



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/2

Adriani Oliveira Galão  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Amanda Vitória Gomes  
Ana Laura Felix dos Santos da  
Silva Brandi  
Ana Laura Machado  
André Külzer  
Andrea Auler  
Andrew Heisler  
Beatriz Lima Silveira  
Bruno Wegner  
Carlos Alberto legli da Silva  
Carlos Delano Alves da Rosa  
Cassiane Nunes  
Daiane Dias Cabeleira,  
Diego Rangel Carvalho Oliveira  
Eduarda Silveira de Maman  
Eduardo Mileski Carneiro  
Felipe Neitzke Hammes  
Fernanda Schmitz  
Gabriel Veloso  
Gabriela Raquel Paz Rivas  
Gabriela Wollmann de Matos  
Gean Ramos  
Giancarlo Franceschi Dalla  
Vecchia  
Gustavo André Nogueira Argenti  
Henrique Wong Jacques  
Igor Martins

Isabel Friedmann Flöther  
Isadora Andreotti  
Isadora Witt Bosak  
Israel Jelinek Dihl  
Janaína Markus Borgelt  
Joana Gabriela Vargas Dalmolin  
João Luiz Rosa da Silva  
João Vítor de Andrade Dias  
João Vítor Vigne Duz  
Julia Carvalho da Silva  
Laura Motter Rosso  
Laura Souza da Costa  
Leonardo Galdino da Silva  
Liliane Touguinha  
Luca Massutti  
Lucas Beltrami  
Maria Luísa Xavier Vargas  
Marina de Estefano Oyama  
Marina Kessler  
Marina Scheffer  
Matheus Fossá  
Maurícia Denise de Borba  
Mayza Souza  
Natieli Araújo Garcia  
Pedro Henrique Soares Pereira  
dos Santos  
Rafaela Pivato da Fonseca  
Rodrigo Vieira Pereira

Roger Dutra Gomes  
Rovian Schenatto Palavicini  
Samuel Masao Suwa  
Samuel Santos Boeira  
Sinthia Braga  
Tais Vieira  
Thalis Oliveira  
Tiago Rosek  
Vanessa Alves Leite  
Viktória Borowski Lewiski  
Vinícius Maurício  
Willian Coelho

## Monitores

Antônio Lasalvia Cortes  
Ariadne Garia Leite  
Renata Fogaça Borgess

## Professores

Adriani Oliveira Galão  
Ana Selma Bertelli Pícoloto  
Daniela Vanessa Vettori  
Helena von Eye Corleta  
Janete Vettorazzi  
Jaqueline Neves Lubianca  
Maria Lúcia Rocha Oppermann  
Suzana Arenhart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/2

Porto Alegre 2023  
UFRGS

## **Efeitos da metformina no tratamento do diabetes gestacional no peso do recém-nascido: uma meta-análise**

*Ana Laura Machado  
Andrew Heisler  
Bruno Wegner,  
Fernanda Schmitz  
Igor Martins  
Lucas Beltrami  
Mayza Souza  
Thalis Oliveira  
Antônio Lasalvia Cortes  
Maria Lúcia Rocha Oppermann*

As alterações no metabolismo materno durante a gestação são pauta de diversas discussões acerca da sua relação com o suprimento das demandas do feto. A resistência insulínica é intrínseca ao período gestacional, uma vez que ela permite o oferecimento de nutrientes ao feto em desenvolvimento (1). Entretanto, tal modificação endócrina passa a ser patológica quando causa hiperglicemia materna.

Atualmente, estima-se que uma em cada seis gestações apresente algum grau de hiperglicemia ao longo de sua evolução (2). A glicose em excesso atravessa a placenta, estimulando a produção de insulina pelo feto, o que se traduz em crescimento fetal pelo papel anabólico desse hormônio, gerando macrosomia e recém nascidos grandes para a idade gestacional (GIGs) (2).

A idade materna avançada (3) e obesidade (4), cada vez mais prevalentes nos dias atuais, são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do quadro hiperglicêmico, tendo como consequência o aumento da prevalência do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (4). Essa condição é definida pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), alinhada às

recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), como a hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para diabetes fora da gestação (5), sendo o distúrbio metabólico mais comum durante esse período. Na América do Sul, estima-se que a prevalência média do DMG seja 11,2% (3). No Brasil, por sua vez, estimativas apontam uma prevalência de cerca de 18% (6,7).

Frente às complicações intrínsecas ao DMG, a terapia farmacológica com uso de insulina ou metformina passou a ser considerada como uma conduta apropriada no manejo das gestantes que não obtiveram o controle glicêmico adequado apenas com medidas não farmacológicas, baseadas em alterações dietéticas e exercício físico – o que representa 30% das pacientes com DMG (8). Entretanto, tais estratégias também apresentam inúmeras consequências e limitações, principalmente quanto às vias de administração e efeitos adversos: a insulinoterapia pode ser dificultosa devido a necessidade de refrigeração e por ser injetável, além de possuir efeitos indesejáveis, como a hipoglicemia; já a metformina é administrada em comprimidos, sendo uma alternativa de posologia facilitada que aumenta a adesão; entretanto, também possui efeitos adversos, como diarreia.

Assim, percebe-se que o DMG é um grave problema de saúde pública, dada sua grande prevalência e seus desfechos perinatais negativos. Diversas revisões sistemáticas tentaram estabelecer a intervenção mais adequada para a questão. Contudo, na vigência de novos ensaios clínicos randomizados e pela necessidade de fundamentar a tomada de decisão em evidências científicas concisas, faz-se importante e necessária a atualização do conhecimento científico relacionado ao estabelecimento dos prós e contras dos fármacos mais utilizados no tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional. Dessa forma, realizamos uma meta-análise incluindo os dados mais recentes no que tange aos ensaios clínicos randomizados existentes acerca da comparação do uso de metformina com o de insulina no controle do DMG, objetivando a análise dos efeitos adversos nos recém-nascidos, principalmente relacionados ao peso inadequado à idade gestacional – recém nascidos grandes para a idade gestacional (GIGs) e recém nascidos pequenos para a idade gestacional (PIGs) – e, secundariamente, à admissão em UTI neonatal.

## Métodos

### *Design*

A presente meta-análise investigou os efeitos da metformina sobre os desfechos gestacionais. O estudo foi baseado metodologicamente em acordo com o Cochrane Handbook (9). Ademais, foi revisado de forma a atender aos critérios sugeridos pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (10). Todo o estudo foi registrado na plataforma PROSPERO com o código: CRD42022352839.

### *Critérios de elegibilidade*

Foram incluídos todos os artigos que compararam os efeitos da metformina na gravidez em pacientes com diabetes gestacional, sem outro critério de exclusão quanto a população, sendo incluídos apenas os que compararam com a insulina. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, publicados originalmente em português, espanhol ou inglês. Os estudos foram incluídos caso os dados encontrados fossem adequadamente reportados e se descrevessem desfechos relacionados à metformina ou insulina em pacientes com diabetes mellitus gestacional.

### *Estratégia de busca*

Desenvolvemos uma estratégia de pesquisa combinando agrupamentos de termos e palavras-chaves sinônimas para diabetes gestacional, combinada com agrupamentos de sinônimos para metformina e desfechos gestacionais. A estratégia MeSH consistiu de: (*Diabetes, Gestational/drug therapy*) AND (*Metformin/administration and dosage* OR *Metformin/adverse effects*) AND (*Pregnancy Outcome* OR *Birth Weight*). Para Embase, foram utilizados os termos Emtree. A exemplificação exposta foi expandida com possíveis sinônimos, a versão completa da busca pode ser resgatada por meio do acesso ao protocolo PROSPERO presente neste manuscrito.

Uma vez construídos os termos de consulta completos, os mesmos foram replicados nos buscadores eletrônicos Embase, Cochrane Library e PubMed, sendo identificados os estudos publicados até a data de 10/08/2022, sem restrição quanto ao início da publicação. As pesquisas dos artigos se deram de 05/08/2022 a 10/08/2022.

Os documentos resgatados foram exportados a um gerenciador de referências (Zotero 6.0.10®), para facilitar a remoção de duplicatas.

### ***Seleção dos estudos***

Dois revisores, inicialmente, realizaram de modo independente a seleção de duas etapas, com estudos rastreados quanto ao título e aos resumos, seguidos da revisão do texto completo nos artigos selecionados na primeira etapa. Os casos de discordância foram decididos por um terceiro revisor.

### ***Extração de dados***

A extração de dados foi realizada por quatro revisores, de maneira distribuída, por meio de tabelas de extração de dados padronizadas através de formulário Google Forms e exportada para tabela Google Planilhas, extraíndo de cada artigo as seguintes informações: o título do artigo, ano de publicação, autor do artigo, o critério utilizado para o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, o tipo de delineamento do estudo, o país onde o estudo foi realizado, o número de participantes, o número de participantes dos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, a idade gestacional do diagnóstico de DMG nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, a idade gestacional de início do uso de metformina no grupos metformina e metformina e insulina, a idade gestacional de início do uso de insulina no grupo insulina e no grupo metformina e insulina, o desvio padrão da idade gestacional de início do uso de metformina no grupo metformina e no grupo metformina e insulina, o desvio padrão da idade gestacional de início do uso de insulina no grupo insulina e no grupo metformina e insulina, idade gestacional do nascimento do recém-nascido nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o desvio padrão da idade gestacional do nascimento do recém-nascido nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o peso médio do recém-nascido nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o desvio padrão do peso médio do recém-nascido nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o número de recém-nascidos acima do peso esperado nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o número de recém-nascidos abaixo do peso esperado nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o percentual dos recém-nascidos

abaixo e acima do peso esperado nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, a curva utilizada para a classificação do peso do recém-nascido nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o IMC materno pré-gestacional nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o desvio padrão do IMC materno pré-gestacional nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o IMC materno durante a gestação nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o desvio padrão do IMC materno durante a gestação nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o número de pacientes admitidos em UTI neonatal nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o percentual de pacientes admitidos em UTI neonatal nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o número médio de dias de internação neonatal nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina, o desvio padrão do número médio de dias de internação neonatal nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina e o número de tabagistas maternas nos grupos metformina, insulina e metformina e insulina. O peso médio do recém-nascido foi relatado em gramas e os valores de idade gestacional em semanas.

### **Análise estatística**

O risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC) foram usados para variáveis dicotômicas. Os resultados das variáveis contínuas foram calculados pela diferença média ponderada (DM) por meio de um modelo de efeitos aleatórios. O teste Z foi utilizado para calcular o valor de p, e  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A heterogeneidade foi estimada pela estatística  $I^2$ , onde valores abaixo de 25% indicaram baixa heterogeneidade, 50-75% indicaram heterogeneidade moderada e  $>75\%$  indicaram alta heterogeneidade. (11)

O viés de publicação foi avaliado usando um gráfico de funil do tamanho do efeito do estudo em relação ao erro padrão (SE). A assimetria do gráfico de funil foi avaliada pelo teste de Egger. (12)

A meta-análise foi realizada a partir do método de Mantel-Haenszel e a partir do método de variância inversa, com o estimador de probabilidade máxima restrito para  $\tau^2$ . Foi utilizado o método de perfil Q para intervalo de confiança de  $\tau^2$  e  $\tau$ .

O programa RStudio versão 2022.07.1-554 foi usado para realizar as análises.

## Avaliação do risco de viés

Para os estudos clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta de avaliação de risco de viés da Fundação Cochrane por meio dos critérios do software RevMan (5.4) (13), conforme previsto originalmente em nosso protocolo de pesquisa.

## Limitações

As principais limitações aos achados deste artigo residem no fato de que poucos estudos tinham critérios concordantes entre si para os desfechos de interesse e ainda a pouca diversidade populacional entre os estudos. Dessa forma, é possível que nossos resultados tenham maior validade para algumas populações.

## Resultados

### Revisão Sistemática

#### Seleção de estudos

A busca resultou em um total de 292 artigos, dos quais foram removidos 119 duplicatas, permanecendo 173 artigos para análise de título e resumo. Após análise do texto completo, foram incluídos 24 artigos na síntese qualitativa e 20 na síntese quantitativa – 4 artigos dessa etapa (14-17) foram excluídos por usarem os mesmos dados de outros (Figura 1).

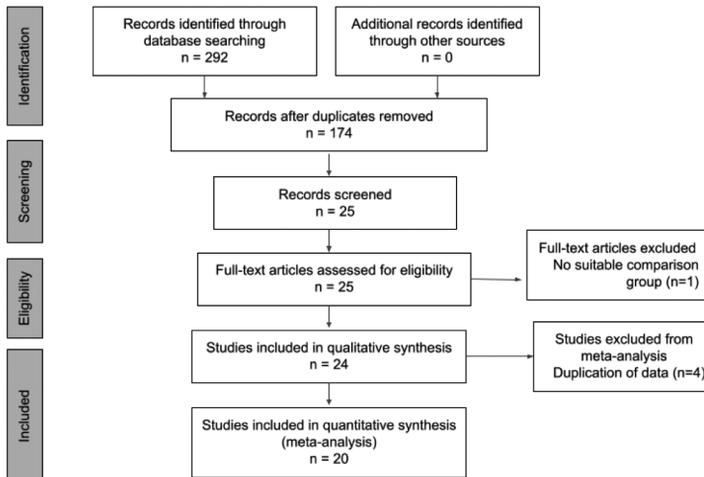


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos.

## ***Estudos e Características das Intervenções***

Os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados. Os artigos incluídos foram publicados entre 2008 e 2022 e apresentavam um ou mais dos desfechos buscados. Ao todo, os estudos incluídos envolveram 4564 pacientes, das quais 2216 receberam metformina e 2348 receberam insulina.

Os artigos utilizaram critérios diagnósticos diferentes para o diabetes mellitus gestacional: critérios da ACOG (18), da ADA (19), da ADIPS (20) e da OMS (21). A idade gestacional média em semanas para começo de uso dos fármacos foi semelhante entre os grupos (média e desvio-padrão  $29,1 \pm 3,1$  no grupo metformina e  $28,9 \pm 2,9$  no grupo insulina). O IMC gestacional médio dos participantes dos estudos foi de  $28,8 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> no grupo metformina, e  $29,2 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup> no grupo insulina, evidenciando a similaridade entre os grupos. A idade gestacional do nascimento, em semanas, também foi semelhante, de  $38,02 \pm 1,4$  no grupo metformina, e  $38,1 \pm 1,1$  no grupo insulina.

## ***Qualidade dos Artigos e Risco de Viés***

A maioria dos artigos não seguiu adequadamente as indicações do CONSORT (22), principalmente quanto ao relato da geração de sequência aleatória e ocultação de alocação.

Embora a maioria dos artigos tenham sido *open-label*, foram considerados baixos os vieses de associação e performance, devido ao fato de que o protocolo de tratamento foi definido previamente e padronizado aos pacientes dos estudos em todos os artigos. Na maioria dos artigos, o protocolo de pesquisa não existia ou encontrava-se indisponível para a leitura, tendo sido realizada a análise sobre desfechos seletivos e sobre desfechos incompletos a partir do julgamento subjetivo dos revisores sobre os métodos e desfechos descritos em cada estudo. Apenas a minoria dos artigos relatou proteções contra outras fontes de viés, e apenas um estudo demonstrou um alto risco de viés nesse quesito (Figuras 2 e 3).

## ***Síntese dos dados***

### ***Meta-análise***

Dezenove estudos (23-41) que envolveram ao todo 3728 pacientes apresentaram resultados de peso médio ao nascer.

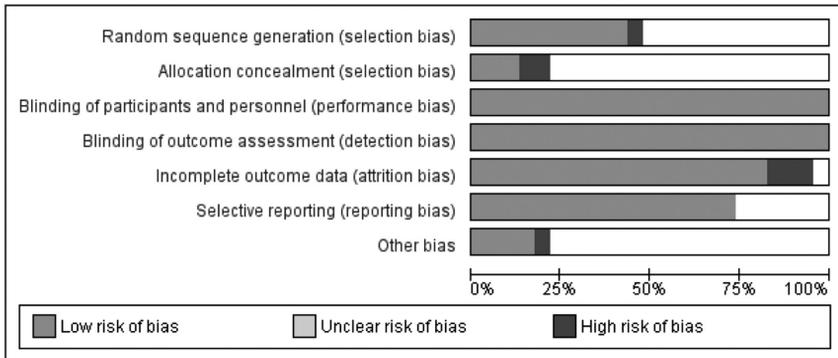


Figura 2. Resumo da avaliação do risco de vieses dos estudos selecionados. Fonte: elaborado pelos autores a partir do software RevMan 5.4.

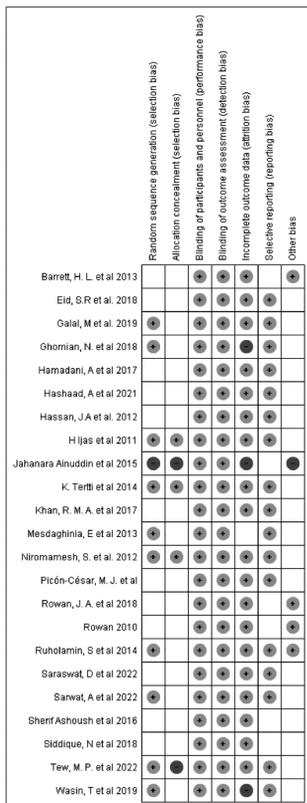


Figura 3. "Sinaleira" da avaliação do risco de vieses dos estudos selecionados usando a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.

A combinação do peso médio dos recém-nascidos das 1831 pacientes que receberam metformina e dos recém-nascidos das 1897 que receberam insulina indicou que aqueles recém-nascidos cujas mães receberam metformina apresentaram pesos mais baixos do que aqueles cujas mães receberam insulina, diferença média de -104,20 (95% IC: -178,91, -29,48) (Figura 4).

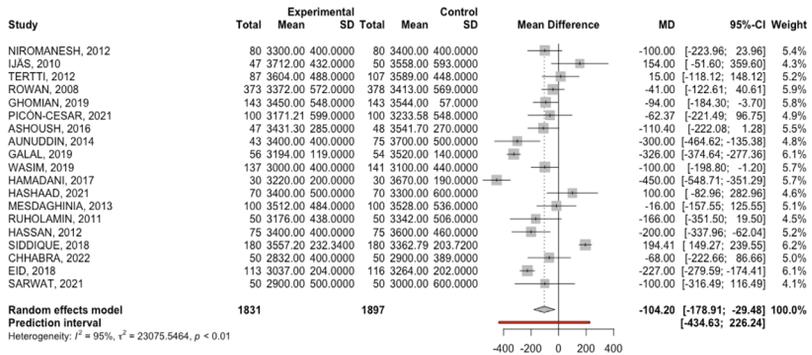


Figura 4. Forest Plot da análise de diferença média de peso médio ao nascer. MD – Diferença Média; CI – Intervalo de Confiança.

Treze estudos que envolveram ao todo 3279 pacientes apresentaram resultados de GIG. Das 1573 pacientes que receberam metformina, 230 tiveram recém-nascidos com peso acima do percentil 90 para a idade gestacional; enquanto que das 1636 que receberam insulina, 315 tiveram recém-nascidos GIG. A comparação favorece a metformina, com uma Razão de Risco 0,76 (95% CI 0,61; 0,94) (Figura 5).

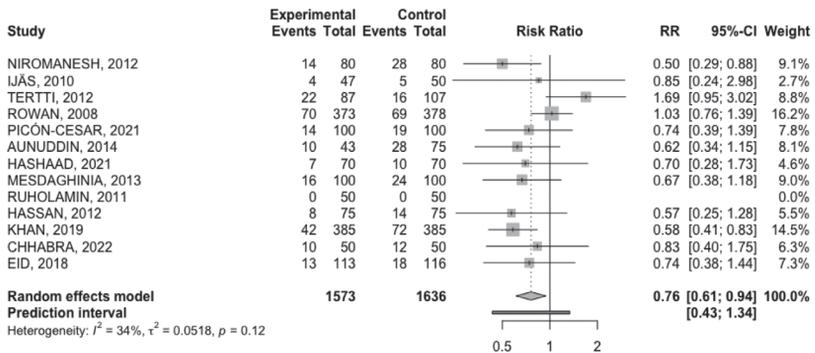


Figura 5. Forest Plot da Análise da Razão de Risco para GIG. RR - Razão de Risco - Diferença Média; CI - Intervalo de Confiança.

Oito estudos que envolveram ao todo 1848 pacientes apresentaram resultados de PIG. Das 904 pacientes que receberam metformina, 60 tiveram recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional; enquanto que das 944 que receberam insulina, 67 tiveram recém-nascidos PIG. A comparação indica uma Razão de Risco 1,04 (95% IC: 0,68; 1,58) (Figura 6).

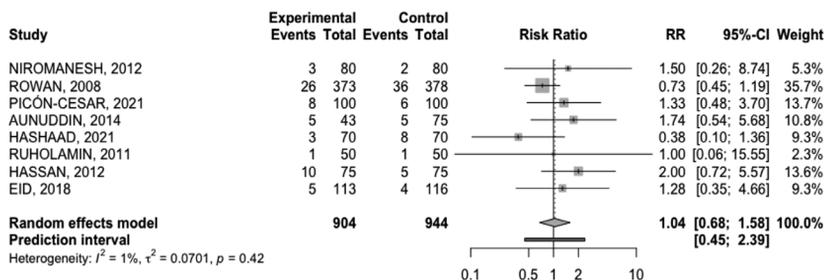


Figura 6. Forest Plot da Análise da Razão de Risco para PIG. RR - Razão de Risco - Diferença Média; CI - Intervalo de Confiança.

Onze estudos que envolveram ao todo 2608 pacientes apresentaram resultados de internações em UTI neonatal. Dos 1270 recém-nascidos das pacientes que receberam metformina, 203 foram internados em UTI neonatal; enquanto que dos recém-nascidos das 1338 que receberam insulina, 300 tiveram recém-nascidos que foram internados em UTI neonatal. A comparação dos dados favorece o uso da metformina com uma Razão de Risco 0,79 (95% IC: 0,63; 0,99) (Figura 7).

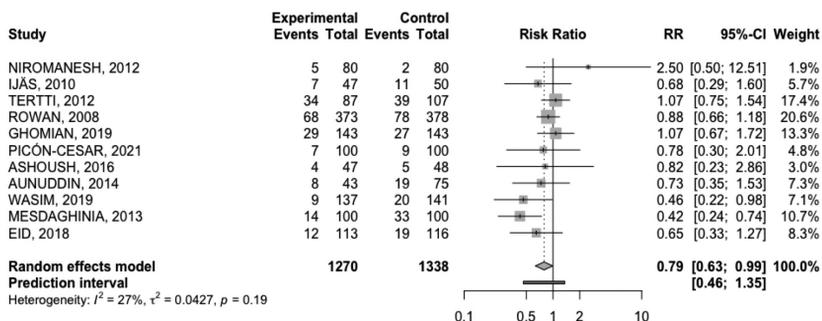


Figura 7. Forest Plot da análise da razão de risco para Internação em UTI Neonatal. RR - Razão de Risco - Diferença Média; CI - Intervalo de Confiança.

## Viés de publicação

Um viés de publicação significativo foi encontrado nas comparações de Diferença Média de Peso pelo gráfico de funil e teste de Egger ( $p < 0,01$ ), Diferença de Risco para GIG pelo gráfico de funil e pelo teste de Egger ( $p = 0,05$ ), Diferença de Risco para internação em UTI neonatal pelo gráfico de funil e teste de Egger ( $p = 0,10$ ). Não foi encontrado viés de publicação significativo para as demais comparações (Figuras 8, 9, 10 e 11).

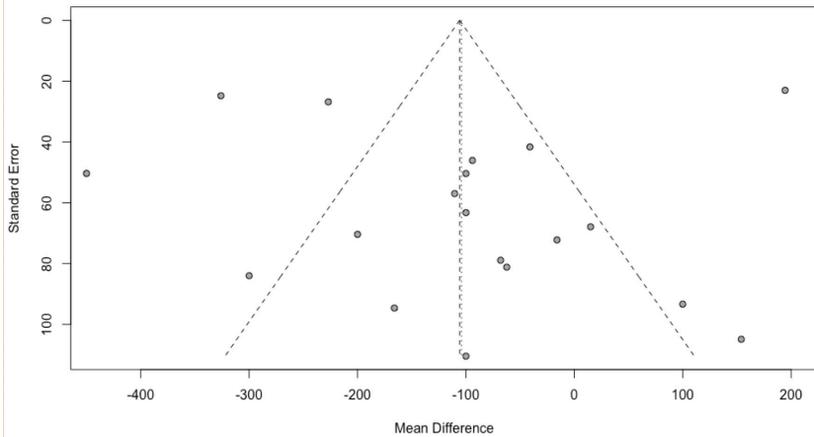


Figura 8. Gráfico de funil para peso médio ao nascer.

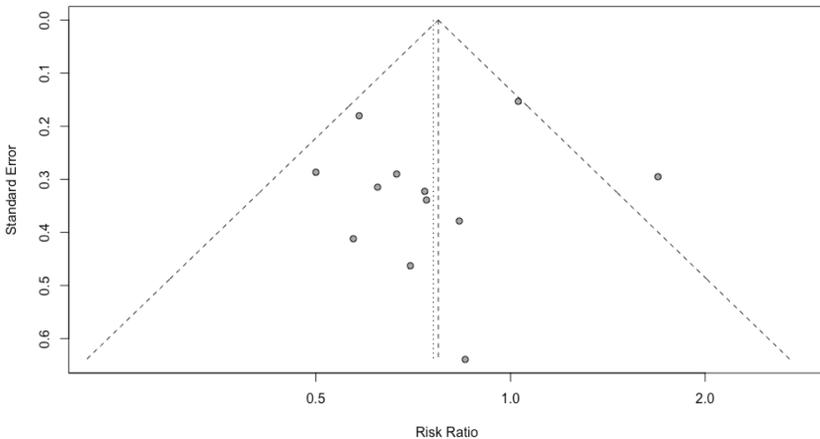


Figura 9. Gráfico de funil para GIG.

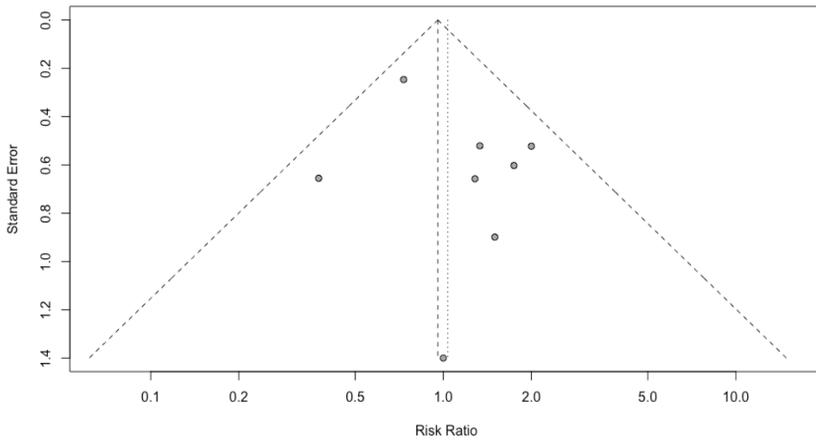


Figura 10. Gráfico de funil para PIG.

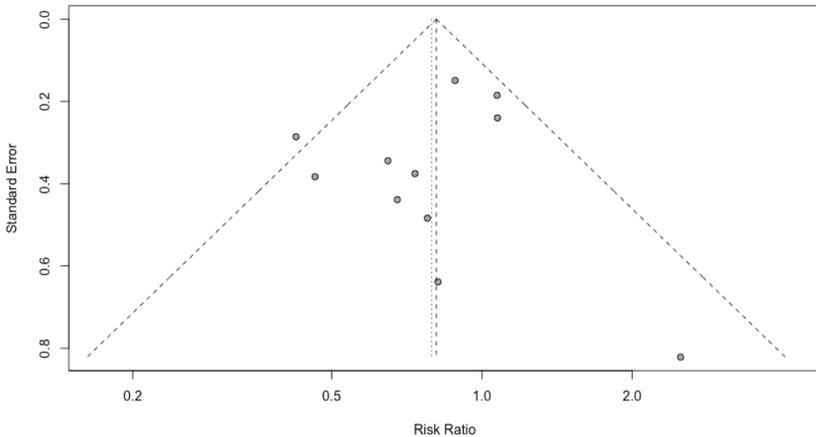


Figura 11. Gráfico de funil para para Internação em UTI.

## Discussão

Na presente revisão sistemática com metanálise em mulheres com DMG em tratamento farmacológico para controle metabólico, foram selecionados como desfechos de interesse peso de nascimento inadequado à idade gestacional (acima do percentil 90 ou abaixo do percentil 10) e a necessidade de internação dos recém-nascidos em UTI neonatal. As mulheres com diagnóstico de DMG que receberam metformina apresentaram redução no peso de

nascimento dos seus recém-nascidos em relação ao grupo insulina. A diferença média foi de 104,20g a menos no grupo metformina, o que, apesar de alcançar significância estatística, não tem grande significância clínica. Entretanto, houve redução, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de recém-nascidos GIG (RR 0,76; IC 95% 0,61 – 0,94) e na admissão em UTI neonatal (RR 0,79; 95% IC 0,63; 0,99). Não observamos diferença na incidência de recém-nascidos PIG entre os 2 grupos de tratamento - razão de risco de 1,04 (95% IC: 0,68; 1,58).

A maioria das instituições normativas aponta a insulina como tratamento preferencial no DMG, exceto o NICE, que admite a metformina como 1ª escolha (18, 19, 44). A ACOG, entretanto, considera que dependendo das condições de risco-benefício para determinado perfil de paciente, situação socioeconômico e preferência da paciente, a metformina pode ser escolha adequada, desde que as incertezas sobre os efeitos a longo prazo na saúde do recém-nascido sejam adequadamente explicadas (18) .

Estudo clínico randomizado em gestantes com diabetes tipo 2, que comparou desfechos da gestação no grupo tratado com metformina ao grupo tratado somente com insulina, mostrou aumento do risco de recém-nascidos pequenos para idade gestacional no grupo metformina (45). O recém-nascido PIG tem, a longo prazo, durante a vida, risco maior de desenvolver as doenças crônicas do adulto, hipertensão, obesidade e diabetes.

Revisão sistemática com metanálise analisando o uso de metformina e insulina na gestação em mulheres com DMG e diabetes tipo 2 nos desfechos da gestação, encontrou resultados muito similares aos nossos. Em relação à inadequação de peso de nascimento, mostrou ausência de impacto da metformina sobre a incidência de recém-nascidos PIG, e também evidenciou redução na admissão em UTI neonatal nas participantes tratadas com metformina (46).

Nossos resultados são relevantes na medida em que a contraindicação ao uso de metformina na gestação, pelo risco de recém-nascido PIG, não foi confirmada aqui.

A metformina é um fármaco antidiabético oral amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica. (18). Além disso, em comparação aos secretagogos, a metformina não aumenta os níveis séricos de insulina, sendo menos passível de causar hipoglicemia, mesmo em doses altas (44).

Dessa forma, a metformina demonstra uma aplicabilidade clínica bastante relevante, além de apresentar perfil de toxicidade e segurança favoráveis.

Apesar de mostrarmos resultados em consonância com os já publicados previamente, devemos ponderar que vários dos estudos avaliados tinham vieses não-controlados, sem cegamento das participantes e pesquisadores, ou com pequeno número de participantes. Dessa forma, ainda que os resultados tenham sido favoráveis à indicação do uso da metformina, são necessários mais estudos a fim de se obter evidências mais robustas.

## Conclusão

Esta metanálise mostrou que o uso da metformina reduziu em 100g, aproximadamente, o peso médio ao nascer, reduziu o número de recém-nascidos GIG e reduziu o número de admissões em UTI neonatal em comparação ao grupo insulina. Não houve diferença em relação à incidência de recém-nascidos PIG nos dois grupos de tratamento.

## Referências

1. RASMUSSEN, Louise et al, Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus, *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 3050, outubro de 2020.
2. HOD, Moshe et al, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care #, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 131, p. S173–S211, outubro de 2015.
3. MCINTYRE, H. David et al, Gestational diabetes mellitus, *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 47, julho de 2019.
4. JOHNS, Emma C. et al, Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 29, n. 11, p. 743–754, novembro de 2018.
5. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO BRASIL. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE\\_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf](https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf)>.
6. NEGRATO, Carlos Antonio et al, Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 2, n. 1, p. 27, abril de 2010.

7. TRUJILLO, J. et al, Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 105, n. 3, p. 322–326, setembro de 2014.
8. GUO, Lanlan et al, Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis, *Journal of Diabetes Research*, v. 2019, p. 1–29, novembro de 2019.
9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: <[www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)>.
10. Page, MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ [Internet]*. v. 372, n. 71, p. 1-9, março de 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>>.
11. Higgins, J. P. T et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, v. 327, n. 557, p. 557–560, setembro de 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>>.
12. Egger, M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ [Internet]*. v. 315, n. 629, p. 629–634, agosto de 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>>.
13. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
14. HUHTALA, Mikael S. et al. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 – secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, [s. l.], v. 20, p. 401, julho de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353798/>. Acesso em: 16 set. 2022.
15. TERTTI, Kristiina et al. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 731–738, outubro de 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-014-0570-6>. Acesso em: 16 set. 2022.
16. ROWAN, J. A. et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 19, p. 2003–2015, 8 maio 2008
17. BARRETT, Helen L. et al. Maternal and Neonatal Circulating Markers of Metabolic and Cardiovascular Risk in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial. *Diabetes Care*, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 529–536, 2013. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/36/3/529/38070/Maternal-and-Neonatal-Circulating-Markers-of>. Acesso em: 16 set. 2022.
18. ACOG Practice Bulletin No. 190. *Obstetrics & Gynecology*, v. 131, n. 2, p. e49–e64, fev. 2018.

19. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, v. 45, n. Supplement\_1, p. S232–S243, 16 dez. 2021.
20. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Hyperglycaemia in Pregnancy in Australia and New Zealand [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[https://www.adips.org/downloads/2014ADIPSGDMGuidelinesV18.11.2014\\_000.pdf](https://www.adips.org/downloads/2014ADIPSGDMGuidelinesV18.11.2014_000.pdf)>.
21. OMS
22. Schulz KF, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [Internet]. ;v. 340, n. c332, p. 698-702, março de 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c332>>.
23. Niromanesh, Shirin, et al. "Metformin Compared with Insulin in the Management of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial". *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 98, no 3, dezembro de 2012, p. 422–29. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.031>.
24. Ijäs, H., et al. "Metformin Should Be Considered in the Treatment of Gestational Diabetes: A Prospective Randomised Study: Metformin in the Treatment of Gestational Diabetes". *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 118, no 7, junho de 2011, p. 880–85. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x>.
25. Terti, K., et al. "Metformin vs. Insulin in Gestational Diabetes. A Randomized Study Characterizing Metformin Patients Needing Additional Insulin". *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no 3, março de 2013, p. 246–51. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/dom.12017>.
26. Rowan, Janet A., William M. Hague, et al. "Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes". *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no 19, maio de 2008, p. 2003–15. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>.
27. Ghomian, Nayereh, et al. "The Efficacy of Metformin Compared with Insulin in Regulating Blood Glucose Levels during Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial". *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no 4, abril de 2019, p. 4695–701. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jcp.27238>.
28. Picón-César, María J., et al. "Metformin for Gestational Diabetes Study: Metformin vs Insulin in Gestational Diabetes: Glycemic Control and Obstetrical and Perinatal Outcomes: Randomized Prospective Trial". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 225, no 5, novembro de 2021, p. 517.e1-517.e17. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.229>.

29. Ashoush, Sherif, et al. "Identification of Metformin Poor Responders, Requiring Supplemental Insulin, during Randomization of Metformin versus Insulin for the Control of Gestational Diabetes Mellitus: Metformin in GDM". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 42, no 6, junho de 2016, p. 640–47. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/jog.12950>.
30. Aunuddin, Jahanara, et al. "Metformin versus Insulin Treatment in Gestational Diabetes in Pregnancy in a Developing Country. A Randomized Control Trial". *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 107, no 2, fevereiro de 2015, p. 290–99. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.10.001>.
31. Galal, Mohammad, et al. "Metformin Versus Insulin in Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial". *Research Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 12, no 1, maio de 2019, p. 23–27. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.23.27>.
32. Wasim, T.; Shaukat, S.; Javaid, L.; Mukhtar, S.; Amer, W. Comparison of Metformin and Insulin for Management of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Control Trial *PJMHS Vol. 13, NO. 3, JUL – SEP 2019*. [https://www.pjmhsonline.com/2019/july\\_sep/pdf/823.pdf](https://www.pjmhsonline.com/2019/july_sep/pdf/823.pdf)
33. Hamadami, Aliza. "Metformin versus Insulin Treatment in Gestational Diabetes in Pregnancy and Their Effects on Neonatal Birthweight.". *PJMHS Vol. 11, NO. 3, JUL – SEP 2017*. [https://www.pjmhsonline.com/2017/july\\_sep/pdf/914.pdf](https://www.pjmhsonline.com/2017/july_sep/pdf/914.pdf)
34. Hamadani, A.; Zahid, S.; Butt, Z.B. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: A randomized clinical trial. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*,
35. Mesdaghinia E, et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med*. v. 4, n. 3, p. 327-333, março de 2013. PMID: 23626890; PMCID: PMC3634172. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23626890/>>.
36. Ruholamin, Safura, et al. "Neonatal Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin in Compare with Insulin: A Randomized Clinical Trial". *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, vol. 19, no 10, outubro de 2014, p. 970–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538782/>
37. Hassan, J.A.; Karim, N.; Sheikh, Z. Metformin prevents macrosomia and neonatal morbidity in gestational diabetes. *Pak J Med Sci* 2012 Vol. 28 No. 3.

38. Siddique N, Shakil M, Anwar S, Mehmood N, Ullah MI. COMPARISON OF MEAN BIRTH WEIGHT OF NEONATES BORN TO FEMALES HAVING GESTATIONAL DIABETES ON METFORMIN VERSUS INSULIN. *J Postgrad Med Inst* [Internet]. 2018 Sep. 16 [cited 2022 Sep. 17];32(3). Available from: <https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2274>
39. Saraswat, D.; Chhabra, K.. STUDY ON EVALUATION OF MET FOR MINVERSUSINSULIN THERAPY IN THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES.. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 9(3), 1654-1658. [https://ejmcm.com/article\\_17489.html](https://ejmcm.com/article_17489.html)
40. Eid, Sally R., et al. "Is Metformin a Viable Alternative to Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus (GDM)? Comparison of Maternal and Neonatal Outcomes". *Egyptian Pediatric Association Gazette*, vol. 66, no 1, março de 2018, p. 15–21. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.epag.2018.01.002>.
41. Sarwat, Asma, et al. "Comparison of Efficacy of Metformin and Insulin in management of Gestational Diabetes. An experience in Social Security Teaching Hospital, Ferozepur Road Lahore". *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, vol. 16, no 5, maio de 2022, p. 242–44. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.53350/pjmhs22165242>.
42. Khan, Rao Muhammad Akram, Ayesha Mukhtar, and Anam Khawar. "Comparison of metformin with insulin in the management of gestational diabetes." *Medical Forum Monthly*. Vol. 28. No. 11. 2017.
43. NICE. Overview | Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period | Guidance | NICE. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>>.
44. FEIG, Denice S. et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 834–844, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30310-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30310-7/fulltext). Acesso em: 16 set. 2022.
45. BUTALIA, S. et al. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 27–36, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.13150>. Acesso em: 17 set. 2022.