



Exercício físico e metformina na obesidade gestacional e prevenção *diabetes mellitus* gestacional: revisão sistemática


Iramar Baptistella do Nascimento ¹

 <https://orcid.org/0000-0003-1268-2777>


Raquel Fleig ²

 <https://orcid.org/0000-0003-1934-6936>

Matheus Leite Ramos de Souza ³

 <https://orcid.org/0000-0002-6297-6979>

Jean Carl Silva ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-3094-8180>

¹ Departamento de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente. Universidade da Região de Joinville. Campus Joinville. Rua Paulo Malschitzki, 10. Zona Industrial Norte. Joinville, SC, Brasil. CEP: 89.219-710. E-mail: ira.b.n.1967@gmail.com

² Departamento de Tecnologia Industrial. Universidade do Estado de Santa Catarina. São Bento do Sul, SC, Brasil.

³ Departamento de Medicina. Universidade da Região de Joinville. Joinville, SC, Brasil.

⁴ Setor de Alto Risco - Maternidade Darcy Vargas. Joinville, SC, Brasil.

Resumo

Objetivos: identificar a ação da metformina e da atividade física para redução do ganho de peso e prevenção do diabetes mellitus em gestantes obesas.

Métodos: a busca eletrônica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, Web of Science, Scopus e biblioteca Cochrane entre 2008 e 2018. A seleção ocorreu entre abril e julho de 2018, através dos descritores "gravidez, obesidade, metformina, tratamento, exercício". Programou-se um protocolo e consecutivamente uma etapa seletiva de inclusão/exclusão das pesquisas. Utilizou-se a estratégia "PICO". População: gestantes obesas. Intervenção: exercícios físicos e metformina. Controle: o principal comparador estabelecido foi o desfecho terapêutico com atividade física e metformina. Desfecho de interesse: controle do peso corporal.

Resultados: através da seleção do banco de dados, 3.983 artigos foram identificados sobre o tema de interesse. Após as etapas de seleção e elegibilidade, apenas 16 estudos científicos foram selecionados, dos quais 81,25% ensaios clínicos referentes aos programas de dieta, atividade física, uso da metformina e possíveis desfechos, 18,75% coorte prospectiva sobre as causas da obesidade na gestação e sua associação com o diabetes mellitus gestacional e terapêutica preventiva. O estudo apontou a possibilidade de se adequar programas de terapias físicas com a dosagem correta de metformina para um maior controle no ganho de peso gestacional. No entanto, existe a necessidade de uma maior conscientização e mudanças de hábitos da mulher obesa durante o período gestacional.

Conclusões: a droga apresenta semelhança com a atividade física ao ativar o AMPK e pode somar aos tratamentos que propõem mudanças no estilo de vida das gestantes para reduzir o ganho de peso e prevenir o diabetes mellitus gestacional com a necessidade de um melhor entendimento sobre a dosagem ideal. Desta forma, o estudo sugere que o uso da metformina não seja apenas para prevenção e intercorrências do DMG, mas também com uma investigação estritamente cuidadosa para possibilitar o seu uso em grávidas obesas não diabéticas.

Palavras-chave Gravidez, Obesidade, Metformina, Tratamento, Exercício



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042020000100002>

Introdução

As associações entre obesidade e diferentes patologias vem despertando grandes preocupações no cenário mundial.¹ No Brasil o impacto negativo sobre a incidência da obesidade e as provenientes doenças já são conhecidas nas publicações, dentre outras, os distúrbios metabólicos, endócrinos, hipertensão, diabetes e certos tipos de câncer.^{2,3}

Nas condições próprias da gestação existe uma multifatorialidade de causas que levam à obesidade, e a mesma está associada ao desenvolvimento do *diabetes mellitus* gestacional (DMG).^{2,3} Dentre os problemas metabólicos na gravidez, o DMG é caracterizado como a mais comum, com uma incidência de 25% das gestações levando em consideração os critérios de diagnóstico aplicado, população estudada e grupo étnico.⁴ O DMG tende a aumentar à medida que a obesidade gestacional cresce.⁵

No entanto, a falta de controle do sobrepeso e da obesidade antes e durante a gestação necessita meios mais eficientes para conduzir o ganho de peso durante os trimestres gestacionais, prevenção nos desfechos neonatais e obesidade infantil.⁶ Dentre os principais métodos terapêuticos para a obesidade e controle do DMG estão os programas de atividade física e a restrição nos hábitos alimentares.⁷

Devido à baixa adesão das pacientes aos programas alimentares, não se observa uma redução significativa no peso da gestante obesa e na incidência do DMG.⁸ De maneira semelhante são os programas de atividade física, uma vez que estudos identificaram as dificuldades e a necessidade de uma maior conscientização da gestante para reduzir os desfechos da obesidade gestacional e do DMG.^{5,9,10}

O antidiabético oral cloridrato de metformina tem proporcionado resultados significativos na obesidade gestacional que é uma das causas primárias do DMG. No entanto, o uso da metformina durante a gravidez é controverso, embora exista segurança com o uso da droga, a ausência de dados a longo prazo requer estudos e prescrições mais cautelosas.¹¹ A associação do fármaco com programas de atividade física e mudanças no comportamento da mulher grávida sugere eficácia para obesidade e DMG.⁵ O fármaco vem demonstrando desfechos favoráveis melhorando as anormalidades glicêmicas, níveis pressóricos e, vem sendo usado em gestantes obesas com DMG com efetividade na diminuição do índice de massa corporal (IMC).¹² A prevenção é um dos aspectos chave na luta contra os desfechos provenientes do peso corporal aumentado da gestante, incidência do DMG

e intercorrências. Logo, as terapias com a metformina, suas diferentes dosagens e resultados, sugerem possibilidades de associá-la a terapêuticas físicas com maiores perspectiva de melhorar a qualidade de vida da gestante, sendo que os procedimentos e os recursos para a profilaxia da obesidade gestacional e DMG ainda são obstáculos a serem vencidos no cenário obstétrico.^{5,9,12,13} Portanto, este estudo tem por objetivo identificar a ação da metformina e da atividade física para redução do ganho de peso e prevenção do DMG em gestantes obesas.

Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura entre os anos de 2008 e 2018 selecionados entre abril e junho de 2018. Desenvolveu-se um protocolo envolvendo um relatório de avaliação com diferentes estudos científicos. Nesta organização, utilizou-se os 27 itens estabelecidos do *checklist* PRISMA.¹⁴

Crerios de elegibilidade

Na pesquisa literária foi aplicada a estratégia "PICO". População: gestantes obesas. Intervenção: exercícios físicos e metformina. Controle: o principal comparador estabelecido foi os desfechos terapêuticos com atividade física e metformina. Desfecho de interesse: Controle do peso corporal. A preferência foi para as pesquisas com resultados a partir da ação metabólica provocada pelos programas de atividade física e pesquisas com os resultados a partir da ação farmacocinética do cloridrato de metformina. Subsequentemente, uma busca sobre a ação preventiva da atividade física e do fármaco para o DMG e a obesidade gestacional. A prioridade das buscas foram para os estudos de ensaios clínicos randomizados com o uso de atividades físicas e cloridrato de metformina na gestação. No entanto, as pesquisas não randomizadas de maior importância aos nossos propósitos poderiam ser selecionadas no fluxograma, desde que os mesmos fossem condizentes ao tema abordado na presente pesquisa. Dentre eles: os estudos de coorte prospectivos, retrospectivos, caso controle e corte transversal. Os estudos clínicos laboratoriais, revisões sistemáticas e de caracter epidemiológico foram excluídos da seleção qualitativa e/ou do fluxograma de seleção.

O fluxograma organizou-se no decorrer de uma fonte de busca de publicações científicas através de um diagrama de fluxo com idiomas em português, inglês ou espanhol. As palavras chave foram esco-

lhidas de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde Lilacs (DeCS) e as respectivas datas das publicações a partir dos anos 2008, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Web of Science*, *Scopus* com os descritores “*pregnancy, obesity, metformin, treatment, exercise*” associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”, com o propósito de conseguiremos estudos mais aderentes ao tema proposto. A população foi composta por estudos na literatura contendo em seus métodos amostras com gestantes que realizaram diferentes programas de exercícios durante a gestação e pesquisas que utilizaram o cloridrato de metformina para tratamentos preventivos à obesidade e DMG.

Pesquisas por palavras chaves em diferentes sites

PubMed/MEDLINE, LILACS, *Web of Science* e *Scopus*

“*pregnancy*” AND “*obesity*” AND “*metformin*” AND “*treatment*”; “*pregnancy*” AND “*obesity*” AND “*metformin*” AND “*exercise*”; “*pregnancy*” AND “*obesity*” AND “*treatment*”; “*pregnancy*” AND “*obesity*” AND “*exercise*”; “*obesity*” AND “*metformin*” AND “*treatment*”; “*obesity*” AND “*metformin*” AND “*exercise*”.

“*pregnancy*” OR “*obesity*” OR “*metformin*” OR “*treatment*”; “*pregnancy*” OR “*obesity*” OR “*metformin*” OR “*exercise*”; “*pregnancy*” OR “*obesity*” OR “*metformin*”; “*obesity*” OR “*metformin*” OR “*treatment*”; “*obesity*” OR “*metformin*” “*exercise*”.

Seleção dos estudos e extração dos dados

A partir da aquisição dos periódicos, três autores abstraíram os dados relevantes. Vale destacar que qualquer informação não clara ou por falta de dados sobre as características nos ensaios, os autores principais dos estudos seriam contatados para melhores esclarecimentos. O processo de seleção de referencial para revisões sistemáticas nas bases de dados eletrônicos seguiu as seguintes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, de acordo com o PRISMA¹⁴ (Figura 1).

Crerios de exclusão: trabalhos repetidos em diferentes sites de busca; leitura dos títulos e resumos não condizentes às terapias com o uso da metformina ou com programas de atividade física na gestação; análise metodológica com critérios não cumpridos, poucos detalhes na seção de métodos e

com ausência de registro científico e exclusão pelos objetivos, ou seja, não havendo consenso entre propósito, método, conclusão e, concomitantemente, estudos com menor correlação com o objetivo da presente pesquisa.

Crerios de inclusão: a população de interesse deveria ser de gestantes obesas com idade igual ou superior a 16 anos. O desfecho de interesse era identificar a efetividade das terapêuticas no peso corporal da gestante. Os pesquisadores comparavam os estudos com as terapêuticas relacionadas à atividade física e estudos com o uso de cloridrato de metformina. Os estudos randomizados controlados ou apenas ensaios clínicos tinham ordem primária na seleção. No entanto, foi possível a inclusão de outros estudos na análise qualitativa desde que fossem de total relevância aos nossos objetivos, permitindo a inclusão de estudos de coorte, caso controle, corte transversal.

Os investigadores avaliaram independentemente o risco de viés usando os critérios descritos no item subsequente. Três autores (Nascimento IB, Fleig R e Souza MLR) fizeram a busca e/ou seleção dos estudos e caso houvesse dúvida entre duas ou mais pesquisas, um quarto membro do grupo teria que fazer a análise com os parâmetros metodológicos e estratégias pré-estabelecidas e, a escolha, deveria ser por consenso dos 4 autores. Posteriormente decidiu-se desenvolver uma tabela com apenas os estudos de ensaios clínicos, na qual era o principal objetivo de busca na análise qualitativa, conforme Tabela 1.

Avaliação de viés e qualidade metodológica nos diferentes estudos

Nos estudos de ensaios clínicos utilizaram-se as diretrizes do *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0)*.¹⁵ Realizou-se uma adaptação da ferramenta considerando-se os resultados da seguinte maneira: o nível de viés correspondente ao domínio (1) (seleção) Geração da sequência aleatória, (2) (Seleção) Ocultação de alocação, (3) (performance) Cegamento de participantes e profissionais, (4) (detecção) Cegamento de avaliadores de desfecho, (5) (atrato) Desfechos incompletos, (6) (relato) Relato de desfecho seletivo, (7) (outros viés), ou seja, outras fontes de viés foram consideradas: a tendenciosidade das coletas, análise dos dados, existência ou não de imparcialidade no critério de escolha por parte dos pesquisadores.

Posteriormente identificou-se as características das populações nos diferentes artigos. Tentava-se

Figura 1

Diagrama de busca bibliográfica adaptado do PRISMA sobre o processo de seleção nos anos (2008-2018).

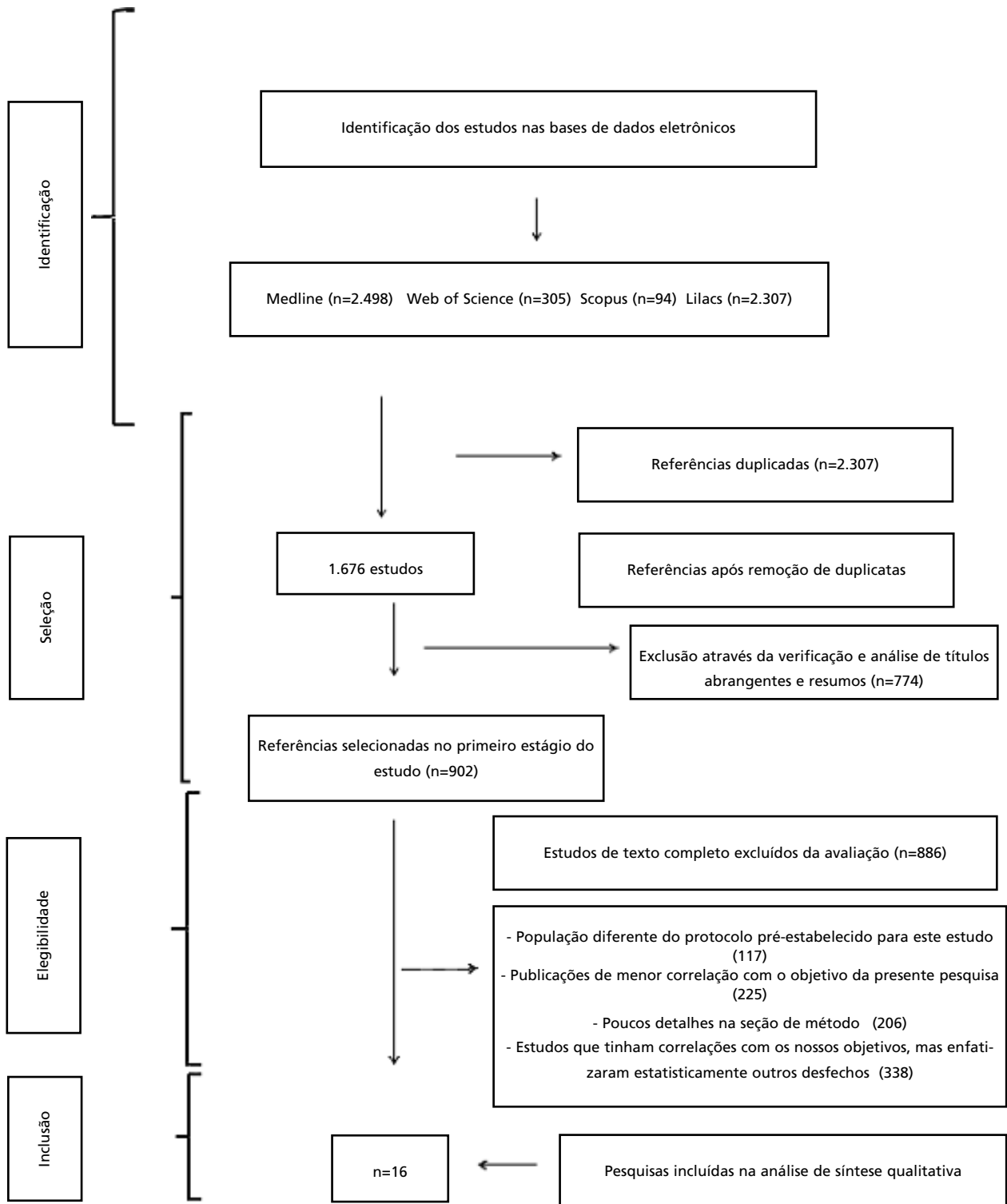


Tabela 1

Características específicas dos estudos de ensaio clínico (2008-2018).

Autor/ano	População	Tipo de estudo/Objetivo	Método	Desfechos
Koivusalo <i>et al.</i> ⁸ (2016)	293 gestantes com história de DMG e/ou IMC pré-gravidez ≥ 30 kg / m ²	Estudo randomizado controlado Avaliar se o DMG pode ser prevenido por uma intervenção moderada no estilo de vida em gestantes com alto risco para doença.	155 (grupo intervenção): receberam orientações de atividade física e dieta. 138 (grupo controle): atendimento padrão	A incidência de DMG foi de 13,9% no grupo de intervenção e 21,6% no grupo controle (IC95%= 0,40-0,98%); $p=0,044$. O ganho de peso gestacional foi menor no grupo intervenção (-0,58 kg (IC95%= -1,12 a -0,04 kg); $p=0,037$ ajustado.
Hayes <i>et al.</i> ⁹ (2015)	183 gestantes obesas	Estudo randomizado controlado Explorar os padrões de atividade física e fatores relacionados a intercorrências desfavoráveis	Três diferentes padrões de atividade física em três grupos	Desfecho secundário sobre o IMC gestacional, não apontou valores significativos na redução de peso.
Asbee <i>et al.</i> ¹⁰ (2009)	100 gestantes	Estudo randomizado controlado Exercício físico e mudanças no estilo de vida	57 (grupo intervenção): receberam orientações de atividade física e dieta. 43 (grupo Placebo): atendimento padrão	O grupo intervenção ganhou significativamente menos peso do que o grupo de pré-natal de rotina (28,7 +/- 12,5 libras (lb) em comparação com 35,6 +/- 15,5 lb, $p = 0,01$).
Brett <i>et al.</i> ²⁰ (2015)	16 gestantes	Estudos randomizados controlados Avaliação da atividade física e a qualidade da dieta materna na expressão de genes envolvidos no transporte de ácidos graxos, aminoácidos	A atividade física foi medida diretamente com a acelerometria, a composição da dieta foi avaliada com recordatórios alimentares de 24 h e a expressão gênica foi medida com arranjos de PCR	Com atividade física teve menor expressão do gene da proteína de ácidos gordos 4 de transporte (FATP4). Houve uma forte correlação positiva entre o consumo total de açúcar ($p < 0,001$).
Chiswick <i>et al.</i> ²¹ (2015)	400 gestantes	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado. A eficácia da metformina em mulheres grávidas obesas.	Grupo placebo Grupo intervenção Testar os efeitos da metformina nos desfechos materno-fetais. IMC e peso do bebê	Metformina não apresenta efeitos teratogênicos e uma droga de baixo custo.
Salles <i>et al.</i> ²² (2018)	164 gestantes obesas	Estudo randomizado controlado Avaliar a eficácia da metformina na incidência de <i>diabetes mellitus</i> gestacional (DMG) em gestantes obesas	82 grupo controle (atendimento padrão). 82 grupo intervenção (atendimento padrão em conjunto com a metformina (1000 mg/d)	Não houve valores significativos observados na variação do IMC e na prevenção do DMG.

continua

DMG = *diabetes mellitus* gestacional; DMG2 = diabetes mellitus do tipo 2; IC95% = intervalo de confiança 95%; FATP4 = transporte de ácidos graxos; GE = gordura epididimal; PCR = reação em cadeia polimerase; PC = peso corporal; 2HPG = sangue pós prandial de 2 horas; SHP = pequeno receptor órgão nuclear heterodímero; AMPK = proteína quinase ativada por adenosina monofosfato; PEPCK = carboxilase de fosfoenolpiruvato.

Tabela 1

conclusão

Características específicas dos estudos de ensaio clínico (2008-2018).

Autor/ano	População	Tipo de estudo/Objetivo	Método	Desfechos
Syngelaki et al. ²⁴ (2016)	450 gestantes obesas Metformina (n= 202) Placebo (n= 198)	Estudo randomizado controlado Identificar os desfechos com o uso da metformina em gestantes obesas não diabéticas	Dose inicial de metformina se 1000 mg/d na primeira semana e aumentada 500 mg por semana até chegar a uma dosagem máxima de 3000 mg/d na quinta semana	Ganho de peso mediano: 4.6 (1.3 a 7.2) metformina vs 6.3 (2.9 a 9.2) placebo
Beyuo et al. ²⁶ (2015)	104 gestantes com <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 (DM2) ou <i>diabetes mellitus</i> gestacional (DMG).	Estudo randomizado controlado Determinar se a metformina em monoterapia ou em combinação com a insulina é igualmente eficaz no controle do DMG.	A dose inicial de metformina foi de 500 mg/d uma vez por dia e aumentou gradualmente ao longo de duas (2) semanas, para atingir os alvos glicêmicos.	Os níveis de glicose no sangue pós-prandial de duas horas (2HPG) foram significativamente menores no grupo metformina do que no grupo insulina ($p=0,004$).
Arshad et al. ²⁷ (2016)	62 gestantes com DMG	Estudo de ensaio clínico Dieta e atividade física grupo controle Metformina 500 mg/d grupo intervenção	Avaliar os efeitos do controle da dieta e da metformina na morfologia placentária no <i>diabetes mellitus</i> gestacional (DMG).	Metformina produziu efeitos benéficos na morfologia placentária, sendo comparável ao controle normal em contraste com o grupo da dieta.
Rowan et al. ²⁸ (2016)	751 gestantes com DMG	Estudo randomizado controlado Obesarvar a aceitação da metformina em comparação com a insulina e resultados	363 mulheres designadas para a metformina, 92,6% continuaram a receber metformina até o parto e 46,3% receberam insulina suplementar. A taxa do desfecho composto primário foi de 32,0% no grupo designado para metformina e 32,2% no grupo insulina.	Mais mulheres no grupo da metformina do que no grupo da insulina afirmaram que escolheriam receber novamente o tratamento atribuído (76,6% vs. 27,2%, $p<0,001$).

DMG = *diabetes mellitus* gestacional; DMG2 = diabetes mellitus do tipo 2; IC95%= intervalo de confiança 95%; FATP4 = transporte de ácidos graxos; GE = gordura epididimal; PCR = reação em cadeia polimerase; PC = peso corporal; 2HPG = sangue pós prandial de 2 horas; SHP=pequeno receptor órgão nuclear heterodímero; AMPK = proteína quinase ativada por adenosina monofosfato; PEPCK = carboxilase de fosfocnolpiruvato.

encontrar os efeitos confundidores nos desfechos obtidos, como as idades gestacionais (IG) de entrada nas pesquisas, as dosagens de tratamentos com o uso da metformina, o delineamento e a comparação de características clínicas dos pacientes incluídos em cada estudo e, subsequentemente, o período de administração da metformina nos grupos de inter-

venção. Consecutivamente, a busca sobre os valores estatísticos recentes de maiores impactos em uma dinâmica comparativa com outros resultados precedentes. Neste momento avaliou-se a metformina nas pesquisas e os programas de atividade física principalmente nos hospitais junto às equipes multidisciplinares com o objetivo de verificar a interatividade

entre os profissionais.

Em outros tipos de estudos, o viés foi avaliado por uma adaptação da escala de Downs e Black.¹⁶ Os autores observavam uma descrição clara sobre os fatores no *chec-klist* contidos na escala. Vale destacar que a escala de Downs e Black visa avaliar estudos não relacionados a ensaios clínicos randomizados; compreende 27 questões / itens aplicáveis para avaliar a qualidade e os vieses dos artigos. Organizou-se da seguinte maneira: cada grupo de estudo obteve escore específico, ou seja, artigos de coorte, com pontuação máxima de 22; estudos de corte transversal com 12 pontos no máximo e para os estudos de caso-controle uma pontuação máxima de 27 pontos. Para garantir a proporção de resultados entre as categorias, a pontuação obtida em cada artigo foi dividida pelo escore máximo possível para cada um dos grupos estabelecidos. O estudo para alcançar o critério de inclusão deveria atingir uma pontuação superior a 70% no escore estabelecido.

Intervenções e desfechos avaliados:

- Programas de atividade física, regulação gênica e desfechos;
- Metformina, regulação gênica e desfechos.

Resultados

Os estudos científicos que participaram desta revisão sistemática encontraram-se entre os anos de (2000-2017). Através da seleção do banco de dados, 3.983 artigos foram identificados sobre o tema de interesse. Após a remoção de 2.307 artigos duplicados, 1.676 artigos em inglês, português e espanhol foram obtidos para a realização da análise. Consecutivamente uma verificação dos títulos mais abrangentes e dos resumos foram eliminados 774 artigos, resultando em 902 artigos no primeiro estágio do estudo e elegíveis para a segunda etapa da revisão sistemática. Dos 902 estudos analisados na íntegra, 886 foram excluídos por motivos melhor detalhados na Figura 1.

Na presente revisão sistemática, após a aplicação da seleção condizente aos critérios acima mencionados, obteve na inclusão 16 estudos científicos, dos quais 81,25% (n=13) ensaios clínicos referentes aos programas de dieta, atividade física, uso da metformina e possíveis desfechos (Tabela 1); 18,75% (n=3) de coorte sobre as causas da obesidade na gestação e sua associação com o DMG e terapêuticas preventivas.

Com a utilização do manual para revisões sistemáticas de intervenções, obtiveram-se treze estudos com práticas clínicas, dos quais 8 (61,53%) pesquisas apresentaram baixo risco de viés e 5

(38,46%) com risco de viés moderado.

Sobre outros tipos de estudos os valores absolutos e relativos foram observados na escala de Downs e Black. A pontuação (*Score*) e números absolutos e relativos apresentaram-se da seguinte forma: Os resultados desta revisão encontrou três estudos de coorte com o propósito pré-estabelecido e com maiores relações ao tema, 16/22 (72,72%),³ 18/22 (81,81%)⁵ e 16 /22 (72,72%).¹³ Os números absolutos e relativos encontrados foram de no mínimo 72,72% e no máximo 81,81%, apontando uma média de escore de 75,75 %.

Sobre tratamento e prevenção do DMG, o presente estudo identificou uma diferença de 1.21 a menos da glicose duas horas (2HPG) no pós-prandial em pacientes do grupo metformina em comparação com o grupo que administrou insulina e uma maior aceitação pelo cloridrato de metformina em comparação com as que fizeram uso da insulina, e de 49,4% de diferença entre os dois grupos. Em gestantes obesas não diabéticas, os achados científicos demonstraram que nas gestantes que administraram metformina, a média na redução de ganho de peso foi de 1,7 kg a menos em comparação com grupo placebo e chances reduzidas para incidência de pré-eclâmpsia de (0,24; IC95%= 0,10–0,61) ($p<0,01$).

Os resultados apontaram que a atividade física e programas alimentícios para gestantes obesas não tem demonstrado valores de maior significância. No entanto, existe a necessidade de uma maior conscientização e mudanças de hábitos da mulher obesa durante o período gestacional. Publicações científicas vem apresentando os efeitos da ação farmacocinética do cloridrato de metformina com maior controle no ganho de peso gestacional, bem como a necessidade de uma maior investigação sobre a dosagem e/ou quanto ao uso da droga. Estudos contemporâneos são necessários, com possibilidade de terapias primárias visando mudanças no estilo de vida associado a dosagens específicas de metformina na gestação, uma vez que existe similaridade entre ambos os métodos em ativar a enzima proteica quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK).

Discussão

Programas de atividade física e regulação gênica

A obesidade está fortemente relacionada ao aumento de riscos de patologias, entre elas estão a dislipidemia, *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) e

resistência à insulina.¹⁷ Existe uma dificuldade na realização de métodos apurados de tratamentos para adequar as gestantes obesas aos parâmetros de peso considerados ideais durante a gestação.¹⁸

Entre os mais recomendados métodos terapêuticos para obesidade na gestação e possíveis desfechos desfavoráveis se encontram os programas de atividade física e nutricionais.⁷ A atividade física pode ativar a AMPK e reduzir as conversões de compostos aglicanos.¹⁹

Um estudo recente mostrou que as mulheres grávidas que seguiram as diretrizes nas atividades físicas e composição de dieta alteraram a expressão gênica que se relaciona com o transporte de ácidos graxos. As mulheres ativas tiveram menor expressão de proteína 4 de transporte de ácidos graxos (FATP4).²⁰ O estudo ainda revelou uma forte correlação positiva entre o consumo total de açúcar e o transporte de glicose 1 (GLUT1) ($p < 0,001$).

Variações na atividade física materna e na composição da dieta alteraram a expressão de genes envolvidos no transporte de ácidos graxos, aminoácidos, glicose e sinalização do fator alvo de rapamicida (mTOR), que regula a energia no espaço intracelular.¹⁹ A atividade física ativa o AMPK de várias maneiras e de diferentes rotas. Para reduzir a gliconeogênese, o exercício físico aumenta o consumo de glicose pelo organismo e, subsequentemente, ocorre uma regulação negativa dos genes codificados da proteína MO25.¹⁹ Quando a proteína MO25 é suprimida, ocorre uma regulação positiva dos genes codificadores de AMPK que ativa o transdutor da proteína CREB reguladora 2 (TORC2) que tem por função controlar as atividades protêicas e inibir as conversões no fígado de compostos aglicanos (piruvato), ou seja, reduzindo a gliconeogênese.¹⁹

Metformina, regulação gênica e desfechos

Devido a íntima relação entre obesidade e DMG, a prevenção da ambas é de total importância para reduzir resultados adversos imediatos da gravidez, intercorrências, riscos no parto e custos direcionados ao tratamento do DMG.²¹

A metformina vem sendo utilizada para a obesidade gestacional e na prevenção do DMG.²² A estratégia para prevenir o DMG pode adicionar o estilo de vida da mulher, intervenções nutricionais, programas de atividade física e medidas farmacológicas.²³ Quanto a utilização da droga em gestantes obesas não diabéticas, um estudo em 2017 apresentou um ganho de peso mediano inferior na comparativa entre metformina e placebo 4.6 (1.3 a

7.2) vs 6.3 (2.9 a 9.2) respectivamente e, nos desfechos de pré-eclâmpsia (PE), uma razão de chances reduzida para o grupo metformina (OR=0,24; IC95%= 0,10–0,61) ($p < 0,01$),²⁴ uma vez que a PE apresenta fortes relações com a obesidade gestacional e o DMG.²⁵

O uso da droga se mostrou eficaz em reduzir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada nos pacientes com DM2.¹² Outra pesquisa comparando a metformina com a insulina diminuiu a glicose duas horas (2HPG) no pós-prandial em pacientes com DM2, identificando os valores de (7.84 ± 1.43) no grupo metformina *versus* (9.05 ± 1.89) no grupo insulina ($p = 0,004$) ($p < 0,01$).²⁶

A metformina é vista como uma droga segura utilizada no controle da glicemia, na redução do IMC, níveis de colesterol e frações, e não é considerada teratogênica.^{12,27} A intolerância a um fármaco é um fator importante quanto a sua aceitação.²⁶ Um estudo demonstrou uma melhor aceitação com a administração da metformina em comparação com a insulina (76,6% vs. 27,2%), respectivamente ($p < 0,01$).²⁸

A droga parece induzir a expressão gênica do pequeno receptor heterodímero do órfão nuclear (SHP; NR0B2), que contém um constituinte ativo para a ativação do AMP via proteína quinase PK (AMPK).²⁹ Autores evidenciaram que a expressão do gene SHP do hepatócito pode ser induzida pela metformina inibindo a atividade promotora do metabolismo do colesterol mediada pelo fator nuclear do hepatócito 4-alfa ou pela proteína codificada 2 (FoxA2) de Carboxiquinase de fosfoenolpiruvato (PEPCK). Dessa maneira, os pesquisadores observaram que a metformina, ao inibir esses fatores nucleares ativando o SHP e AMPK reduz a gliconeogênese hepática e a formação de lípidios.²⁹

Todavia, estudiosos expressam a necessidade de estudos extremamente cuidadosos que aperfeiçoem a dosagem a ser aplicada de acordo com suas propriedades farma-codinâmicas e farmacocinéticas durante a gravidez, uma vez que pode existir incerteza sobre o uso da droga.³⁰

Pode-se destacar como aspecto limitador desta pesquisa o restrito número de pesquisas científicas com a utilização da metformina em gestantes obesas não diabéticas e no método dos diferentes estudos a ausência de informações sobre o que estava sendo utilizado, tanto por parte do examinador quanto pelo examinado (duplo-cego). Desta maneira, reduziriam as expectativas das gestantes, bem como as consequências do efeito placebo. O ponto forte foram as pesquisas em laboratório que focalizam o equilíbrio

das sinalizações genéticas que controlam a gliconeogênese o que vem à elucidar e somar a uma nova perspectiva a redução de peso na gestante obesa e prevenção ao DMG. Sugere-se estudos com um número maior de gestantes contemplando o duplo cego e com um domínio mais direcionado ao IMC gestacional e ao DMG a partir da administração da metformina

A metformina vem conquistando a sua autonomia com melhor aceitação pela mulher grávida. A droga apresenta semelhança com a atividade física ao ativar o AMPK e, de maneira coadjuvante, pode ser um fármaco importante junto aos principais tratamentos que se propõe a mudanças no estilo de vida da gestante para redução do ganho de peso e prevenção do DMG com a necessidade de um melhor entendimento sobre a dosagem ideal. Desta forma, o estudo sugere que o uso da metformina não

seja apenas para prevenção e intercorrências do DMG, mas também com uma investigação estritamente cuidadosa para possibilitar seu uso em grávidas obesas não diabéticas.

Contribuição dos autores

Nascimento IB contribuiu na concepção, interpretação, análise de resultados e redação do método. Fleig R ajudou a escrever resultados, coletar dados e interpretação dos dados. Souza MLR realizou desenho e redação da introdução, coleta de dados e discussão de dados. Silva JC contribuiu com revisão crítica, coordenação, análise, interpretação. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Cesare MD, Bentham J, Stevens GA, Bentham J, Zhou B, Danaei G, Lu Y, Bixby H, Cowan MJ, Riley LM, Hajifathalian K, Fortunato L, Taddei C, Bennett JE, Ikeda N, Khang YH, Kyobutungi C, Laxmaiah A, Li Y, Lin HH & 31 others. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million. *Lancet*. 2016; 387 (10026): 1377-96.
2. Correia LL, Silveira DMJ, Silva AC, Campos JS, Machado MM, Rocha HAL, Cunha AJLA, Lindsay AC. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011; 16: 133-45.
3. Vernini JM, Moreli JB, Magalhães CG, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reprod Health*. 2016; 13: 100.
4. Oliveira JEP, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016.
5. Fattah EAAE. Can metformin limit weight gain in the obese with pregnancy? *Int J Reprod Contraception Obstet Gynecol*. 2016; 5 (3): 818-25
6. Ross MG, Desai M. Developmental Programming of Offspring Obesity, Adipogenesis, and Appetite. *Clin Obs Gynecol*. 2013; 56 (3): 529-36.
7. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: a clinical update. *WJD*. 2015; 6 (8): 1065-72.
8. Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, Roine RP, Lindstrom J, Erkkola M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M, Tiitinen A, Huvinen E, Andersson S, Laivuori H, Valkama A, Meinilä J, Kautiainen H, Eriksson JG, Stach-Lempinen B. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish gestational diabetes prevention study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016; 39: 24-30.
9. Hayes L, Mcparlin C, Kinnunen TI, Posto L, Robson SC, Bell, R. Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 1-8.
10. Asbee SM, Jenkins TR, Butler JR, White J, Elliot M, Rutledge A. Preventing excessive weight gain during pregnancy through dietary and lifestyle counseling: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009; 113 (2): 305-12.
11. Ferreira CB, Cesaretti ML, Ginoza M, Kohlmann Jr. O. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53 (4): 409-15.
12. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of Metformin in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (6): 765-72.
13. Fonseca MR, Laurenti R, Marin CR, Traldi MC. Ganho de peso gestacional e peso ao nascer do concepto: estudo transversal na região de Jundiaí, São Paulo, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014; 19: 1401-7.
14. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol*. 2015; 24 (2): 234-42.
15. Higgins JPT, Sally G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0.; 2011. [acesso em 14 jun 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
16. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Commun Health*. 1998; 52: 377-84.

17. Jung U, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (4): 6184-223.
18. Maffei C, Morandi A. Effect of Maternal Obesity on Foetal Growth and Metabolic Health of the Offspring. *Obes Facts.* 2017; 10 (2): 112-7.
19. Pacheco C, dos Santos LHP, Alves JO, de Queiroz AN, Soares PM, Ceccatto VM. Regulação gênica da via AMPK pelo exercício físico: Revisão sistemática e análise in silico. *Rev Bras Med do Esporte.* 2017; 23 (4): 328-34.
20. Brett K E; Ferraro Z M; Holcik M; Adamo KB. Prenatal physical activity and diet composition affect the expression of nutrient transporters and mTOR signaling molecules in the human placenta. *Placenta.* 2015; 36 (2): 204-12.
21. Chiswick CA, Reynolds RM, Denison FC, Whyte SA, Drake AJ, Newby DE. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015; 5 (1): 1110.
22. Salles WB, Nascimento IBD, Dienstmann S, Souza MLR, Silva GDD, Silva JC. Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018; 40 (4): 180-7.
23. Agha-jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (9): 1-14.
24. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2016; 374 (1): 434-34.
25. Nascimento IB, Dienstmann, Souza MLR, Fleig R, Hoffmann CBPC, Silva JC. Avaliação dos resultados da pré-eclâmpsia após o uso da metformina na gestação: revisão sistemática e metanálise. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018; 40 (11): 713-21.
26. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA, Oppong SA, Marfoh K. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015; 10 (5): 1-10.
27. Arshad R, Kanpurwala MA, Karim N, Hassan JA. Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus. *Pakistan J Med Sci.* 2016; 32 (6): 1522-27.
28. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358 (19): 2003-15.
29. Kim Y D, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes.* 2008; 57(2): 306-14.
30. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, Friedman JE, Buchanan TA, Coustan D, Aagaard K, Thornburg KL, Catalano PM, Galan HL, Hay WW Jr, Frias AE, Shankar K, Simmons RA, Moses RG, Sacks DA, Loeken MR. Acautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219: 367.e1–367.e7

Recebido em 19 de Setembro de 2019

Versão final apresentada em 17 de Outubro de 2019

Aprovado em 18 de Dezembro de 2019