VAI TRÒ CỦA METFORMIN TRONG DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ TIỀN SẢN GIẬT

ThS. BS. Phạm Công Toàn[1], ThS. BS. Võ Thị Huệ[2]

[1]Khoa Y – Đại học Quốc Gia TPHCM, [2]Khoa Y – Đại học Nguyễn Tất Thành

Tiền sản giật là nguyên nhân chính gây tử vong, bệnh tật cho mẹ và thai, là gánh nặng về kinh tế, thể chất, tinh thần cho nhiều gia đình mỗi năm. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có phương pháp quản lý hiệu quả nhằm ngăn chặn tiến triển của tiền sản giật, ngoại trừ điều trị mong đợi và chấm dứt thai kỳ; vì vậy chuẩn hóa phương pháp dự phòng và điều trị tiền sản giật là vấn đề rất cần thiết, cấp bách. Các yếu tố tân tạo mạch và kháng tạo mạch (Soluble fms-like tyrosine kinase 1 – sFlt-1, soluble endoglin-sEng) giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật. Metformin an toàn trong thai kỳ, ảnh hưởng đến nồng độ sFlt-1 nên có thể chỉ định dự phòng và điều trị tiền sản giật.

TỔNG QUAN

Tiền sản giật là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và bệnh tật cho mẹ, đã và đang trở thành thách thức lớn đối với y khoa toàn cầu. Theo ước tính, tiền sản giật ảnh hưởng đến hơn 10 triệu sản phụ trên toàn thế giới mỗi năm, gây ra 76.000 trường hợp tử vong mẹ và 500.000 tử vong sơ sinh[1]. Nhiều hiệp hội, chuyên gia đã nỗ lực nghiên cứu không ngừng để phát triển các phương pháp tầm soát và các chiến lược dự phòng tiền sản giật tối ưu.

Tiền sản giật là tình trạng tăng huyết áp (≥140/90 mmHg) và xuất hiện đạm niệu (≥300mg/ 24 giờ) khởi phát sau tuần lễ 20 của thai kỳ; nếu không có đạm niệu thường kèm theo các dấu hiệu như: giảm tiểu cầu (<100.000/l), suy giảm chức năng gan, thận, các dấu hiệu thần kinh và thị giác. Tiền sản giật được chia thành 2 nhóm: tiền sản giật khởi phát sớm (<34 tuần) và tiền sản giật khởi phát muộn (≥34 tuần). Tiền sản giật chiếm khoảng 4 – 6% dân số chung, trong đó các rối loạn đề kháng insulin như đái tháo đường type 1, type 2, đái tháo đường thai kỳ và hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS - polycystic ovary syndrome) là những yếu tố nguy cơ của tiền sản giật[2]. Đặc biệt, sản phụ bị đái tháo đường type 2 tăng nguy cơ rối loạn tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật khoảng 17 – 19%[3].

Năm 2017, thử nghiệm ASPRE thực hiện trên 26.941 thai kỳ đơn thai, đạt 76,6% thành công trong dự đoán nguy cơ tiền sản giật khởi phát sớm thông qua việc kết hợp các yếu tố nguy cơ của mẹ, huyết áp động mạch trung bình, chỉ số đập của động mạch tử cung, pregnancy – associated plasma protein A (PAPP-A) và placental growth factor (PlGF) trong 3 tháng đầu thai kỳ (11 – 13^{+6} tuần)[4]. Bên cạnh đó, sử dụng aspirin liều 150 mg mỗi ngày bắt đầu từ 11 – 14 tuần cho đến 36 tuần được chứng minh có hiệu quả giúp giảm >60% tiền sản giật khởi phát sớm[5]. Tuy nhiên, chỉ khoảng 12% tiền sản giật là khởi phát sớm và các mô hình dự đoán có độ chính xác chưa cao với tiền sản giật khởi phát muộn, đồng thời aspirin chưa chứng minh được hiệu quả cao trên nhóm bệnh nhân này[4,5].

Metformin là một biguanide có khả năng ngăn chặn quá trình ly giải glycogen tại gan, giảm hấp thu glucose tại ruột, tăng sự nhạy cảm với insulin của mô ngoại vi, được sử dụng phổ biến trong điều trị đái tháo đường trước mang thai, đái tháo đường thai kỳ, hội chứng buồng trứng

đa nang, giảm nguy cơ ung thư vú và dự phòng tiền sản giật. Metformin có khả năng làm giảm nồng độ sFlt-1, đồng thời cải thiện chức năng tim mạch và hạn chế tăng cân trong thai kỳ. Kết quả của nhiều nghiên cứu thực nghiệm và quan sát từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ghi nhận metformin có khả năng dự phòng và điều trị tiền sản giật, vì vậy metformin được mệnh danh là "aspirin của thế kỷ 21".

CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA TIỀN SẢN GIẬT

Bệnh sinh của tiền sản giật trải qua 2 giai đoạn. Bước đầu, tế bào nuôi ngoài gai nhau tấn công, xâm nhập vào hệ thống động mạch xoắn nhưng chỉ giới hạn đến lớp màng rụng mà không tiếp cận đến lớp cơ tử cung, đây là giả thuyết cho sự làm tổ nông và giảm tưới máu bánh nhau trong giai đoạn đầu thai kỳ. Trong tam cá nguyệt hai và ba, sự giảm tưới máu của bánh nhau dẫn đến tình trạng thiếu oxy nhau thai, thiếu máu cục bộ gây tăng tiết các yếu tố viêm cytokines, các mảnh tế bào vào tuần hoàn mẹ làm xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật và các dấu hiệu tổn thương đa cơ quan. Đồng thời trong giai đoạn hai, các yếu tố kháng tạo mạch được giải phóng từ bánh nhau thiếu máu vào tuần hoàn mẹ gây tổn thương tế bào nội mô. Như vậy, sự tái cấu trúc các động mạch xoắn có ý nghĩa quan trọng, giúp giảm đề kháng mạch máu và tăng tưới máu để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của thai. Trong tiền sản giật, các tế bào nuôi xâm nhập không hoàn toàn dẫn đến tái cấu trúc không toàn vẹn động mạch xoắn, tiếp tục duy trì đường kính hẹp ban đầu với đề kháng cao, tưới máu không đủ nên hậu quả là thiếu máu và oxy bánh nhau.

Sự mất cân bằng giữa các yếu tố tân tạo mạch và kháng tạo mạch giữ vai trò quan trọng trong bệnh sinh của tiền sản giật. Vascular endothelial growth factor (VEGF) là yếu tố tân tạo mạch, có tác dụng hoạt hóa VEGFR-1 và VEGFR-2, đồng thời kết hợp với tổng hợp nitric oxide (NO) cần thiết cho quá trình tân tạo mạch.

PlGF có nguồn gốc từ VEGF, tổng hợp chủ yếu từ hợp bào nuôi, có khả năng gắn vào thụ thể tyrosinase trên tế bào nuôi và tế bào nội mô mạch máu. PlGF là một protein có tác động tự tiết trên tế bào nuôi và cận tiết trong sự phát triển của mạch máu; là trung tâm điều hòa chức năng của tế bào nuôi và tế bào nội mô nên góp phần thúc đẩy quá trình tân tạo mạch. Ở bệnh nhân tiền sản giật, nồng độ PlGF thấp hơn và được phát hiện tại thời điểm 9 – 11 tuần, trước khi khởi phát các triệu chứng lâm sàng[6].

sFlt-1 đối vận với PlGF, liên quan mật thiết với mức độ nặng của tiền sản giật. sFlt-1 ức chế sản xuất VEGF, PlGF và ngăn chặn sự tương tác của các yếu tố tân tạo mạch với thụ thể nội mô mạch máu. Hậu quả gây viêm, tổn thương nội mô mạch máu, góp phần vào cơ chế bệnh sinh của thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung và tiền sản giật. Như vậy, sự tăng sFlt-1, giảm PlGF là một đặc điểm tiêu biểu của tiền sản giật và tiến hành khảo sát nồng độ sFlt-1, PlGF giúp tiên lượng nguy cơ tiền sản giật với những thay đổi xuất hiện trước 5 tuần khởi phát triệu chứng của tiền sản giật[6].

sEng là một glycoprotein màng, tương tự sFlt-1, được tiết ra từ hợp bào nuôi. sEng là một thụ thể trên bề mặt tế bào của transforming growth factor – beta (TGF-ß), liên kết và đối kháng với TGF-ß. sEng khuếch đại các tổn thương nội mô mạch máu do sFlt-1 và làm xuất hiện các triệu chứng của tiền sản giật.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA METFORMIN

Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) là một biguanide, dược phẩm có giá thành phù hợp, ít tác dụng phụ, hiệu quả trong điều trị đái tháo đường type 2 và là một chọn lựa để điều trị đái tháo đường thai kỳ. Sử dụng metformin trong 3 tháng đầu thai kỳ không làm tăng tỷ lệ dị tật thai mà còn giảm nguy cơ sẩy thai sớm, sinh non, đái tháo đường thai kỳ, cải thiện khả năng thụ thai, kết cục sản khoa của bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang

và giảm nguy cơ tiền sản giật[7]. Metformin giúp giảm đề kháng insulin thông qua việc giảm quá trình chuyển glycogen thành glucose tại gan; tăng sự nhạy cảm insulin ở mô ngoại vi, đặc biệt mô cơ; đồng thời giảm hấp thu glucose ở ruột và điều hòa quá trình ly giải lipid để giảm nồng độ acid béo tự do.

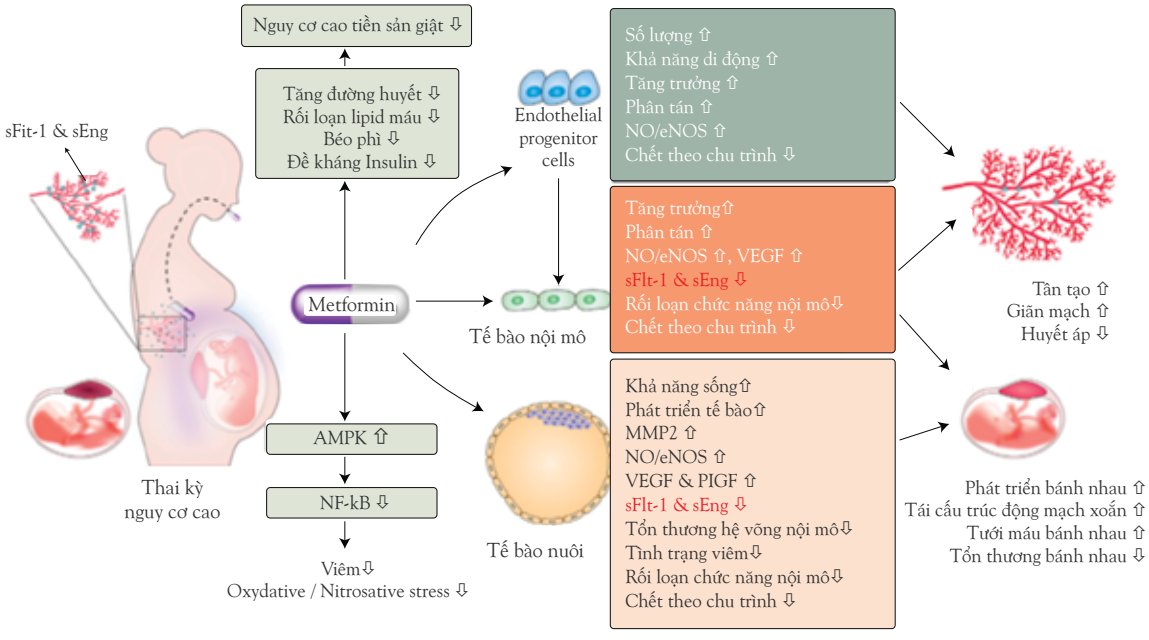
VEGF là yếu tố tân tạo mạch của tế bào nội mô, không chỉ giữ vai trò quan trọng trong quá trình tân tạo mạch của bánh nhau mà còn tham gia vào quá trình xâm nhập, tăng trưởng và biệt hóa của tế bào nuôi. Chỉ 10 μM metformin đủ để kích thích sự biểu hiện của VEGF trong môi trường thiếu oxy và tăng đường huyết. Gần đây, sử dụng 20 mg/kg metformin giúp cải thiện đáng kể nồng độ VEGF trong các mô hình thử nghiệm tiền sản giật ở chuột do chế độ ăn nhiều chất béo gây ra, tạo nền tảng lý thuyết giúp cải thiện các triệu chứng tiền sản giật ở người[8].

Năm 2015, thông qua các thử nghiệm trong môi trường nuôi cấy (in vitro, ex vivo), Brownfoot và cộng sự đã kết luận "sử dụng metformin ở liều phù hợp giúp giảm nồng độ sFlt-1 và sEng tiết ra từ tế bào nội mô, tế bào nuôi nhung mao thông qua chức năng của ty thể". Trong nghiên cứu, khi sử dụng metformin liều cao nhất (5 mmol/l) giúp giảm nồng độ sFlt-1 khoảng 53% từ tế bào nội mô và 63% từ tế bào nhau thai[9]. Trên nền tảng kiến thức đó, năm 2018, Kalafat và Sukur tiến hành phân tích tổng hợp từ 15 tài liệu tham khảo nhằm mục tiêu so sánh hiệu quả của metformin và insulin trong điều trị đái tháo đường thai kỳ. Nhóm tác giả nhận thấy metformin giúp giảm nguy cơ rối loạn tăng huyết áp thai kỳ (RR 0,56; KTC 95%, 0,37 – 0,85; n= 1.260 sản phụ) và giảm nguy cơ tiền sản giật nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (RR 0,83; KTC 95%, 0,60 – 1,14; n = 1.724 sản phụ)[10].

Ngoài ra, metformin giúp giảm C-reactive protein (CRP) và interleukin-6 là các yếu tố tiền viêm, góp phần cải thiện kết cục của trẻ sinh non và tiền sản giật (Hình 1).

METFORMIN TRONG DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ TIỀN SẢN GIẬT

Tình trạng béo phì làm tăng các kết cục bất lợi trong thai kỳ cho sản phụ, thai nhi bởi tình trạng tăng đường huyết và đề kháng insulin. Năm 2016, Syngelaki và cộng sự tiến hành thử nghiệm mù đôi trên 400 sản phụ có chỉ số BMI 35 kg/m^2 được chia thành 2 nhóm sử dụng metformin hoặc giả dược. Kết quả chính của



Hình 1. Cơ chế tác dụng của metformin trên tiền sản giật.

nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về cân nặng trung bình của trẻ sơ sinh giữa 2 nhóm, sản phụ sử dụng metformin ít tăng cân hơn nhóm giả dược (4,6 [1,3 – 7,2] so với 6,3 [2,9 – 9,2], p<0,001), đồng thời nhận thấy tần suất tiền sản giật thấp hơn (3,0% so với 11,3%; OR 0,24; KTC 95%, 0,10 – 0,61; P=0,001)[11].

Năm 2017, Alqudah và cộng sự hoàn thiện tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đầu tiên từ 5 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng, 4 nghiên cứu đoàn hệ nhằm so sánh nguy cơ tiền sản giật giữa hai nhóm điều trị với metformin và giả dược hoặc insulin. Các kết quả nghiên cứu chưa ghi nhận tỷ lệ tiền sản giật khác nhau giữa phụ nữ điều trị metformin so với nhóm giả dược và nhóm chứng[2]. Tuy nhiên, 2 nghiên cứu tiến hành so sánh tỷ lệ tiền sản giật giữa metformin và giả dược ở bệnh nhân béo phì, BMI >30 kg/m^2 nhưng không đái tháo đường đã đưa ra 2 kết quả trái ngược. Một nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tiền sản giật thấp ở nhóm sử dụng metformin (OR: 0,24; P=0,001), trong khi nghiên cứu còn lại chỉ ra tỷ lệ tiền sản giật cao hơn ở nhóm này nhưng không có ý nghĩa thống kê (OR 2,39; P=0,21). Đặc điểm về dân số chọn mẫu là điểm khác biệt cơ bản giữa 2 nghiên cứu với một nghiên cứu gồm toàn phụ nữ da trắng và một nghiên cứu bao gồm nhiều chủng tộc ở Vương quốc Anh[2]. Mặc dù, metformin tác động lên quá trình AMPK nhằm ức chế trực tiếp bệnh sinh của tiền sản giật qua các yếu tố: tân tạo mạch, chức năng nội mô và phát triển bánh nhau, nhưng các phân tích tổng hợp chưa chứng minh được hiệu quả vượt trội của metformin so với giả dược. Tuy nhiên, Vanky đã ghi nhận các biến chứng như sinh non trước 32 tuần, tiền sản giật nặng hoặc những biến chứng hậu sản chỉ xuất hiện ở nhóm giả dược (7/22 bệnh nhân so với 0/18 bệnh nhân dùng metformin; P = 0,01) do đó cần tiếp tục đẩy mạnh nhiều nghiên cứu trong tương lai[2]. Trong 6 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh giữa metformin và insulin đã ghi nhận tần suất tiền sản giật thấp hơn ở sản phụ sử dụng metformin nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (RR 0,73, KTC 95%, 0,40 – 1,34; P = 0,31). Tuy nhiên, cỡ mẫu còn giới hạn nên cần thực hiện các nghiên cứu quy mô rộng hơn nhằm khảo sát kết cục chính là tiền sản giật[2].

Năm 2018, Kalafat và cộng sự tiến hành đánh giá 15 nghiên cứu nhằm xác định mối liên quan giữa rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ với việc sử dụng metformin. Nhóm tác giả nhận thấy các sản phụ đái tháo đường thai kỳ sử dụng metformin giúp giảm nguy cơ rối loạn tăng huyết áp thai kỳ so với insulin 0,56 lần (RR: 0,56; KTC 95%, 0,37 – 0,85) và giảm nguy cơ tiền sản giật nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (RR 0,83; KTC 95%, 0,60 – 1,14). Ngoài ra, metformin cũng giúp giảm nguy cơ rối loạn tăng huyết áp thai kỳ so với các glyburide khác nhưng chưa đạt được ý nghĩa thống kê (RR 0,71; KTC 95%, 0,41 – 1,25). Ở sản phụ béo phì, metformin giúp giảm nguy cơ tiền sản giật so với nhóm giả dược nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (RR 0,74; KTC 95%, 0,09 – 6,28). Tiến hành kết hợp với phương pháp phân tích gộp ngẫu nhiên Bayes nhận thấy metformin hiệu quả trong việc phòng ngừa tiền sản giật và các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ 92,7% và 99,2% so với giả dược và các phương pháp điều trị khác[10].

Năm 2020, Nascimento và cộng sự công bố tổng quan hệ thống dựa vào các nghiên cứu trên thư viện y khoa PubMed/ MEDLINE, Web of science, Scopus, LILACS và Cochrane nhằm xác định vai trò của luyện tập thể dục và metformin trong dự phòng tiền sản giật. Qua quá trình chọn lọc, 17 nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn và nổi bật giá trị lâm sàng bao gồm: 9 thử nghiệm lâm sàng (chiếm 52,94%) về sử dụng metformin trong thai kỳ giúp giảm tần suất tiền sản giật phụ thuộc liều dùng và quan điểm điều trị; 4 thử nghiệm lâm sàng (chiếm 23,52%) chứng minh mối liên quan giữa luyện tập thể dục và tiền sản giật; 3 nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu (chiếm 17,64%) và 1 nghiên cứu bệnh chứng (chiếm 5,88%) tìm ra mối liên quan giữa luyện tập thể lực và tăng huyết áp thai kỳ. Tổng quan đã khuyến cáo nên sử dụng metformin với

liều khởi đầu 1.000 mg/ngày do khả năng thanh thải của thận tăng trong thai kỳ và liều tối đa là 1.500 mg/ngày nhằm tránh các tác dụng phụ của thuốc[12].

Cũng vào thời điểm này, Nascimento tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở sản phụ BMI 30 kg/m^2 được sử dụng metformin liều khởi đầu 1 g/ngày (n=127) và nhóm chứng (n=145), ghi nhận tỷ lệ tiền sản giật thấp hơn ở nhóm sử dụng metformin (6,3% so với 21,4%, p<0,01)[8].

Gần đây, metformin được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ với liều khởi đầu 0,5 g/ngày và tăng lên 2,5 – 3,0 g/ngày[8].

METFORMIN AN TOÀN TRONG THAI KỲ

Metformin với trọng lượng phân tử 129 Daltons có khả năng đi qua bánh nhau thông qua khuếch tán trực tiếp, nhưng nồng độ ở thai ít hơn 50% của mẹ. Tiến hành thử nghiệm nuôi cấy trong môi trường ex vivo, các nhà nghiên cứu ghi nhận thời gian muộn nhất để metformin đi từ tuần hoàn mẹ qua thai nhi khoảng 1,7 – 2,8 phút, tương tự ở sản phụ có hoặc không có đái tháo đường thai kỳ. Đồng thời, nồng độ metformin trong máu động mạch và tĩnh mạch rốn không khác biệt đã chứng minh thai nhi không sử dụng nhiều metformin nên không tăng nguy cơ dị tật thai, biến chứng cho thai và trẻ sơ sinh. Ngoài ra, nghiên cứu cũng kết luận không có sự khác biệt về phát triển thần kinh trong 2 năm đầu giữa nhóm thai nhi có tiếp xúc với metformin hay insulin trong thời kỳ bào thai, và nhóm thai nhi mà sản phụ sử dụng metformin có sự phân bố chất béo tốt hơn nhóm insulin[7]. Vì vậy, metformin an toàn, không liên quan đến các kết cục bất lợi chu sinh và được sử dụng để điều trị đái tháo đường thai kỳ.

Các tác dụng phụ thường gặp của metformin bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và được cải thiện thông qua việc tăng liều từ từ, sử dụng trong bữa ăn hoặc thay thế metformin tác dụng kéo dài. Tỷ lệ hạ đường huyết thấp hơn sử dụng insulin và ít tác dụng ngoại ý như nổi mẩn đỏ và giảm hấp thụ vitamin B12 do sử dụng thuốc kéo dài.

KẾT LUẬN

Metformin là phương pháp điều trị hiệu quả, không tăng nguy cơ hạ đường huyết ở sản phụ đái tháo đường thai kỳ, tiết kiệm chi phí điều trị, giảm nguy cơ tăng cân của mẹ, dễ sử dụng qua đường uống và nguy cơ thấp gây các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ. Đối với trẻ sơ sinh, thuốc giúp giảm nguy cơ hạ đường huyết và nhập NICU. Tóm lại, metformin an toàn, hiệu quả và có thể dự phòng các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ so với các phương pháp điều trị khác. Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu còn hạn chế và giới hạn trong các quần thể dân số với những đặc điểm riêng biệt (đái tháo đường thai kỳ, đái tháo đường type 2, béo phì …), vì vậy các nghiên cứu chưa đại diện cho toàn bộ sản phụ mang thai. Thực tế này càng chứng minh sự bức thiết của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhằm chứng minh vai trò metformin trong dự phòng tiền sản giật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006; 367: 1066–1074.
2. A.Alqudah, M.C.McKinley, et. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2019; 35: 160–172.
3. Fuchuan Wang, Guangming Cao, Wei Yi, et al. Effect of Metformin on a Preeclampsia-Like Mouse Model Induced by High-Fat Diet. BioMed Research International 2019; 4: 1-8.
4. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 492 – 495.
5. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med 2017; 377: 613–622.
6. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9(6): 669–676. doi:10.1038/nm0603-669.
7. Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217(3): 282–302, doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003.
8. Zhang Y, Liu X, Yang L and Zou L (2020) Current Researches, Rationale, Plausibility, and Evidence Gaps on Metformin for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Front. Pharmacol 2020, 11:596145. doi: 10.3389/fphar.2020.596145
9. Cheng, Decui; Zhou, Xuexin; Xu, Xianming. The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. Maternal-Fetal Medicine 2021; 3(3): 203-207.
10. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52(6):706-714. doi:10.1002/uog.19084.
11. Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. N Engl J Med 2016;374:434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.
12. Nascimento, Iramar Baptistella do, Nunes, et al. Physical exercise and metformin in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. Fisioterapiaem Movimento 2020; 33: 1-15. doi: 10.1590/1980-5918.033.AO41.