



Artigo de revisão

Diabetes mellitus na gestação como fator de risco para complicações neonatais: revisão sistemática e metanálise

Diabetes mellitus during pregnancy as a risk factor for neonatal complications: systematic review and meta-analysis

Marcelo José da Silva de Magalhães¹ , Claudiney Cordeiro Arruda¹ , Iberto Medeiros Cardozo¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão sistemática e metanálise das complicações neonatais decorrentes do diabetes mellitus gestacional (DMG). **Materiais e Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática seguindo a metodologia PRISMA *statement*, que possui como base a seguinte pergunta norteadora “Quais os impactos do Diabetes mellitus gestacional na saúde da criança recém-nascida?”. Após, foi utilizada a metodologia PICO, sendo a população mulheres grávidas; a intervenção seria o diabetes gestacional; grupo controle grávidas saudáveis e os desfechos analisados as complicações no período neonatal. Foram utilizadas as bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e PubMed. Após o processo de análise, foram selecionados 12 estudos sobre os impactos da abordagem diagnóstica e terapêutica do DMG na saúde do recém-nascido. **Resultados:** a maior parte das publicações foi de 2019. Os autores dos artigos eram da Austrália, Paquistão, Suíça, Portugal, Brasil, Irã e Egito. Dentre os 12 artigos selecionados, seis tratavam-se de estudo coorte e a outra metade eram ensaios clínicos randomizados. Obteve-se uma população total de 8.553 gestantes diabéticas. A metanálise revelou que o uso de metformina pelas gestantes esteve associado a um menor risco de hipoglicemia neonatal e icterícia neonatal. A frequência de hipoglicemia neonatal nessas gestações de mães portadoras de diabetes gestacional foi de 9%, macrossomia neonatal 14% e uso de CTI neonatal 12%. **Conclusão:** o manejo adequado do DMG durante a gravidez é crucial para reduzir os riscos materno-fetais e melhorar os resultados neonatais.

Palavras-chave: Diabetes gestacional. Gravidez. Complicações do diabetes. Complicações na gravidez.

Abstract

Objective: to carry out a systematic review and meta-analysis of neonatal complications resulting from GDM. **Materials and Methods:** this is a systematic review following the PRISMA statement methodology, which is based on the following guiding question “What are the impacts of gestational Diabetes mellitus on the health of the newborn child?”. After this, the PICO methodology was used, with the population being pregnant women, the intervention would be gestational diabetes, control group healthy pregnant women and the outcomes analyzed complications in the neonatal period. The Virtual Health Library (VHL), LILACS, SciELO and PubMed were used as database. After the process, 12 studies were selected on the impacts of the approach diagnosis and therapy of GDM in newborn health. **Results:** most of the publications were published in 2019. The authors of the articles were from Australia, Pakistan, Switzerland, Portugal, Brazil, Iran and Egypt. Of the 12 articles selected, 6 were cohort studies and the other half were randomized clinical trials. A total population of 8553 diabetic pregnant women was obtained. The meta-analysis revealed that the use of metformin by pregnant women was associated with a lower risk of neonatal hypoglycemia and neonatal jaundice. The frequency of neonatal hypoglycemia in these pregnancies of mothers with gestational diabetes was 9%, neonatal macrosomia 14% and use of neonatal intensive care unit (ICU) 12%. **Conclusion:** appropriate management of GDM during pregnancy is crucial to reduce maternal-fetal risks and improve neonatal outcomes.

Keywords: Gestational Diabetes. Pregnancy. Diabetes Complications. Pregnancy Complications.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães | marcelo7779@yahoo.com.br

Recebido em: 05|03|2024. Aprovado em: 14|11|2024.

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Magalhães MJS, Arruda CC, Cardozo IM. Diabetes mellitus na gestação como fator de risco para complicações neonatais: revisão sistemática e metanálise. Revista Bionorte. 2024 jul-dez;13(2):602-620. <https://doi.org/10.47822/bn.v13i2.966>





Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, resultante de uma deficiência na produção ou ação da insulina ou de ambos os mecanismos¹. Durante a gravidez, dois tipos de hiperglicemia podem ser identificados: o diabetes mellitus diagnosticado durante a gestação (DMDG), também conhecido como *overt diabetes*, e o diabetes mellitus gestacional (DMG), que se distinguem pelo nível de hiperglicemia². O DMG apresenta riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gestação. Esse tipo de diabetes pode ser transitório ou persistir após o parto, representando um fator de risco independente para o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2³.

As alterações nos níveis glicêmicos maternos são comuns na gravidez. Estima-se que cerca de 16% dos nascidos vivos sejam de mulheres que apresentaram algum tipo de hiperglicemia durante a gestação, com 8% desses casos ocorrendo em mães com diabetes pré-gestacional¹. No Brasil, estima-se que 18% das gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) atendam aos critérios diagnósticos atuais para DMG. Entre os fatores de risco estão: obesidade, idade materna superior a 25 anos, história familiar e/ou pessoal de diabetes, gravidez gemelar, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, macrossomia anterior e óbito fetal sem causa aparente, entre outros⁴.

Para enfrentar a crescente prevalência de DMG globalmente, é essencial realizar triagens de rotina para DMG durante o pré-natal. No entanto, apenas alguns países adotam a prática universal de testar rotineiramente gestantes⁵. No Brasil, recomenda-se que, no primeiro trimestre da gestação, idealmente na primeira consulta de pré-natal, seja investigado o diabetes preexistente por meio de exames habituais, uma vez que essas pacientes têm maior risco de malformações fetais e outras complicações gestacionais e neonatais^{2,6}.

É importante destacar que o valor de referência para glicemia em jejum durante a gestação é diferente do considerado normal para mulheres não gestantes, sendo abaixo de 92 mg/dL em qualquer fase da gravidez. Valores entre 92 e 126 mg/dL são diagnósticos de DMG em qualquer período da gestação e acima de 126 mg/dL indicam DM pré-gestacional. Recomenda-se que todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes ou DMG realizem o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) com 75g de glicose, após jejum de, pelo menos, 8 horas, entre 24 e 28 semanas de gestação, com coleta de glicose em jejum, 1 e 2 horas após a ingestão, conforme as recomendações da IADPSG e da OMS^{2,6}.

A pesquisa do DMG é crucial, uma vez que a gestação é uma condição conhecida por aumentar o risco de diabetes, devido à produção de hormônios e enzimas pela placenta que degradam a insulina, levando a um aumento compensatório na produção de insulina e resistência à insulina⁷. Esse processo se intensifica com o avanço da gestação, estando bem definido na 24ª semana. Se as

células β -pancreáticas maternas não conseguem responder adequadamente à demanda crescente de insulina, devido à maior necessidade fetal de glicose, ocorre um desequilíbrio nos níveis glicêmicos, favorecendo o desenvolvimento de DMG. A hiperglicemia durante a gestação aumenta o risco de morbidade materna e perinatal, com consequências a médio e longo prazo para a mãe e o filho⁸.

Objetivou-se, com este estudo, analisar, através de uma revisão sistemática e metanálise, o diabetes mellitus gestacional e as complicações no período neonatal.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada seguindo as diretrizes da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA *Statement*), que possui como base a seguinte pergunta norteadora “Quais os impactos do Diabetes mellitus gestacional na saúde da criança recém-nascida?”. Após, foi utilizada a metodologia PICO, sendo a população mulheres grávidas; a intervenção o diabetes gestacional; grupo controle grávidas saudáveis e os desfechos analisados as complicações no período neonatal.

Para a coleta de dados, foram usadas as Bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e PubMed com os descritores (Tabela 1) empregados de modo combinado (operadores booleanos AND/OR) e língua inglesa e portuguesa. Os materiais foram selecionados por dois autores de maneira independente, sem discordância entre as partes.

Tabela 1 - Descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados na estratégia de busca.

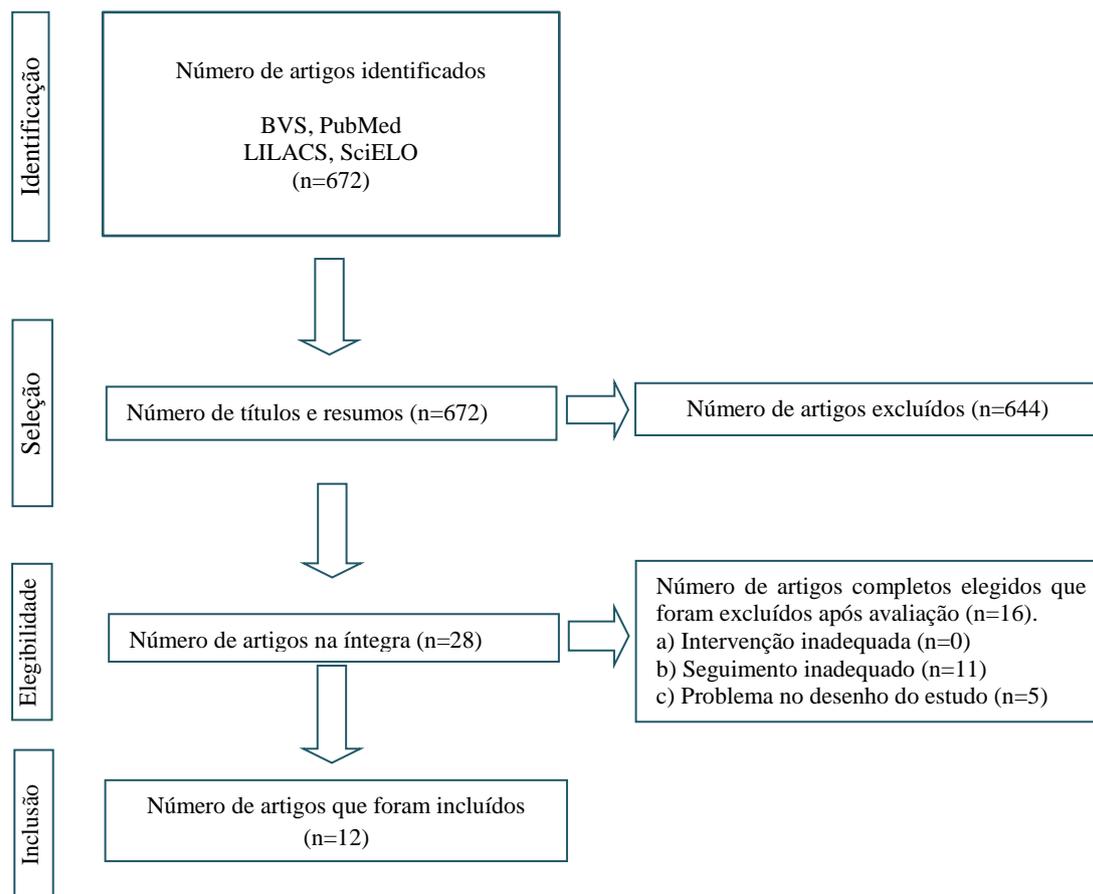
Descritores em português	Descritores em inglês
Diabetes Gestacional AND Recém-nascido	<i>Gestational Diabetes AND Newborn</i>
Diabetes Gestacional AND Saúde da criança	<i>Gestational Diabetes AND Child health</i>
Diabetes Gestacional AND Diagnóstico	<i>Gestational Diabetes AND Diagnosis</i>
Diabetes Gestacional AND Tratamento	<i>Gestational Diabetes AND Treatment</i>

Foram incluídos estudos originais disponíveis na íntegra em inglês e português, publicados entre 2013 e 2023 que relataram os impactos neonatais decorrentes da conduta frente ao DMG. Foram excluídos resumos, cartas ao editor, teses e dissertações, opiniões de especialistas, artigos editoriais e relatos de caso, além de estudos em duplicidade.

Realizou-se a busca em 03 de janeiro de 2023. A princípio, foram encontrados 672 resultados de busca a partir dos descritores supracitados e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, esse número se reduziu a 126 estudos. Destes, 28 foram escolhidos para análise e separados pela leitura do título, do resumo e das palavras-chave. Por fim, 12 estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra (Figura 1).



Figura 1. Fluxograma do processo de triagem dos artigos para a revisão.



Foi utilizado o questionário *New Castle Ottawa* para avaliar a qualidade dos artigos identificados e um formulário de coleta de dados para análise crítica dos estudos, composto pelas informações: título, autores, ano, local de execução do estudo, amostra, objetivo, delineamento do estudo, resumo metodológico e principais resultados (Quadro 1). E, para a avaliação do risco de viés, foi utilizado o *software Revman* (Quadro 2).

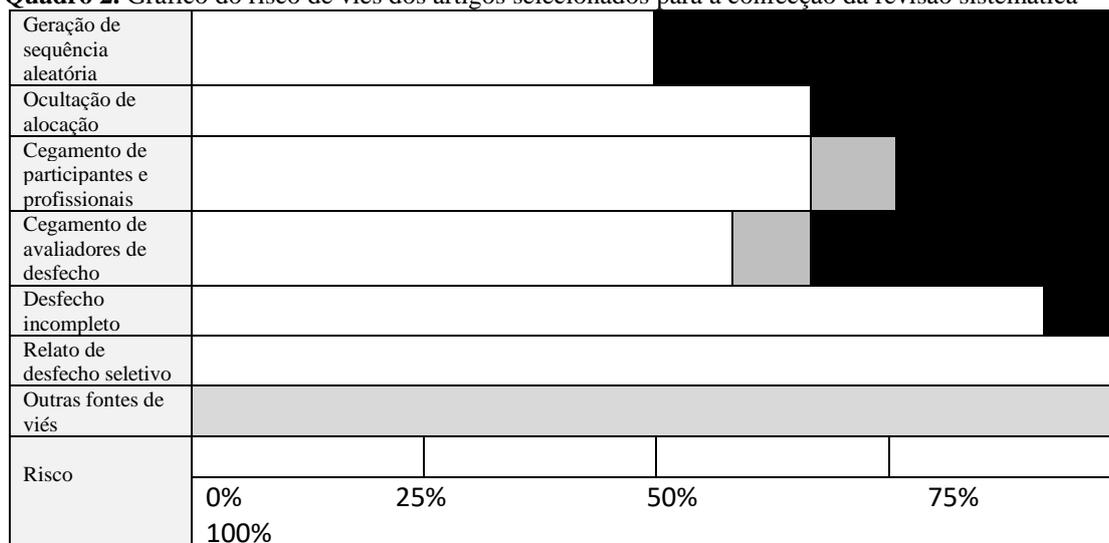
Para a confecção da metanálise, foram utilizados modelos de efeitos aleatórios, testes de heterogeneidade. A respeito da análise de heterogeneidade, foram utilizados os testes Q de Cochran e o I^2 . Foram considerados aceitáveis valores de I^2 abaixo de 25%. Em caso de I^2 acima dos valores de 25%, optou-se pela retirada de trabalhos *outliner* para correção desse valor.

Para cálculo do peso ou contribuição de cada estudo, foram utilizados modelos de efeitos aleatórios. Nesse caso, os pesos foram atribuídos com base tanto na variabilidade dentro dos estudos quanto na variabilidade entre os estudos.

Quadro 1. Sumário do risco de viés dos artigos selecionados para a confecção da revisão sistemática.

Viés avaliado	Mesdaghinia <i>et al.</i> , 2013 ¹⁸	Ibrahim <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Ainuddin <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	Arshad <i>et al.</i> , 2017 ¹⁶	Feig <i>et al.</i> , 2017 ¹⁰	Silva <i>et al.</i> , 2017 ¹⁵	Absalom <i>et al.</i> , 2019 ¹²	Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹³	Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	Scholtens <i>et al.</i> , 2019 ⁹	Barnes <i>et al.</i> , 2022 ²⁰	Corcillo <i>et al.</i> , 2022 ¹¹
Geração de sequência aleatória	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés
Ocultação de alocação	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés
Cegamento de participantes e profissionais	Moderado Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Moderado Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés
Desfecho incompleto	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Alto Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés
Relato de desfecho seletivo	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés	Baixo Risco de viés
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto

Fonte: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>

Quadro 2. Gráfico do risco de viés dos artigos selecionados para a confecção da revisão sistemática

- [Barra branca] Baixo risco de viés.
 [Barra cinza] Risco de viés incerto.
 [Barra preta] Alto risco de viés.

Fonte: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>

Para calcular a sensibilidade da metanálise, estudos individuais foram removidos sequencialmente a partir da observação do gráfico de *Funnel Plot* com o intuito de reduzir o viés e reduzir a heterogeneidade. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e valor p significativo <0,05.

Foram avaliados o impacto do uso da insulina (grupo controle) versus metformina pelas gestantes sobre as seguintes variáveis: necessidade do uso de CTI pelo recém-nascido, estresse respiratório neonatal, hipoglicemia e icterícia.

Entre os estudos presentes na revisão sistemática foi avaliada a prevalência das seguintes complicações: macrosomia, hipoglicemia, necessidade de CTI neonatal.

Resultados

Entre os estudos avaliados para esta revisão, a maior parte dos estudos foi publicada nos anos de 2019 (n=4) e 2017 (n=3). Os autores dos artigos eram de origem multicêntrica (n=3), Austrália (n=2), Paquistão (n=2), Suíça (n=1), Portugal (n=1), Brasil (n=1), Irã (n=1) e Egito (n=1) e utilizaram, como ponto de partida, o estudo feito com gestantes diabéticas, tendo enfoque nos desfechos perinatais associados à terapêutica instituída. Dentre os 12 (doze) artigos selecionados, metade (n=6) tratava-se de estudo coorte e a outra metade (n=6) era ensaios clínicos randomizados e, dentre tais trabalhos, obteve-se uma população total de 8.553 gestantes diabéticas avaliadas. O quadro 3 apresenta as características gerais de cada trabalho selecionado e quadro 4 avalia a qualidade de cada artigo selecionado.

Quadro 3. Descrição dos estudos selecionados (n=12) conforme autor e ano, delineamento, amostra e cenário, objetivo e principais resultados.

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Mesdaghinia <i>et al.</i> , 2013 ¹⁸	Ensaio Clínico Randomizado	Estudo realizado com 200 mulheres portadoras de DMG com 24–34 semanas comparando Metformina versus Insulina	Comparar os resultados neonatais da metformina e da insulina no tratamento do diabetes gestacional	A metformina pode ser uma excelente alternativa à insulina no tratamento do DMG. Está associada a menos complicações para os fetos e a aceitação materna pode ser melhor.
Ibrahim <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Ensaio Clínico Randomizado	Foram abordadas 90 mulheres com diabetes mellitus na gestação e alocadas aleatoriamente em dois grupos, um com adição de metformina à insulino-terapia e outro com aumento das doses de insulina.	Avaliar o impacto da adição de metformina oral à insulino-terapia em gestantes com diabetes mellitus insulino-resistente	A morbimortalidade perinatal e a hipoglicemia neonatal foram menores em mulheres DMG insulino-resistentes que receberam o tratamento adicional de Metformina.
Ainuddin <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	Ensaio Clínico Randomizado	Estudo realizado com 150 pacientes com diabetes tipo 2 diagnosticado antes da gravidez e casos de diabetes recém-diagnosticados na gravidez	Avaliar os efeitos da terapia com metformina no diabetes mellitus tipo 2 na gravidez e compará-la com o tratamento padrão de insulina	A metformina sozinha ou com insulina adicional é uma opção de tratamento eficaz e barata para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 na gravidez com melhores desfechos neonatais.
Arshad <i>et al.</i> , 2017 ¹⁶	Ensaio Clínico Randomizado	Ensaio clínico realizado com 71 mulheres com DMG, comparando o uso de Metformina e insulina entre o período de 2010-2012	Avaliar e comparar os resultados materno-fetais e o controle glicêmico em diabéticas gestacionais tratadas com metformina versus insulina.	A metformina produziu melhores efeitos nos resultados materno-fetais e no controle glicêmico em comparação com a insulina no DMG.
Feig <i>et al.</i> , 2017 ¹⁰	Ensaio Clínico Randomizado	Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado, com 325 gestantes em 31 hospitais de sete países	Examinar a eficácia do monitoramento contínuo da glicose (MCG) no controle da glicose materna e nos resultados de saúde obstétrica e neonatal.	O monitoramento contínuo de glicose (MCG) demonstrou benefícios para gestantes com diabetes pré-existente, incluindo uma melhora nos níveis de HbA1c e nos resultados neonatais em mulheres com diabetes tipo 1 (DM1). No entanto, o uso intermitente do MCG durante a gestação não resultou em alterações significativas nos desfechos neonatais, tanto em gestantes com DM1 quanto naquelas com diabetes gestacional.
Silva <i>et al.</i> , 2017 ¹⁵	Coorte	Coorte com 705 gestantes com DMG atendidas em maternidade pública no período de julho de 2010 a agosto de 2014	Comparar diferentes resultados neonatais de acordo com os diferentes tipos de tratamentos utilizados no manejo do diabetes mellitus gestacional.	Mulheres com DMG tratadas com Metformina tiveram menores chances de bebês com status grande para a idade gestacional e mulheres tratadas com insulina evoluíram com o menor risco de parto prematuro.
Absalom <i>et al.</i> , 2019 ¹²	Coorte	O estudo envolveu 1.233 mulheres adultas com DMG que deram à luz em um hospital em Melbourne, Austrália, entre julho de 2015 e maio de 2017.	Examinar as associações entre a intervenção dietética em mulheres com DMG e os resultados de saúde materna e neonatal.	A intervenção dietética tem papel fundamental na otimização dos resultados de saúde materna e neonatal para mulheres com DMG, como por exemplo, a menor necessidade de internação dos neonatos em unidades de terapia intensiva.

Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹³	Coorte	Entre 2016 e 2017, 85 mulheres com gestação única e DMG de um centro obstétrico foram incluídas no estudo. Marcadores glicêmicos foram comparados entre mães de recém-nascidos com e sem complicações.	Investigar associações entre hemoglobina glicada (HbA1c), albumina glicada (GA) e frutossamina com o peso neonatal ao nascer no DMG.	A associação entre os níveis de hemoglobina glicada, albumina glicada e frutossamina em mães com DMG pode servir como preditor do peso neonatal ao nascer e bebês com status grande para a idade gestacional.
Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	Coorte	Coorte prospectiva foi composta por 82 mulheres com DMG e seus recém-nascidos, matriculadas entre novembro de 2016 e setembro de 2017.	Investigar se a albumina glicada, a frutossamina e a HbA1c estão associadas a complicações neonatais em recém-nascidos de gestantes com DMG.	Valores elevados de albumina glicada e frutossamina foram associados a complicações perinatais particulares em recém-nascidos de mães com DMG, discriminando melhor mães de recém-nascidos com e sem complicações do que HbA1c.
Scholtens <i>et al.</i> , 2019 ⁹	Coorte	Investigação observacional internacional que estabeleceu associações de glicose materna com resultados perinatais adversos de 4832 pares de mãe-filho elegíveis de 2013-2016	Examinar as associações da glicemia materna durante a gravidez com os resultados da glicose na infância na coorte Hiperglicemia e resultado adverso da gravidez.	O descontrole glicêmico com hiperglicemia e o sobrepeso materno durante a gravidez foram significativamente associados a um aumento da hiperglicemia, resistência à insulina e adiposidade abdominal na prole na idade adulta
Barnes <i>et al.</i> , 2022 ²⁰	Coorte	Auditoria retrospectiva de dados clínicos (2016-2019) para 1034 mulheres com gestações únicas com diabetes gestacional foi realizada em uma coorte multiétnica	Avaliar o impacto de atingir uma meta de peso personalizada, além do controle glicêmico convencional após o diagnóstico de DMG nos resultados maternos e neonatais.	O controle de peso após o diagnóstico de DMG confere benefícios adicionais ao uso de hipoglicemiantes, resultando em doses médias de insulina mais baixas e menores taxas de bebês grandes para a idade gestacional, sem aumentar o risco de bebês pequenos para a idade gestacional.
Corcillo <i>et al.</i> , 2022 ¹¹	Coorte	Coorte observacional prospectiva de 780 mulheres com DMG acompanhadas em um Unidade de Diabetes e Gravidez de um Hospital na Suíça, entre 2012-2017	Avaliar os fatores de risco e desfechos neonatais e obstétricos de curto e longo prazo em um contexto clínico	Apesar do tratamento semelhante, as mulheres com fatores de risco tiveram mais complicações neonatais e obstétricas, mas tiveram resultados metabólicos adversos, especialmente mais frequentes a curto e longo prazo.

MCG: Monitoramento contínuo da glicose; DMG: Diabetes mellitus gestacional; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

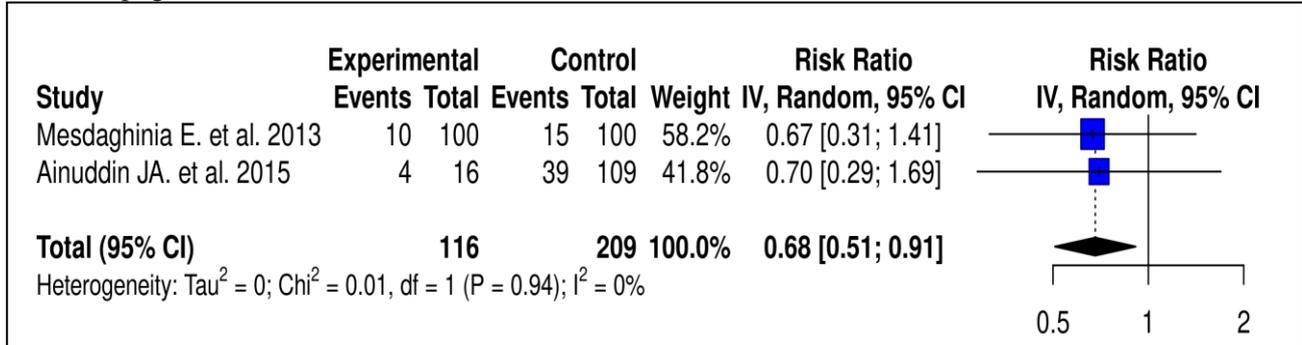
Quadro 4. Aplicação da ferramenta *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* para avaliação da qualidade dos estudos com metodologia Coorte e Caso-controle utilizados nesta revisão sistemática.

Estudos randomizados		Silva <i>et al.</i> , 2017 ¹⁵	Absalom <i>et al.</i> , 2019 ¹²	Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹³	Mendes <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	Scholtens <i>et al.</i> , 2019 ⁹	Barnes <i>et al.</i> , 2022 ²⁰	Corcillo <i>et al.</i> , 2022 ¹¹	
SELECTION	1) Representativeness of the exposed cohort	a) truly representative of the average _____ (describe) in the community	X	X	X	X	X	X	X
		b) somewhat representative of the average _____ in the community							
		c) selected group of users eg nurses, volunteers							
		d) no description of the derivation of the cohort							
	2) Selection of the non exposed cohort	a) drawn from the same community as the exposed cohort		X					
		b) drawn from a different source							
		c) no description of the derivation of the non exposed cohort	X		X	X	X	X	X
	3) Ascertainment of exposure	a) secure record (eg surgical records)	X	X	X	X		X	X
		b) structured interview					X		
		c) written self report							
		d) no description							
	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a) yes	X	X	X	X	X	X	X
b) no									
COMPARABILITY	1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a) study controls for _____ (select the most important factor)	X	X	X	X	X	X	X
		b) study controls for any additional factor (This criterion could be modified to indicate specific.	X	X	X	X		X	X
OUTCOME	1) Assessment of outcome	a) independent blindassessment					X		
		b) Record linkage	X	X	X	X		X	X
		c) self report							
		d) no description							
	2) Was follow-up long enough for outcomes to occur	a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)	X	X	X	X	X	X	X
		b) no							
	3) Adequacy of follow up of cohorts	a) complete follow up - all subjects accounted for	X	X	X	X	X	X	X
		b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select anadequate %) follow up, or description provided of those lost)							
c) follow up rate <____% (select an adequate %) and no description of those lost									
d) no statement									

Estudos Coorte			Mesdaghinia <i>et al.</i> , 2013 ¹⁸	Ibrahim <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Ainuddin <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	Arshad <i>et al.</i> , 2017 ¹⁶	Feig <i>et al.</i> , 2017 ¹⁰
SELECTION	1) Is the case definition adequate?	a) yes, with independent validation	X				
		b) yes, eg record linkage or based on self reports		X	X	X	X
		c) no description					
	2) Representativeness of the cases	a) yes, with independent validation					
		a) consecutive or obviously representative series of cases	X	X	X	X	X
	3) Selection of Controls	b) potential for selection biases or not stated.					
		a) community controls					
		b) hospital controls	X	X	X	X	X
	4) Definition of Controls	c) no description					
		a) no history of disease (endpoint)	X	X	X	X	X
		b) no description of source.					
	COMPARABILITY	1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	a) study controls for _____ (Select the most important factor.)	X	X	X	X
b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)				X	X		X
EXPOSURE	1) Ascertainment of exposure	a) secure record (eg surgical records)	X	X	X	X	X
		b) structured interview where blind to case/control status					
		c) interview not blinded to case/control status					
		d) written self report or medical record only					
		e) no description					
	2) Same method of ascertainment for cases and controls	a) yes	X	X	X	X	X
		b) no					
	3) Non-Response rate	a) same rate for both groups	X	X	X		
		b) non respondentes described					
c) rate different and no designation							

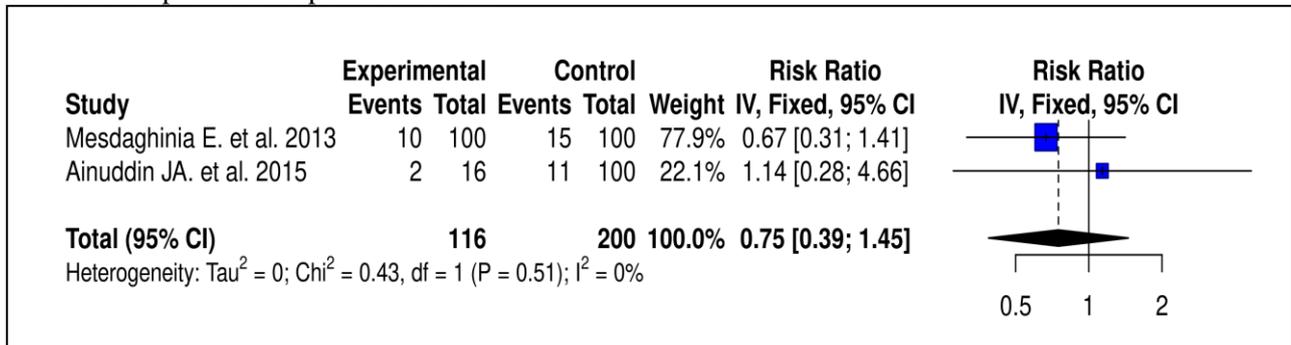
A metanálise revelou que o uso de metformina pelas gestantes esteve associado a um menor risco de hipoglicemia neonatal. Notou heterogeneidade baixa entre os estudos ($I^2=0$), com significância estatística. O risco relativo para hipoglicemia revelou efeito protetor da metformina, quando comparado ao uso de insulina (RR 0.68) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Metanálise do efeito do uso materno de metformina *versus* insulina durante gestação e seu efeito sobre a hipoglicemia neonatal.



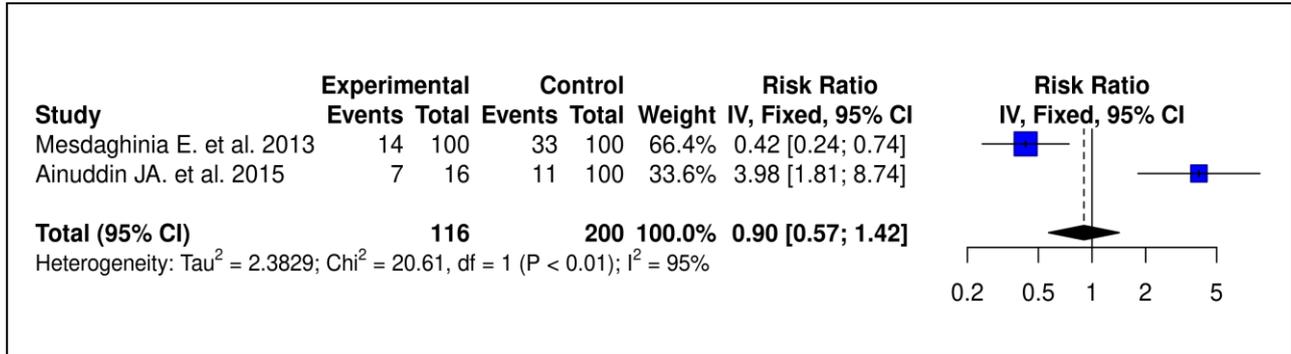
Foi demonstrado também que o uso de metformina pelas gestantes não esteve associado a um menor risco de estresse respiratório neonatal. Notou-se heterogeneidade baixa entre os estudos ($I^2=0\%$), entretanto, sem significância estatística (Gráfico 2).

Gráfico 2. Metanálise do efeito uso materno de metformina *versus* insulina durante gestação e seu efeito sobre o estresse respiratório no período neonatal.



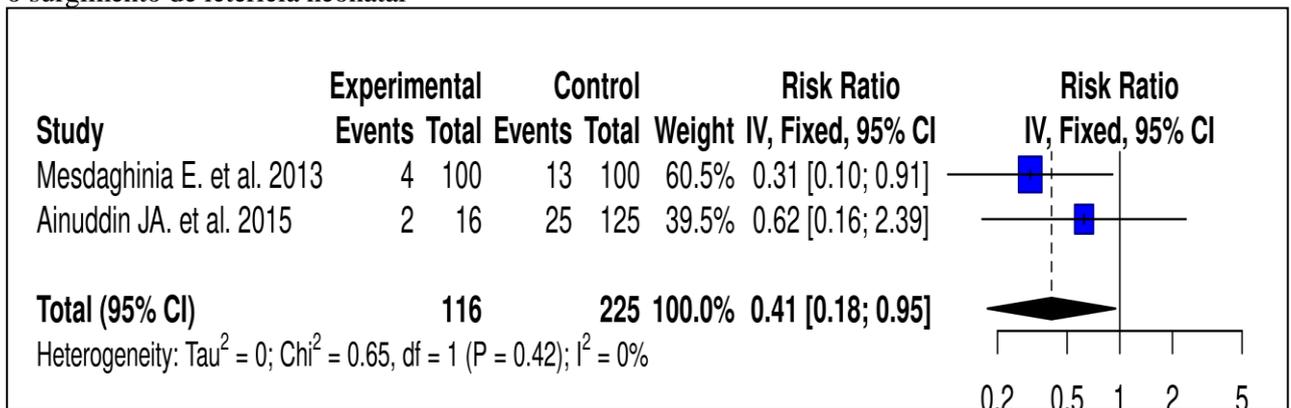
Os dados da metanálise revelaram que o uso de metformina pelas gestantes não esteve associado a um menor risco da admissão em CTI neonatal. Notou-se heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2=95\%$) e sem significância estatística (Gráfico 3).

Gráfico 3. Metanálise do efeito uso materno de metformina versus insulina durante gestação e o seu efeito sobre a necessidade de CTI neonatal.



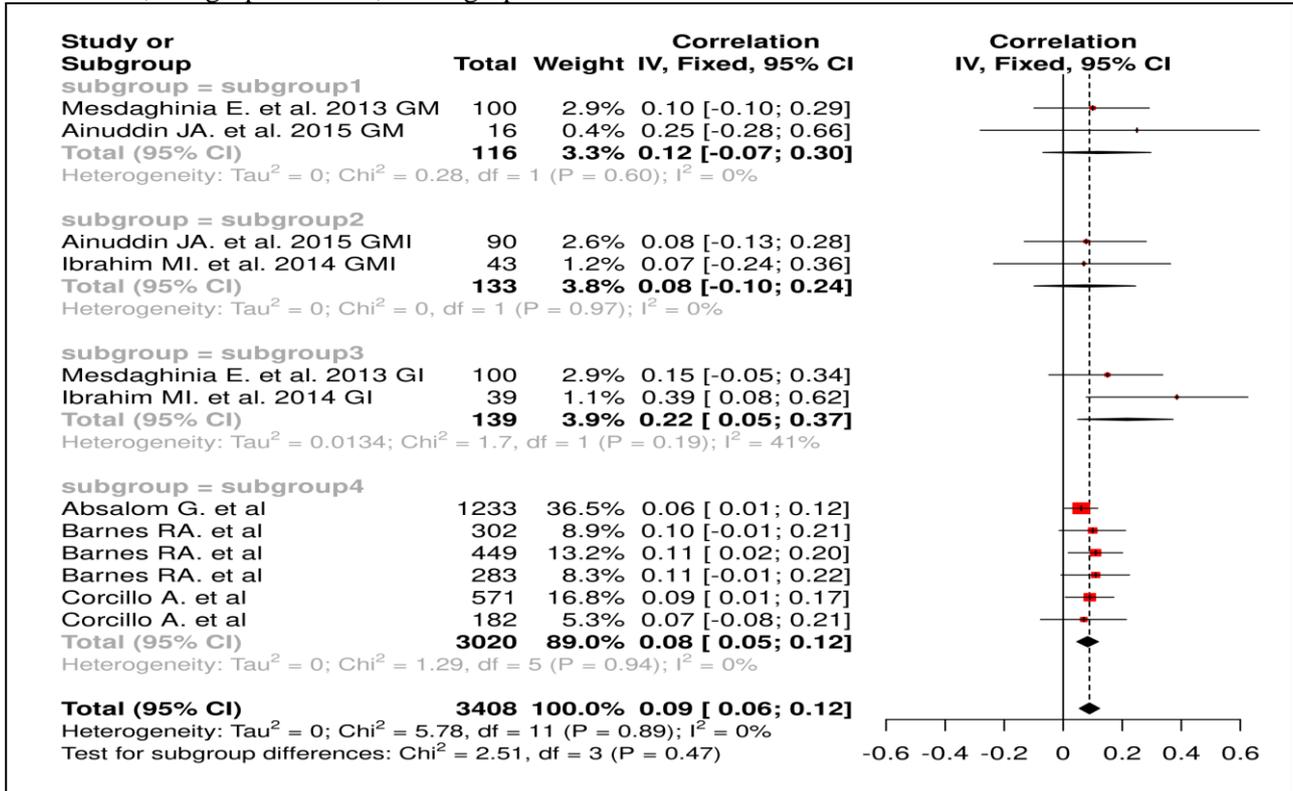
Os dados presentes na metanálise revelaram que o uso de metformina pelas gestantes esteve associado a um menor risco de icterícia neonatal, (RR 0.41). Notou-se heterogeneidade baixa entre os estudos ($I^2=0\%$) e significância estatística (Gráfico 4).

Gráfico 4. Metanálise do efeito uso materno de metformina versus insulina durante gestação e seu efeito sobre o surgimento de icterícia neonatal



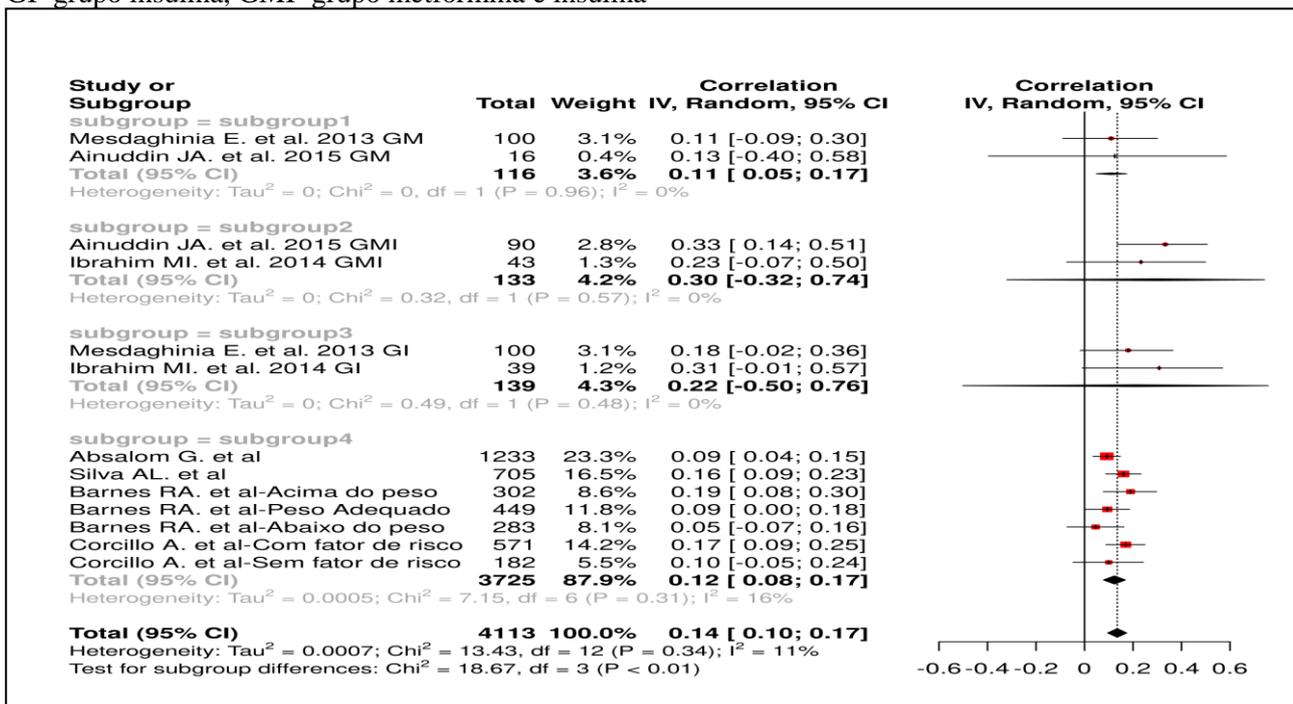
A metanálise que comparou os diferentes estudos sobre o risco de hipoglicemia neonatal apresentou heterogeneidade baixa entre os estudos ($I^2=0\%$) e com significância estatística. A frequência de hipoglicemia neonatal nessas gestações de mães portadoras de diabetes gestacional foi de 9% (Gráfico 5).

Gráfico 5. Metanálise sobre o risco de o diabetes Gestacional acarretar hipoglicemia neonatal. GM=grupo metformina, GI=grupo insulina, GMI=grupo metformina e insulina



A metanálise que comparou os diferentes estudos sobre o risco de macrosomia neonatal apresentou heterogeneidade baixa entre os estudos (I²=11%) e significância estatística. A frequência de macrosomia neonatal nessas gestações de mães portadoras de diabetes gestacional foi de 14% (Gráfico 6).

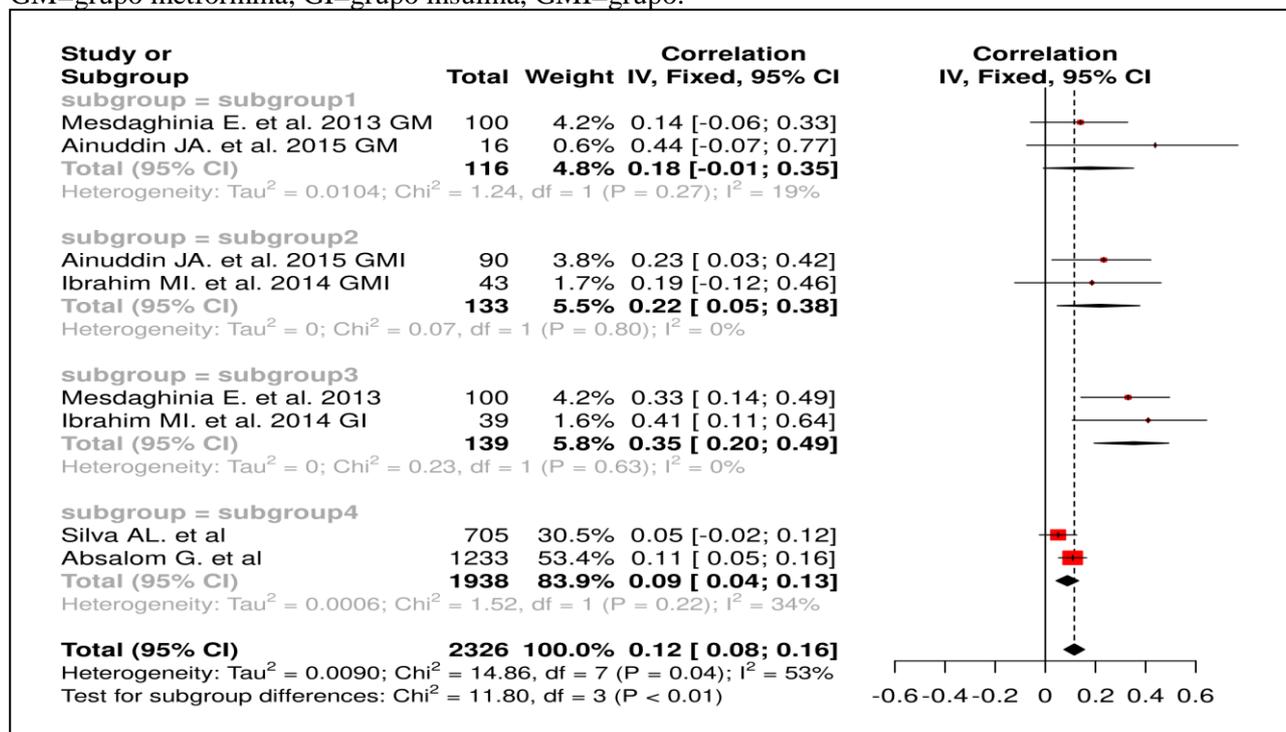
Gráfico 6. Metanálise sobre o risco de o diabetes Gestacional acarretar macrosomia. GM=grupo metformina, GI=grupo insulina, GMI=grupo metformina e insulina





A metanálise que comparou os diferentes estudos sobre o risco de admissão em CTI neonatal apresentou heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2=53%$) e apresentou significância estatística. A frequência do uso de CTI neonatal nessas gestações de mães portadoras de diabetes gestacional foi de 12% (Gráfico 7).

Gráfico 7. Metanálise sobre o risco de o diabetes Gestacional acarretar necessidade do uso de CTI neonatal. GM=grupo metformina, GI=grupo insulina, GMI=grupo.



Discussão

A partir desse levantamento, pôde-se verificar sobre os impactos neonatais do tratamento do DMG. Observou-se que a mortalidade perinatal e a hipoglicemia neonatal estavam relacionadas ao tratamento materno inadequado⁹ e ao início precoce das manifestações do DMG, logo nos primeiros trimestres de gravidez¹⁰. Esse grupo de paciente, consequentemente, exibiu um maior risco de intercorrências perinatais desfavoráveis.

O diagnóstico precoce, a quantidade de consultas com profissionais especializados¹² e a avaliação frequente dos níveis glicêmicos possuem grande importância para o controle adequado do diabetes e para evitar maiores complicações materno-fetais. Os estudos demonstram que o monitoramento contínuo da glicose (MCG) mostrou bons resultados tanto em pacientes com DMG quanto naquelas com DM prévio, tendo melhora dos níveis de HbA1c e melhora dos desfechos neonatais, incluindo menores taxas de bebês grandes para a idade gestacional (GIG), além de menor demanda da admissão desses pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) por



período superior a 24 horas, menos incidência de hipoglicemia neonatal e cerca de um dia a menos no tempo de internação¹⁰.

Sobre o efeito tardio do DMG na infância, como obesidade, é observado que, apesar do tratamento semelhante entre as pacientes portadoras de DMG, as mulheres com fatores de risco, como obesidade ou sobrepeso tiveram mais complicações neonatais e obstétricas, além de resultados metabólicos adversos, especialmente mais frequentes a curto e longo prazo. As crianças nascidas de mães com DMG apresentaram taxas mais elevadas de obesidade infantil e medidas de adiposidade em categorias crescentes, conforme os níveis glicêmicos e de adiposidade maternos^{9,11}. Ilustrando o efeito descrito no parágrafo anterior, o estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), realizado em 10 países, revelou que a hiperglicemia materna durante a gravidez foi significativamente associada a um aumento da hiperglicemia e resistência à insulina na prole na idade adulta⁹.

A respeito de marcadores laboratoriais para a previsão de desfechos nos neonatos, observa-se que, no acompanhamento das gestantes diabéticas, a associação entre os níveis de hemoglobina glicada, albumina glicada e frutossamina em mães com DMG pode servir como preditor do peso neonatal ao nascer e bebês com status grande para a idade gestacional¹³. Níveis elevados de albumina glicada e frutossamina foram associados a, pelo menos, uma complicação neonatal e com distúrbios respiratórios no nascimento. A HbA1c não foi associada a esses desfechos. Todos os biomarcadores foram associados ao status de grande para a idade gestacional (GIG)¹⁴.

Sobre o impacto do uso de metformina, insulina ou associação de ambos medicamentos, a maioria dos estudos comparasse os resultados perinatais do tratamento do DMG apenas com essas possíveis combinações^{15,16,17,18,19}. Em alguns trabalhos, a metformina produziu melhores efeitos nos resultados materno-fetais e no controle glicêmico em comparação com a insulina no DMG, incluindo menor ganho de peso materno, ausência de hipoglicemia materna, além de apresentar menor custo¹⁷, menor taxa de hospitalização e maior facilidade de adesão, pela sua administração via oral e por não necessitar de monitoramento vigoroso, podendo ser uma excelente alternativa à insulina no tratamento do DMG, podendo até mesmo reduzir a necessidade de altas doses na insulinoaterapia^{17,18,19}. Após a realização da metanálise, foi possível identificar que o uso da metformina pelas gestantes reduziu o risco de icterícia neonatal e hipoglicemia neonatal, entretanto, não apresentou significância estatística para a redução do estresse respiratório no período neonatal e necessidade do uso de UTIN.

Em relação à influência do peso materno, em um ensaio clínico com 150 gestantes com DMG ou diabetes prévia, observou-se que ocorreu menor ganho de peso materno e menores taxas de hipertensão induzida pela gravidez, o que afetou significativamente os desfechos neonatais. A hipoglicemia neonatal foi significativamente menor, assim como a permanência na unidade de UTIN

por período maior do que 24 horas no grupo metformina. Mas, vale ressaltar que quase 85% desses pacientes necessitam de terapia adicional com insulina entre o 2º e 3º trimestres¹⁷.

A respeito da icterícia neonatal e desconforto respiratório, um ensaio clínico com 200 mulheres portadoras de DMG, não foi observado nenhuma diferença no controle glicêmico, taxas de hipertensão gestacional e via de parto. Além de pouca influência do tratamento em peso ao nascer, distocia de Parot, pontuação de Apgar, hipoglicemia e natimorto. Entretanto, no grupo controle que utilizou apenas insulina, foi percebido maior ganho de peso materno, trabalho de parto prematuro e maiores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), assim como maior incidência de icterícia neonatal, desconforto respiratório e internação em UTIN no grupo de insulina. O grupo metformina apresentou melhores resultados neonatais, porém cerca de 22% também necessitaram de insulina suplementar¹⁸. Após a realização da metanálise, foi possível identificar que o uso da metformina pelas gestantes reduziu o risco de icterícia neonatal (Gráficos 4). Por outro lado, a metanálise não mostrou significância estatística entre o uso de metformina ou insulina como fator de risco para desconforto respiratório entre os neonatos.

Sobre a hipoglicemia neonatal e materno, Ibrahim *et al.*¹⁹ também demonstraram que a adição de metformina à terapia com insulina em mulheres com DM insulino-resistente na gravidez parece ser eficaz no controle glicêmico em uma proporção considerável de mulheres, com menor tempo de internação, menor frequência de parto, hipoglicemia, bem como frequência reduzida de hipoglicemia, internação em UTIN e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Neonatal. Em um ensaio clínico com 150 gestantes com DMG ou diabetes prévia, observou-se que ocorreu o menor ganho de peso materno e menores taxas de hipertensão induzida pela gravidez, o que afetou significativamente os desfechos neonatais. A hipoglicemia neonatal foi significativamente menor, no grupo metformina¹⁷. A metanálise confirmou que o uso de metformina pelas gestantes esteve associado a um menor risco de hipoglicemia neonatal e revelou uma taxa de hipoglicemia neonatal de 9% nas gestações de mães portadoras DMG.

A respeito do peso do neonato, as mulheres com DMG tratadas com metformina tiveram menores chances de bebês com status GIG¹⁵, sendo que uma pequena parcela se apresentou com bebês pequenos para a idade gestacional (PIG)¹⁷. As mulheres tratadas com insulina evoluíram com o menor risco de parto prematuro¹⁵, entretanto com maior número de cesáreas por desproporção feto-materna.¹⁶ A associação do uso de insulina e metformina apresentou maior chance de recém-nascidos com GIG e menor risco de parto prematuro¹⁵. Foi observado que o controle do peso e a intervenção dietética, principalmente em gestantes obesas ou com sobrepeso, mostrou-se eficaz como terapia adjuvante ao uso de hipoglicemiantes^{11,12,20}. Foi confirmado pela metanálise que o risco de macrosomia neonatal foi de 14% entre as mulheres com DMG.

Sobre a necessidade do neonato por CTIN, a terapia não medicamentosa instituída para auxílio do controle glicêmico dessas gestantes, como o controle do peso e a intervenção dietética, principalmente em gestantes obesas ou com sobrepeso, mostrou-se eficaz como terapia adjuvante ao uso de hipoglicemiantes que resultou em menor necessidade de internação dos neonatos em UTIN^{11,12,20}. Também se observou que as complicações materno-fetais foram mais prováveis de serem experimentadas pelas mulheres que necessitaram de farmacoterapia do que aquelas que não necessitaram de farmacoterapia¹². A metanálise revelou que a frequência do uso de CTI neonatal nessas gestações de mães portadoras DMG foi de 12%.

Os estudos demonstram limitações de condutas frente à prevenção de agravos à saúde do neonato de mães diabéticas ainda durante a gestação. Além disso, também foi possível observar uma carência de adaptação da literatura ao contexto brasileiro. Destaca-se a necessidade de mais pesquisas e reflexões sobre o trabalho dos especialistas envolvidos na assistência às gestantes diabéticas de modo a assegurar-lhes um tratamento bem-sucedido para reduzir a morbimortalidade materno-fetal.

Conclusão

Pôde-se inferir que as gestantes com DMG ou diabetes possuem risco aumentado de complicações obstétricas e neonatais, principalmente quando a doença não é abordada corretamente com relação a seu tratamento e seguimento. A prática de atividade física associada à dieta e consequente controle do peso apresentam grande impacto nos resultados gestacionais. Atrelado a isso, os estudos demonstraram maiores benefícios com o uso do hipoglicemiante oral metformina no tratamento principal ou adjuvante à insulinoterapia.

A metanálise revelou que o uso de metformina pelas gestantes, quando comparado à insulina, esteve associado a um menor risco de hipoglicemia neonatal, menor risco de icterícia neonatal. Também demonstrou que o uso de metformina pelas gestantes não esteve associado a um menor risco de estresse respiratório neonatal ou menor necessidade de CTIN. A metanálise revelou que a frequência de hipoglicemia neonatal nessas gestações de mães portadoras de diabetes gestacional foi de 9% e de macrossomia 14% e necessidade de CTIN 12%.

No entanto, torna-se claro que é necessário realizar um maior número de estudos, especialmente no contexto brasileiro, para avaliar a possibilidade de complicações metabólicas no feto e os efeitos a longo prazo em crianças nascidas de mães submetidas a essas intervenções terapêuticas.

Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>. Acesso em: 03 jan. 2023.
2. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. WHO, editor. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2014 Mar;103(3):341–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk169024/>
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. Seabra ALR. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 03 jan. 2023.
4. Brasil. Ministério da Saúde; Organização Pan-americana da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2016. 32p. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34278?show=full>. Acesso em: 03 jan. 2023.
5. Caughey AB, Turrentine M. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet. Gynecol. 2018;131:406–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002501>
6. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-Bin H, Zi-Lian W, Adrian SD et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. BMJ Open. 2019;9(5):e023014. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023014>
7. Negrato CA, Zajdenverg L, Montenegro Júnior RM. Diabetes melito e gestação. In: Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 716-29.
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds C., Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol ciência. 2018; 19:3342. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
9. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton JK, Lawrence JM, Lebenthal Y., Brickman WJ, Clayton R., Ma RC, McCance D., et al. Estudo de Acompanhamento de Resultados Adversos da Hiperglicemia e da Gravidez (HAPO FUS): Glicemia Materna e Metabolismo da Glicose na Infância. Cuidados com o Diabetes. 2019; 42:381–392. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>
10. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10110):2347-59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5)

11. Corcillo A, Quansah DY, Kosinski C, Benhalima K, Puder JJ. Impact of Risk Factors on Short and Long-Term Maternal and Neonatal Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:866446. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.866446>
12. Absalom G, Zinga J, Margerison C, van der Pligt P. Associations of dietetic management with maternal and neonatal health outcomes in women diagnosed with gestational diabetes: a retrospective cohort study. *J Hum Nutr Diet*. 2019 Dec;32(6):728-736. Available from: <https://doi.org/10.1111/jhn.12682>
13. Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birth weight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(6):768-773. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1584886>
14. Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. Association between glycated albumin, fructosamine, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):326-32. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12897>
15. Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, Silva JC. Desfechos neonatais de acordo com diferentes terapias para diabetes mellitus gestacional. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93 (1):87–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.04.004>
16. Arshad R, Khanam S, Shaikh F, Karim N. Feto-maternal outcomes and Glycemic control in Metformin versus insulin treated Gestational Diabetics. *Pak J Med Sci*. 2017;33(5):1182–7. Available from: <https://doi.org/10.12669/pjms.335.13286>
17. Ainuddin JA, Karim N, Zaheer S, Ali SS, Hasan AA. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:325851. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/325851>
18. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med*. 2013;4(3):327-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23626890>
19. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(5):959-65. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30310-7)
20. Barnes RA, Flack JR, Wong T, Ross GP, Griffiths MM, Stephens M, Kourloufas L, Smart CE, Collins CE, MacDonald-Wicks L. Does weight management after gestational diabetes mellitus diagnosis improve pregnancy outcomes? A multi-ethnic cohort study. *Diabet Med*. 2022;39(1):e14692. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14692>