma mais frequente o de náuseas isoladamente (38%), seguido por aumento da frequência das evacuações (33%) e pela tríade náuseas, vômitos e aumento da frequência das evacuações (14,28%). Rowan et al.⁽⁴¹⁾ relataram que 8,8% das gestantes que utilizaram metformina apresentaram algum efeito colateral gastrointestinal, todavia somente 1,9% decidiram abandonar o tratamento. Neste estudo, apenas uma gestante (2,17%) com sintoma de epigastralgia e constipação preferiu abandonar o tratamento e iniciou o uso de insulina. Atribuiu-se a elevada taxa de efeitos colaterais encontrada neste trabalho ao questionamento semanal e ativo sobre cada um deles mais frequentemente observados.

Quanto à avaliação do ganho ponderal nas pacientes com DG tratadas com metformina ou insulina, constatou-se ganho de peso significativamente menor no grupo metformina ($p=0,002$) entre o diagnóstico de DG e o parto e entre o início do medicamento e o parto ($p=0,001$). Resultados semelhantes foram observados por Rowan et al.⁽⁴¹⁾ que verificaram ganho de peso menor no grupo metformina, entre a introdução no estudo, e 36 ou 37 semanas de gestação (média de $-0,4 \text{ Kg} \pm 2,9$ no grupo metformina e $2,0 \text{ Kg} \pm 3,3$ no grupo insulina, $p<0,001$). Kamath et al.⁽⁴⁸⁾ também constaram que as pacientes usuárias de metformina apresentaram menor ganho de peso (em média $5,5 \text{ kg} \pm 2,9 \text{ kg}$) quando comparadas com as do grupo insulina (média de $7,4 \text{ kg} \pm 2,8 \text{ Kg}$; $p=0,017$).

Em relação ao controle glicêmico, observou-se que as médias glicêmicas pré-tratamento medicamentoso eram semelhantes, porém, após a introdução dos medicamentos (metformina ou insulina), verificou-se que o grupo metformina apresentou médias glicêmicas menores ($p=0,020$), principalmente após o jantar ($p=0,042$). Kamath et al.⁽⁴⁸⁾ observaram médias glicêmicas menores ($p<0,001$) entre as pacientes que utilizaram a metformina, além de controle glicêmico mais uniforme quando comparadas com as do grupo insulina, sugerindo que a metformina possa ser uma boa escolha para tratamento de pacientes com DG.

É possível que os valores mais estáveis e menores da glicemia capilar possam ser explicados pelo fato de a metformina ter seu mecanismo de ação relacionado à resistência à insulina^(29-31,43,48,51,64-68), o que corrobora a hipótese de que esse medicamento seria de grande valia nos casos de DG.

Sobre o grupo de gestantes que usavam metformina e necessitaram de insulina complementar para um controle glicêmico adequado, constatou-se que elas representavam 26,08% (n=12) das pacientes do grupo metformina, resultado semelhante ao encontrado, na literatura, por Coetzee e Jackson⁽³²⁾, em 1979 (28,6%), porém diferente de Rowan et al.⁽⁴¹⁾, em 2008 (46,3%), Terti et al.⁽⁴²⁾, também, em 2008 (18%), e Moore et al.⁽⁴⁹⁾, em 2010 (34,7%).

Por meio da regressão logística, foi possível estabelecer variáveis significativas para determinar quais pacientes do grupo metformina necessitariam de insulina complementar para controle glicêmico adequado. Essas variáveis foram a idade gestacional no diagnóstico de DG (OR; 0,71, 95% IC: 0,52 – 0,97; p=0,032) e a média glicêmica pré-tratamento medicamentoso (OR: 1,061, 95% IC: 1,001 – 1,124; p=0,046). Assim, foi possível a construção da curva de probabilidade. Rowan et al.⁽⁴¹⁾ constataram, em seu estudo, que os fatores que influenciaram o uso de insulina complementar foram: o IMC no início da gestação (p=0,01), o IMC na adesão ao estudo (p<0,001), a hemoglobina glicada no momento de adesão ao estudo

($p < 0,001$) e os valores altos de glicemia de jejum ($p < 0,001$). Neste estudo, não se observou a influência do IMC e nem da hemoglobina glicada, o que pode ser atribuído ao tamanho amostral que não foi definido com esse objetivo. Embora o tamanho amostral, assim como a proposta principal do presente trabalho não tenha sido a predição do uso de insulina nas pacientes usuárias de metformina, os achados são semelhantes ao da literatura e sinalizam preocupação quanto a quais pacientes se beneficiariam da metformina, isoladamente, até o fim da gestação, e quais teriam maior probabilidade de necessitar de insulina complementar, podendo tais dados serem úteis na escolha do medicamento a ser utilizado.

Considera-se, portanto, ser a metformina uma alternativa viável para tratamento de pacientes com DG no que se refere ao controle glicêmico. Muitas pacientes têm fobia em relação às injeções diárias de insulina e nem sempre são capazes de executar o esquema proposto, seja por não entendê-lo ou por falta de habilidade. O uso da metformina surge como opção terapêutica capaz de promover controle glicêmico satisfatório e, conseqüentemente, bons resultados perinatais. A possibilidade de predição de quais casos necessitarão de insulina complementar será também ferramenta útil para o manejo desses casos, tanto facilitando a programação da terapêutica quanto permitindo maior esclarecimento às gestantes sobre os possíveis medicamentos a serem utilizados e com isso maior adesão ao tratamento.

Apesar de os resultados do presente estudo serem animadores, visto que demonstram claramente que a metformina é eficaz para o controle glicêmico e que é possível prever quais pacientes poderiam permanecer, durante toda a gestação, utilizando esse medicamento sem a necessidade de insulina complementar, no que se refere à fetotoxicidade a longo prazo, ainda serão necessários novos estudos até que o hipoglicemiante tenha seu uso liberado, de forma plena, durante a gestação.

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, em que foram avaliadas pacientes portadoras de diabetes gestacional, tratadas com metformina e comparadas com aquelas tratadas com insulina demonstrou que a metformina foi eficaz em propiciar controle glicêmico adequado em boa parte delas, sem a necessidade de insulina, além de acarretar um ganho de peso menor e taxa de hipoglicemia neonatal menor nos recém-nascidos provenientes das mães do grupo metformina. Embora parte das pacientes tenham relatado algum efeito colateral, elas não desejaram a troca da medicação pela insulina.

Foi ainda possível identificar o grupo de pacientes com maior probabilidade de necessitar de complementação de insulina para adequado controle glicêmico, o que poderá ser ferramenta útil na escolha do medicamento a ser utilizado para o tratamento do diabetes gestacional.

8 ANEXOS

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA COMPARAÇÃO ENTRE O USO DA METFORMINA E O TRATAMENTO TRADICIONAL (INSULINA) NO TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL**

PESQUISADOR: ROSSANA PULCINELLI VIEIRA FRANCISCO

CARGO/FUNÇÃO: DOCENTE FMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 75536

UNIDADE DO HCFMUSP: OBSTETRÍCIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Estou convidando a senhora para participar da pesquisa que estamos realizando. A senhora foi escolhida porque apresenta diabetes gestacional que não atingiu um controle glicêmico (das dextros) adequado após uma semana de terapia com dieta. A senhora será escolhida para receber injeções de insulina ou um medicamento tomado por boca que se chama metformina através de sorteio. É este medicamento que queremos estudar. Queremos saber se ele traz o mesmo controle glicêmico que a insulina (injeções diárias), sem o inconveniente de ter de se aplicar as injeções ao longo do dia. O seu controle será realizado da mesma maneira que uma paciente que utiliza insulina, isto é, com picadas nos dedos várias vezes ao dia para sabermos se a senhora está apresentando um bom controle do diabetes, evitando assim as complicações que um mau controle pode trazer, como por exemplo, óbito fetal, aumento do líquido amniótico, ganho excessivo de peso para o feto e para a senhora, além de outras consequências malélicas durante a gestação. Em todos os estudos realizados nos EUA e na Europa o medicamento se mostrou seguro e eficaz. Os efeitos adversos que a senhora poderá apresentar ao utilizar este remédio são: náuseas, vômitos e diarreia, mas que ocorrem geralmente no início do tratamento e tendem a desaparecer quando o comprimido é tomado junto ou logo depois da comida. O pré-natal da senhora seguirá o protocolo de condutas para mulheres com diabetes gestacional independente da senhora estar utilizando a insulina ou o outro remédio que é um comprimido. Se a senhora estiver utilizando o comprimido e nós não observarmos um controle glicêmico adequado ou se a senhora não se adaptar a esse medicamento, a insulina poderá ser utilizada junto com o comprimido ou até mesmo passar o seu tratamento para a insulina.

Vamos ainda precisar de alguns dados referentes ao seu filho como: idade gestacional no momento do parto, tipo de parto (cesárea, fórceps ou normal), peso do seu filho no momento do nascimento, se ocorreu a necessidade de fototerapia (banho de luz), se ele precisou ficar no oxigênio e ainda, se ele precisou receber soro, além da amamentação. Os resultados de seus exames e os dados de seu filho serão mantidos em sigilo. Caso comprovemos que esse medicamento é bom para o controle da glicemia em pacientes com diabetes gestacional poderemos utilizá-lo para gestantes que venham a apresentar essa intercorrência em suas gestações. Isso fará com que elas possam utilizar um medicamento mais fácil de ser utilizado.

À qualquer momento a senhora poderá obter esclarecimento sobre quaisquer dúvidas ou resultados de exames que venham a surgir, bem como, caso queira retirar seu consentimento de participação nesse estudo, poderá fazê-lo sem que isso cause quaisquer prejuízos ao seu atendimento.

Caso a senhora não queira participar do estudo irá receber a terapia tradicional que é a insulina.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

ROSSANA PULCINELLI VIEIRA FRANCISCO – Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, sala 10083.
Tel: 30696209 ou 30696242 (Pronto socorro da Obstetrícia do HCFMUSP)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/08/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0530/07**, intitulado: "**COMPARAÇÃO ENTRE O USO DA METFORMINA E O TRATAMENTO TRADICIONAL (INSULINA) NO TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL**" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Rossana Pulcineli Vieira Francisco**

Pesquisadores Executantes: **Cristiane Pavão Spaulonci, Andréia Sapienza, Thatianne C. Trindade, Marcelo Zugaib**

CAPPesq, 30 de Agosto de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Facts Sheet: general information and national estimatives on diabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2011.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(1):S11-S61.
3. Coustan DR et al: The hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):654 e1-6.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Plano de reorganização à atenção básica à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. In: Estratégias DdAP, editor.; Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
5. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes mellitus gestacional. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(6):477-480.
6. Zugaib M. *Obstetrícia*. São Paulo: Manole; 2008:839.
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)

- Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2005;352(24):2477-2486.
8. Maganha CA, Bernardini MA, Vanni DGBS, Nomura RMY, Zugaib M. Repercussões do diabetes no feto e recém-nascido. *Rev Ginecol Obstet* 2002;13(3):158-162.
 9. Montenegro RMJ, Paccola GMFG, Faria CM, Sales APM, Montenegro APDR, Jorge SM, Duarte G, Foss MC. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999. *Arq bras endocrinol metab* 2001;45(5):467-474.
 10. Paccola GMFG, Torquato MTG, Baima JF, Duarte G, Foss MC. Diabetes mellitus e gravidez: acompanhamento de 89 gestações de 1986 a 1991 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. *Arq bras endocrinol metab* 1995;39(1):26-31.
 11. Araújo DAC, Lourdes LF, Souza LC, Almeida VA. Complicações materno-fetais em mulheres com diabetes gestacional. *Bol Centro Biol Reprod* 2004;23:25-31.
 12. Maganha CA, Vanni DGBS, Bernardini MA, Zugaib M. Tratamento do diabetes melito gestacional. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(3):330-334.
 13. Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAAC, 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):580-587.

14. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon IM, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Mild gestational hyperglycaemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(4):324-330.
15. Duarte G, Oliveira RC, Batista RLA, Dias LAR, Ferreira CHJ. Prescrição de exercício para gestantes com diabetes melito gestacional: revisão de literature. *Fisioter pesqui* 2007;14(3):76-81.
16. Barros MC, Lopes MAB, Francisco RPV, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercises and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:556.e1-6.
17. Negrato CA, Montenegro RM, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RPV, Pereira BG, Sancovski M, Torloni MR, Dib SA, Viggiano CE, Golbert A, Moisés ECD, Favaro MI, Calderon IMP, Fusaro S, Piliakas VDD, Dias JPL, Gomes MB, Jovanovic L. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2010;27(2):1-14.
18. Calderon IMP, Cunha NER, Rocha R, Costa RAA, Rudge MVC. O exercício regular no diabetes melito – implicações na prática obstétrica. *Femina* 2004;32(1):9-13.
19. Basso NAS, Kerche LTRL, Rudge MVC, Calderon IMP. Diabetes e gravidez – a terapêutica insulínica em destaque. *Femina* 2007;35(12):783-787.
20. Stang MR, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22(6):925-7.

21. Schroeder BM. ACOG releases guidelines on diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Phys* 2003;67:1619-20.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:335-48.
23. Paul S. Smith L. The metabolic syndrome in women. *J Cardiovascular Nursing* 2005;20(6):427-32.
24. Lord JM. Flight IH. Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BJM* 2003;327:951-6.
25. Norman RJ. Kidson WJ. Cueno RC. Zacharin MR. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. *MJA* 2001.
26. Nestler JE. Jakubowicz DJ. Evans WS. Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
27. Kashyap S. Wells GA. Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19(11):2474-83.
28. Glueck CJ. Wang P. Kobayashi S. Phillips H. Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-5.
29. Homko CJ. Sivan E. Reece AE. Is there a role for antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004;3(3):133-9.

30. Hughes RCE. Rowan JA. Pregnancy in woman with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic Medicine* 2006;23:318-22.
31. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy – has its time come? *Diabetic Medicine* 2006;23:223-7.
32. Coetzee EJ, Jackson WPU. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1979;16:241-5.
33. Coetzee EJ, Jackson WPU. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five and half year study at Groote Schuur hospital. *S Afr Med J*. 1980;58(20):795-802.
34. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics en the first trimester and fetal outcome. *S Afr Md J*. 1984;65(16):635-7.
35. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1985-1986;1(5):281-7.
36. Piacquadio K. Hollingsworth DR. Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338(8771):866.
37. Helmuth E. Damm P. Molsted-Petersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine* 2000;17:507-11.
38. Dornan T. Hollis S. Critical appraisal of published research evidence: treatment of gestacional diabetes. *Diabetic Medicine* 2001;18:1.

39. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GDV, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1081-5.
40. Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA, Morrison JC. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1011-5.
41. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Morre MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *Nem Eng J Med* 2008;358(19):2003-15.
42. Terti K, Ekblad U, Vahlberg T, et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: A retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud* 2008;5:95-101.
43. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205.
44. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabetic Medicine* 2009;26(8):798-802.
45. Wensel, TM. Role of metformin in the treatment of gestational diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy* 2009;43:939-943.

46. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:153-164.
47. Silva JC, Pacheco CP, Bizatto J, Bertini AM. Hipoglicemiantes orais na gestação: metformina versus glibenclamida. *Femina* 2009;37(12):667-670.
48. Kamath A, Meenakshi D, Rai L. Metformin – a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sciences* 2009;63(11):491.
49. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):55-59.
50. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010;111:37-40.
51. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents VS insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *AM J Obstet Gynecol* 2010;203:457.e1-9.
52. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7.
53. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(1):S62-S67.

54. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
55. Singer JM, Andrade DF. Analysis of longitudinal data. *Handbook of Statistics* 2000;18:Amsterdam.115-160.
56. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models* 1996;4^o. ed. Illinois:Richard D. Irwing. 1408.
57. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics* 2006; 2nd ed: Massachusetts, USA. 502.
58. Stang MR, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22(6):925-927.
59. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2594-2602.
60. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD002967.
61. Hong YC, O'Boyle CP, Chen IC, Hisao CT, Kuan JT. Metformin associated lactic acidosis in pregnant patient. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66:138-141.

62. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetic Medicine* 2004; 21:829-836.
63. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19(6):1323-1330.
64. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2001; 63:1747-1756.
65. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999; 58(1): 31 – 39, 75 – 82.
66. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574 – 579.
67. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139 – 146.
68. Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O , Rungby J. Is metformin therapy for Polycystic Ovary Syndrome safe during pregnancy? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005, 96, 410 – 412.