



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Escola de Ciências Médicas e da Vida  
Curso de Medicina

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO USO DE INSULINA DE ORIGEM HUMANA COM  
A ANÁLOGA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

João Marcelo Farias Soares

Lehí Almeida dos Santos

Goiânia, Goiás

2025



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Escola de Ciências Médicas e da Vida  
Curso de Medicina

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO USO DE INSULINA DE ORIGEM HUMANA COM  
A ANÁLOGA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

João Marcelo Farias Soares

Lehí Almeida dos Santos

Trabalho metodológico-científico apresentado à disciplina TCC III do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como componente avaliativo, sob orientação da professora Dra. Suzana Ferreira Alves.

Goiânia, Goiás

2025

## SUMÁRIO

RESUMO.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	10
DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	19

## RESUMO

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) representa um desafio significativo durante a gravidez, demandando controle glicêmico rigoroso para mitigar riscos de complicações maternas e fetais, como distúrbios metabólicos neonatais e o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 na mãe. A terapia insulínica é um pilar no manejo da DMG quando modificações no estilo de vida são insuficientes. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia e segurança da insulina humana versus análoga no tratamento da DMG. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (RCTs), identificados nas bases de dados PubMed, Cochrane e Embase. O desfecho primário avaliado foi o controle glicêmico, especificamente a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial de 1 hora; desfechos secundários incluíram hipoglicemia. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita utilizando a ferramenta RoB 2, e as análises estatísticas foram conduzidas com um modelo de efeitos aleatórios. Sete RCTs foram incluídos nas análises. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa na glicemia de jejum entre os grupos de insulina análoga e humana (SMD -0.27; IC 95% -0.72, 0.17). Contudo, para a glicemia pós-prandial de 1 hora, a insulina análoga demonstrou ser significativamente mais eficaz na redução dos níveis glicêmicos (diferença média -13.15; IC 95% -15.25, -11.04). Adicionalmente, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no risco de hipoglicemia entre os dois tipos de insulina (RR 1.05; IC 95% 0.39, 2.81). Conclui-se que as insulinas análogas são superiores às insulinas humanas no controle da glicemia pós-prandial de 1 hora em gestantes com DMG, apresentando um perfil de segurança comparável em relação à hipoglicemia. Estudos adicionais com maior qualidade metodológica são necessários para dar segurança a esses achados, além de avaliar outros desfechos clínicos relevantes e fornecer uma visão mais completa.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Gestacional, DMG, Insulina Humana, Insulina Análoga, Controle Glicêmico, Hipoglicemia.

## **Abstract**

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) represents a significant challenge during pregnancy, requiring strict glycemic control to mitigate the risk of maternal and fetal complications, such as neonatal metabolic disorders and the future development of type 2 diabetes in the mother. Insulin therapy is a mainstay in the management of GDM when lifestyle modifications are insufficient. This study aimed to compare the efficacy and safety of human insulin versus analogue insulin in the treatment of GDM. For this purpose, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RTC) identified in the PubMed, Cochrane and Embase databases were performed. The primary outcome assessed was glycemic control, specifically fasting glucose and 1-hour postprandial glucose; secondary outcomes included hypoglycemia. Risk of bias assessment of included studies was performed using the RoB 2 tool, and statistical analyses were conducted using a random-effects model. Seven RTC were included in the analyses. The results indicated that there was no significant difference in fasting blood glucose between the insulin analogue and human groups (SMD = -0.40; 95% CI: -0.85, 0.06; Z = 1.20; P = 0.23). However, for 1-hour postprandial blood glucose, the insulin analogue was significantly more effective in reducing blood glucose levels (mean difference -13.15; 95% CI -15.25, -11.04). Additionally, no statistically significant difference in the risk of hypoglycemia was found between the two types of insulin (RR 1.05; 95% CI: 0.39, 2.81). It is concluded that analog insulins are superior to human insulina in controlling 1-hour postprandial glycemia in pregnant women with GDM, presenting a comparable safety profile in relation to hypoglycemia.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, Analogue Insulin, Glycemic Control, Insulin Therapy, Postprandial Glycemia, Hypoglycemia, Meta-analysis.

## Introdução

A Diabetes Mellitus na gestação é caracterizada por níveis glicêmicos elevados e pode se desenvolver apenas após o início da gestação caracterizando a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), ou ocorre antes da gestação. [1]

A prevalência de hiperglicemia na gestação é fator preocupante no Brasil e no mundo ocorrendo em cerca de 400 mil nascimentos por ano no país, e com taxas variáveis de 1% a 17% em todo o mundo, explicadas pelo adiamento da gestação no planejamento familiar, o que resulta em gestantes com idades mais avançadas, e outros fatores como sobrepeso, alimentação, renda e etnia. [2,3]

A ocorrência de diabetes durante a gestação pode trazer intercorrências à formação e ao crescimento do bebê. Fatores como crescimento fetal acima do ideal, aborto espontâneo, asfixia perinatal, traumas durante o parto, hipoglicemia após o nascimento problemas no sistema respiratório e cardíaco, distúrbios eletrolíticos, icterícia e anomalias congênitas. [4] Nesse contexto, a gestante também pode sofrer com toxemia gestacional, prevalência de hipoglicemia, ser induzida à cesariana, ter um trabalho de parto prematuro, favorecer a hipertensão, ter um parto distócico, adquirir predisposição à obesidade, dislipidemia e hipertensão, podendo chegar até ao agravamento de complicações crônicas do diabetes já existente, como retinopatia e nefropatia. [5]

O diagnóstico de DGM, segundo o Ministério da Saúde, é feito a partir do uso de fatores de risco associados à presença de glicemia de jejum de 85mg/dL a 125 mg/dL em mulheres durante a gestação, as quais deveriam realizar o TOTG com 75g de glicose. Logo, gestantes com pelo menos dois valores maiores ou iguais a 95 mg/dL (jejum), 180 mg/dL (1ª hora) e 155 mg/dL (2ª hora), ou duas glicemias de jejum  $\geq$  126mg/dL receberiam o diagnóstico de DMG confirmado. [6,7]

Para o tratamento da DMG, as principais diretrizes recomendam o uso de insulina como primeira opção de escolha quando não for possível atingir a meta sem tratamento farmacológico [6,7]. Nesse sentido, a insulina de origem humana e as de origem análogas são recomendadas e consideradas seguras, embora o nível de evidência seja baixo devido à limitação de dados comparativos na bibliografia. [6,7]

Existem diferentes tipos de insulina presentes para tratamento de DMG, sendo duas de origem humana, a regular de ação rápida e a NPH de ação intermediária, e cerca de seis de origem análoga, as de longa duração Glargina, Detemir e Degludeca, e as de ação ultrarápida Aspart, Lispro e Glulisina, além de outras que estão sendo estudadas. [8]

Diante do exposto, surge o impasse de qual tipo de insulina nesse tratamento traria maiores benefícios e menores prejuízos à gestante e ao neonato. Dessa forma, exposta à carência de dados conclusivos que comparem as duas categorias de insulina como tratamento da hiperglicemia na gestação às complicações que o tratamento deficitário juntamente aos efeitos colaterais podem trazer e à alta prevalência desse problema em todo o mundo, a pesquisa e aprimoramento das informações concernentes a esse imbróglio se faz justificável, pois com o auxílio de dados estatísticos e a comparação entre estudos randomizados ocorrerá a elevação do nível de evidência em relação a estudos anteriores e, conseqüentemente, à contribuição com material conclusivo que ajudará a definir condutas e tratamentos mais eficazes na literatura.

## Métodos

### Registro e protocolo

Essa revisão sistemática e metanálise foi realizada de acordo com os itens de relatório preferidos para Revisões Sistemática e Meta-Análise (PRISMA 2020).[9] O protocolo foi registrado na International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob número CRD420251005454.

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos somente estudos no formato de ensaios clínicos randomizados (RCT) que comparem o efeito do uso de ao menos um tipo de insulina humana com o uso de ao menos um tipo de insulina análoga e que apresentem o resultado do controle glicêmico. Excluíram-se estudos de ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais, estudos ecológicos. Não foram inclusos estudos que abordem exclusivamente outro tipo de diabetes na gestação (tipo 1, 2 e insipidus). Não foram selecionados estudos que não possuam o desfecho primário. Tampouco foram incluídos estudos nos quais a população utilizasse outro tipo de tratamento ou terapia adicional além da insulina, nem aqueles que abordassem tratamento para outras condições clínicas concomitantes, a fim de evitar viés de confusão nos resultados. As publicações foram incluídas de acordo com os critérios de elegibilidade.

O desfecho primário foi o controle glicêmico. Os desfechos secundários foram: hipoglicemia, macrossomia fetal, Pré-Eclâmpsia, cesariana.

### Estratégia de busca

Essa metanálise conta com embasamento em bases de dados científicas confiáveis em plataformas como PubMed, Cochrane, Embase. Foi executada a seguinte estratégia de busca nas 3 bases de dados:

```
((Diabetes) AND (Gestational OR "pregnant women" OR GDM OR pregnancy)) AND ("NPH insulin" OR "regular insulin" OR "Neutral Protamine Hagedorn" OR "human insulin" OR "insulin") AND ("analogue insulin" OR detemir OR glargine OR degludec OR lispro OR aspart OR glulisin OR novomix OR "humalog mix" OR insulin) AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR RCT)
```

Em março de 2025, dois autores (L.S. e S.A.), pesquisaram independentemente e selecionaram os estudos seguindo critérios de pesquisa predefinidos e avaliação da qualidade. Os desacordos foram solucionados por um terceiro autor (J.S.).

A Figura 1 contém o diagrama que exemplifica o percurso para seleção dos estudos.

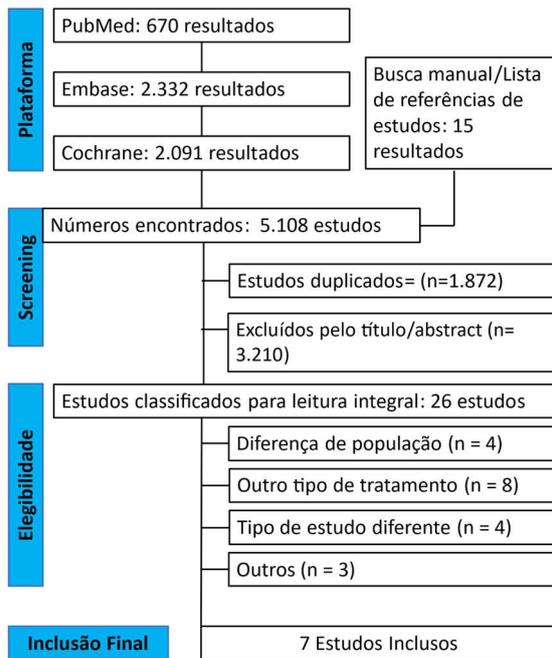


Figure 1. PRISMA flow diagram of study screening and selection

Com a pesquisa realizada nas bases de dados, foram encontrados 5.108 estudos. Após exclusão de artigos duplicados - 1.872 – realizada com o software Zotero e complementada por revisão manual para correção de erros; foi feita exclusão a partir da leitura de títulos e abstracts, restaram-se, assim, 26 artigos selecionados para leitura completa. Desses, 7 preencheram todos os critérios e foram incluídos na revisão final.

### Síntese de dados

Foram coletados por dois autores independentes dados do tamanho da amostra, idade, tipo de insulina, dentre outros dados que são visualizados na Tabela 1.

Para efeito de comparação, serão coletados dados referentes ao controle glicêmico em pacientes que utilizarem insulina para tratamento da diabetes gestacional.

A extração de dados foi realizada por dois autores independentes, focando nas características das intervenções e comparações, a fim de garantir sua apropriação para a análise conjunta.

Nos casos de dados ausentes nos estudos incluídos, tentamos obter informações contatando os autores. Não sendo possível, utilizamos métodos apropriados para imputação de dados ausentes, como a extração de dados de gráficos publicados quando necessário. Quando possível o protocolo de cada estudo foi consultado para verificar o objetivo de cada estudo, por meio de acesso ao ClinicalTrials.gov.

Conversões de unidades foram realizadas conforme necessário para padronizar os desfechos. Os resultados dos estudos individuais foram apresentados em tabelas detalhadas e em gráficos de floresta (forest plot) para visualização das estimativas de efeito. Os estudos foram ordenados dentro dos gráficos de forest plots acordo com o tamanho do efeito ou o ano de publicação.

#### Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). [10]

#### Análise Estatística

Os dados quantitativos foram combinados, quando possíveis, por meio de forest plot utilizando o software Review Manager 5.4.1 (RevMan). Em condições nos quais não foi possível fazer a comparação estatística, os estudos foram analisados por meio qualitativo, com análise crítica dos dados apresentados. Os desfechos contínuos foram analisados por meio da diferença média padronizada com intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística  $I^2$  e pelo teste Q de Cochrane. Valores de  $p < 0,10$  e  $I^2 > 25\%$  foram considerados significativos para heterogeneidade. Utilizamos o modelo de efeitos aleatórios DerSimoniano e Laird para todos os desfechos, de acordo com as recomendações do Manual Cochrane. [12] Um modelo de efeito randômico foi utilizado. Desfechos dicotômicos foram calculados por meio de razão de risco de RR com intervalo de confiança de 95%. Análise de sensibilidade.

## Resultados

Este estudo incluiu um total de sete ensaios clínicos randomizados que compararam o efeito da insulina análoga versus insulina humana no controle glicêmico e no risco de hipoglicemia em gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). As características dos estudos estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1- Características dos estudos selecionados.

Estudo	Insulina Análoga	Insulina Humana	Pacientes	Idade*		IMC*	
				A	B	A	B
AMINI 2019. [13]	B-Insu Novo-Rapid ou Levemir	A-Insulin NPH e/ou Regular	100	32.86 ±4.53	33.68±4.18	27.4±4.5	37.6±3.6
BALAJI, 2012. [14]	A-BIAsp 30	B-BHI 30	320	29.15±3.97	29.64±4.52	26.01±3.40	25.83±3.40
CIANNI, 2007. [15]	A-Insulina Aspart ou Lispro	B- Insulina Regular Humana (HI)	96	NA	NA	NA	NA
HERRERA**, 2015. [16]	IDetemir	NPH	73	NA	NA	NA	NA
JIA, 2017. [17]	A- Novorapid Flexpen	B-Novolin R	71	35.5±1.4	33.5±1.4	NA	NA
JOVANOVIC, 1999. [18]	A-Insulina Lispro	B-Insulina Regular Humana (HI)	42	34.2±1.3	29.8±1.0	31.5±1.1	33.3±1.2
PETTIT, 2007. [19]	A-Insulina Aspart	B-Insulina Regular	27	31.6±5.9	29.7±6.9	29.3±4.7	33.2±5.7

\*Dados coletados em média e desvio padrão. \*\*Dados usados para metanálise foi retirado de uma análise de subgrupo e não do estudo principal.

Os resultados foram avaliados para os desfechos de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial de 1 hora, e o risco de hipoglicemia.

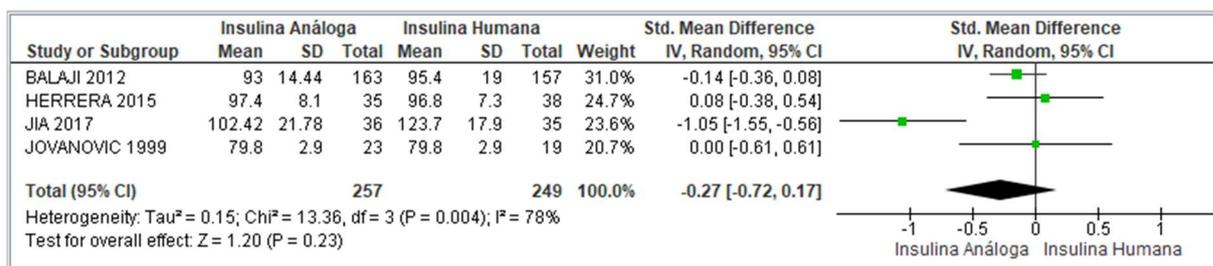


Figura 2. Forest plot de glicemia em jejum.

A análise da glicemia em jejum (BALAJI 2012, HERRERA 2015, JIA 2017, JOVANOVIC 1999) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com insulina análoga e insulina humana (SMD = -0.27; IC 95%: -0.72,0.17; Z = 1.20; P = 0.23) [14,16,17,18]. No entanto, observou-se heterogeneidade substancial entre os estudos para este desfecho (I<sup>2</sup> = 78%; P = 0.004), sugerindo variabilidade nas respostas entre as diferentes populações ou metodologias.

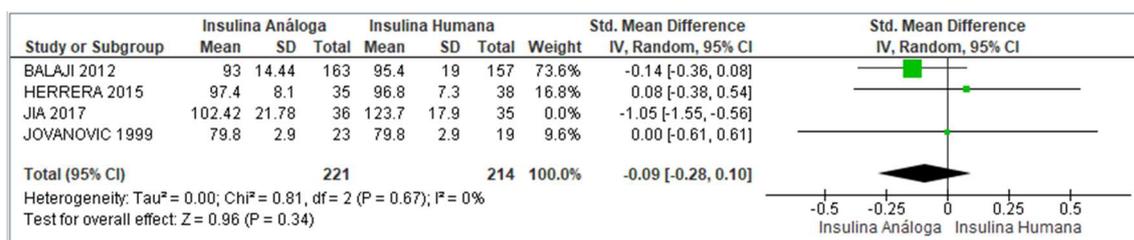


Figura 3. Forest plot de glicemia em jejum com análise de sensibilidade.

Para investigar a origem dessa heterogeneidade, foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo o estudo JIA 2017. Esta exclusão resultou em uma redução significativa da heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 0%; P = 0.67), indicando que JIA 2017 era uma fonte primária de inconsistência. Apesar da homogeneidade, o efeito combinado permaneceu não significativo (SMD = -0.09; IC 95%: -0.28,0.10; Z = 0.96; P = 0.34).

## Controle Glicêmico Pós-prandial de 1 Hora

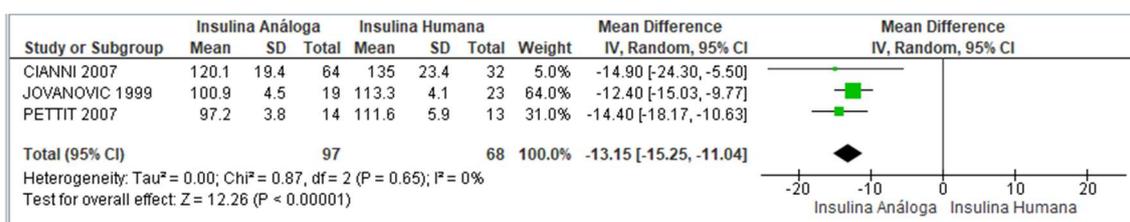


Figura 4. Forest plot de glicemia pós prandial de 1h.

Para o desfecho de glicemia pós-prandial de 1 hora, a metanálise quantitativa (incluindo CIANNI 2007, JOVANOVIC 1999, PETTITT 2007) revelou uma diferença média de  $-13.15$  (IC 95%:  $-15.25, -11.04$ ), indicando que a insulina análoga foi significativamente mais eficaz na redução dos níveis de glicose em comparação com a insulina humana ( $Z = 12.26$ ;  $P < 0.00001$ ). Este achado demonstrou notável homogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ;  $P = 0.65$ ).

## Risco de Hipoglicemia

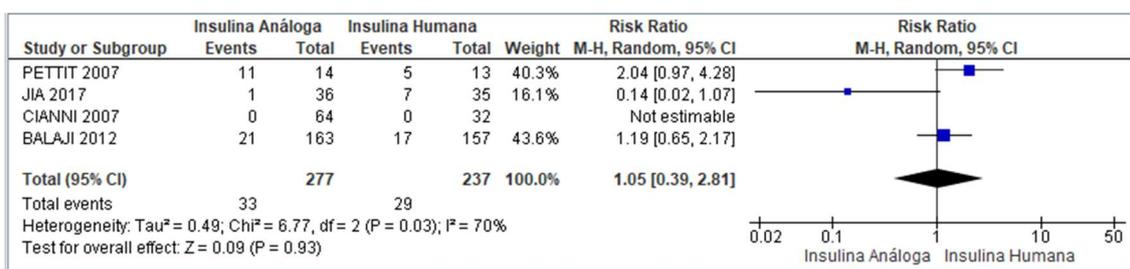


Figura 5. Forest plot de hipoglicemia.

Quanto ao desfecho de hipoglicemia (PETTITT 2007, JIA 2017, CIANNI 2007, BALAJI 2012), a metanálise não indicou uma diferença estatisticamente significativa no risco entre os dois tipos de insulina (RR = 1.05; IC 95%: 0.39, 2.81;  $Z = 0.09$ ;  $P = 0.93$ ). [14,15,17,19] A heterogeneidade para este desfecho foi considerável ( $I^2 = 70\%$ ;  $P = 0.03$ ), o que sugere alguma variabilidade na incidência de hipoglicemia entre os estudos.

O estudo de Amini 2019, um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 100 mulheres com DMG, comparou a insulina regular + NPH com a Novo-rapid + Levemir. Este estudo não pôde ser incluído nas metanálises quantitativas devido à forma de apresentação dos dados (principalmente P-valores sem médias e desvios padrão completos para todos os pontos de tempo glicêmicos). Contudo, seus achados são importantes para a discussão qualitativa. Amini et. al 2019, relataram que, apesar de mudanças significativas nos níveis de glicose dentro de ambos os grupos de pacientes, não houve diferenças notáveis entre os grupos para os níveis de glicose no sangue (P-valor de 0.204 para glicemia de jejum; P-valor de 0.11 para uma hora após o almoço; P-

valor de 0.12 para antes do jantar; P-valor de 0.28 para 12 AM; P-valor de 0.08 para 3 AM). Por outro lado, o grupo tratado com Novo-rapid + Levemir foi considerado superior em termos de satisfação do paciente e do sistema de saúde, e o tempo de hospitalização foi significativamente menor (P-valor de 0.038 para satisfação; P-valor de 0.002 para tempo de hospitalização). [13]

Outros desfechos clínicos relevantes, como macrossomia fetal, pré-eclâmpsia, cesariana, foram relatados em apenas um ou dois estudos. Entre os desfechos secundários avaliados de forma qualitativa, macrossomia fetal foi um dos mais frequentemente relatados. O estudo de Balaji et al. (2012) comparou insulina aspart 30/70 (análoga) com insulina humana BHI 30 e encontrou frequência semelhante de macrossomia entre os grupos (6,3% vs. 6,9%;  $p = NS$ ), indicando ausência de diferença significativa.[14]

Cianni et al. (2007), ao comparar insulina regular com lispro ou asparte, observaram menor taxa de macrossomia nos grupos que utilizaram análogos (15,6% HI vs. 9,6% ASP e 12,1% LIS), embora sem atingir significância estatística.[15]

Quanto a eventos adversos neonatais e maternos (ex: parto prematuro, sofrimento fetal), Jia et al. (2017) relataram menor incidência de complicações naqueles que utilizaram insulina análoga (Novorapid Flexpen), mas sem detalhamento estatístico completo. Amini et al. (2019) também relataram menor tempo de hospitalização e maior satisfação no grupo que usou Novo-Rapid + Levemir em comparação com insulina regular + NPH.[13,17]

## Risco de viés

A qualificação foi conduzida por dois autores independentes [L.S. e S.A.]. E desacordos foram sanados com terceiro autor [J.M.]. Cada estudo foi sinalizado em um escore de alto, baixo, ou risco incerto, em 5 domínios: Processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, desfechos ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados, esses dados estão demonstrados na Tabela 2. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos revelou que dois dos sete ensaios clínicos randomizados, especificamente AMINI 2019 e JIA 2017, foram classificados com um 'Alto risco' geral de viés. Para ambos os estudos, essa classificação deveu-se predominantemente ao 'Alto risco' identificado no domínio de 'Viés devido a dados de desfecho ausentes'. Isso indica que houve preocupações significativas relacionadas à forma como os dados de participantes que não completaram o estudo foram tratados ou pela falta de informação sobre essas perdas, o que pode potencialmente introduzir um viés nos resultados reportados por esses

estudos. A presença de estudos com alto risco de viés necessita de cautela na interpretação dos resultados combinados da metanálise, especialmente para os desfechos nos quais esses estudos têm maior peso.

Tabela 2 - Resumo do risco de viés para estudos randomizados (RoB 2).

<b>Estudo</b>	<b>Viés do processo de randomização</b>	<b>Viés devido desvio das intervenções</b>	<b>Viés devido dados de desfecho ausentes</b>	<b>Viés na aferição dos desfechos</b>	<b>Viés na seleção do resultado reportado</b>	<b>Risco geral de viés</b>
AMINI 2019	Algumas preocupações	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto
BALAJI 2012	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
CIANNI 2007	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
HERRERA 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
JIA 2017	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto
JOVANOVI C 1999	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
PETTIT 2007	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações

## Discussão

Nossa metanálise fornece uma avaliação abrangente da eficácia e segurança da insulina análoga versus insulina humana no manejo da DMG. O achado mais proeminente e clinicamente relevante é a superioridade consistente da insulina análoga na redução da glicemia pós-prandial de 1 hora. A homogeneidade observada nesta análise ( $I^2 = 0\%$ ) aumenta a confiança neste resultado, sugerindo que a rápida ação das insulinas análogas é particularmente benéfica para o controle glicêmico agudo após as refeições, o que é um objetivo fundamental no tratamento da DMG.

Em contraste, para a glicemia em jejum, não encontramos evidências robustas de superioridade da insulina análoga. Embora a metanálise combinada não tenha atingido significância estatística, a alta heterogeneidade ( $I^2 = 78\%$ ) para este desfecho merece atenção. A análise de sensibilidade que excluiu o estudo JIA 2017 demonstrou que este estudo era um fator de inconsistência importante, mas mesmo com maior homogeneidade, a ausência de diferença significativa persistiu. Estes resultados estão em consonância com os achados do estudo de Amini et al, que também não reportou diferenças significativas nos níveis de glicose entre os grupos de insulina para diversos pontos de tempo, incluindo a glicemia de jejum. Isso sugere que, para o controle da glicemia em jejum, as insulinas análogas podem não oferecer uma vantagem distinta em comparação com as insulinas humanas, pelo menos com base nos dados disponíveis.

Em termos de segurança, nossa análise do risco de hipoglicemia não revelou um aumento significativo com o uso de insulina análoga. Embora a heterogeneidade presente nesta análise ( $I^2 = 70\%$ ) indique alguma variabilidade na incidência de hipoglicemia entre os estudos, os resultados combinados sugerem que o perfil de segurança em relação a este evento adverso grave é comparável entre os dois tipos de insulina. Este é um achado importante que pode tranquilizar os clínicos e pacientes sobre a transição para insulinas análogas em termos de risco de hipoglicemia.

A decisão de não incluir a glicemia pós-prandial de 2 horas e a 'média combinada' de glicemia em nossas análises quantitativas deve-se à heterogeneidade inaceitavelmente alta observada nesses desfechos. Essa heterogeneidade, possivelmente refletindo diferenças nas características das populações estudadas, nos tipos específicos de insulina análoga, ou nos protocolos de tratamento e manejo da DMG, impede uma síntese estatisticamente válida e clinicamente útil. Optar por focar nos desfechos com menor heterogeneidade e maior clareza aumenta a validade interna de nossas conclusões.

Desse modo, é crucial considerar os desfechos não glicêmicos destacados pelo estudo de Amini et al. Embora não passíveis de inclusão em nossa metanálise quantitativa, as vantagens relatadas para a insulina análoga em termos de satisfação do paciente e redução do tempo de hospitalização são clinicamente muito relevantes. A maior comodidade de uso (ex: canetas aplicadoras) e a menor necessidade de ajustes podem melhorar a adesão do paciente e otimizar os recursos do sistema de saúde. Futuras pesquisas e revisões sistemáticas deveriam priorizar a coleta e síntese de dados sobre esses desfechos de qualidade de vida e custo-efetividade para fornecer uma visão mais completa da superioridade das insulinas análogas.

Além do controle glicêmico direto, nossa revisão explorou outros desfechos clínicos relevantes como macrossomia fetal, pré-eclâmpsia, tipo de parto e satisfação do paciente, embora a heterogeneidade e a limitação de dados tenham impedido a metanálise quantitativa para esses pontos.

Para a macrossomia fetal, os estudos incluídos (Balaji et al. 2012, Jovanovic 1999, Pettit 2007) não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as insulinas análogas e humanas. Embora Cianni et al. (2007) e Jia et al. (2017) tenham sugerido tendências de menor incidência de complicações com análogas, esses achados não atingiram significância estatística ou foram gerais demais para macrossomia específica.

Para pré-eclâmpsia e taxa de cesariana, os dados foram esparsos e inconsistentes (Balaji 2012, Herrera 2015, Jovanovic 1999), impedindo conclusões robustas.

Apesar das limitações para análise quantitativa, o estudo de Amini et al. (2019) destacou importantes benefícios não glicêmicos das insulinas análogas, como maior satisfação do paciente e menor tempo de hospitalização, atribuídos à facilidade de uso.

No entanto, esses desfechos estiveram presentes apenas em um número limitado de estudos, com métodos e formas de relato heterogêneos. A escassez de dados e a falta de padronização impedem a realização de uma síntese estatística válida. Apesar disso, esses achados qualitativos apontam para possíveis vantagens clínicas e logísticas do uso de insulinas análogas, que merecem investigação mais aprofundada em estudos futuros. A inclusão sistemática de desfechos obstétricos e neonatais, com padronização metodológica, é essencial para uma avaliação mais ampla da segurança e eficácia das terapias insulínicas na DMG.

Em corroboração ou contraste com nossos achados, uma revisão sistemática com metanálise publicada por Santos et al. (2019), que também comparou a eficácia de insulinas análogas com insulinas humanas em gestantes com diabetes mellitus, concluiu que a evidência analisada, que apresentava um risco de viés moderado a alto,

não permitia afirmar com segurança a superioridade das insulinas análogas em relação às humanas no tratamento de gestantes diabéticas de forma geral. Embora Santos et al. (2019) tenham encontrado um resultado favorável para o uso de análogos em relação à idade gestacional, essa conclusão difere parcialmente dos nossos resultados, onde identificamos uma superioridade significativa das insulinas análogas no controle da glicemia pós-prandial de 1 hora, ainda que sem diferenças na glicemia de jejum ou no risco de hipoglicemia. Essas divergências podem ser atribuídas a variações nos estudos incluídos em cada metanálise, nas metodologias de análise, ou no foco específico dos desfechos de controle glicêmico avaliados. A consideração de Santos et al. (2019) sobre o risco de viés nos estudos primários também reforça a necessidade de cautela e de mais pesquisas de alta qualidade na área. [9]

A limitação de nosso estudo foi encontrada na maneira que os dados foram reportados nos diferentes estudos inclusos, à exemplo do desfecho sobre glicemia pós-prandial de 2 horas (BALAJI 2012, HERRERA 2015, JIA 2017, JOVANOVIĆ 1999), e também na combinação das médias de desfechos glicêmicos que foram extraídas e analisadas. No entanto, essas análises apresentaram heterogeneidade excessiva ( $I^2 > 90\%$  para ambos os desfechos), que impossibilitava uma síntese estatisticamente significativa e clinicamente interpretável. Consequentemente, optou-se por não apresentar esses Forest Plots e focar nos desfechos de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial de 1 hora e hipoglicemia, que permitiam uma interpretação mais robusta e direcionada dos resultados. Além disso, alguns dados foram expressos em medidas diferentes do padrão dos estudos, como no estudo do Amini 2019, cujo resultados foram demonstrados em p valor somente, impossibilitando a comparação estatística. Nesse contexto, optamos por fazer análise qualitativa dos estudos, devido à dificuldade de comparação. Além disso, a heterogeneidade presente nos estudos revela discrepâncias nas observações e dados com pouca confiança, principalmente no estudo JIA 2017, no qual foi feita análise de sensibilidade que demonstrou sua contribuição para a alta heterogeneidade, mitigada após desconsiderar os dados na comparação. Esse mesmo estudo impossibilitou a combinação estatística para o desfecho contínuo de HbA1c, pois apresentou dados sem clareza e inconsistentes com a realidade clínica. Além disso, os variados tipos de insulina análoga disponível, diminuí a homogeneidade da amostra. Do mesmo modo, a carência de números de estudos e quantitativamente robustos, se mostra fator limitante.

## **Conclusão**

Nosso estudo comparou os efeitos da insulina análoga com a insulina humana sobre o controle glicêmico, em gestantes com diabetes mellitus gestacional e encontrou significância estatística no desfecho que avaliou a glicemia pós prandial de 1h, em uma população com 97 pacientes. Não houve diferença estatística entre os dois tipos de insulina na avaliação sobre a glicemia de jejum, tampouco nos casos de hipoglicemia, com populações de 257 e 277 pacientes, respectivamente. Essa reflexão demonstra que as insulinas análogas possuem um perfil seguro para uso no tratamento da gestação, visto que a hipoglicemia favorece outros desfechos ruins da gestação, e o achado demonstra que não houve aumento desse desfecho. Outrossim, o fato de manter melhor controle glicêmico pós prandial é benéfico para se manter estáveis os índices de insulina e evitar o aumento da resistência insulínica, o que poderia ocasionar futura diabetes tipo 2. Desse modo, por meio de nossos achados é possível inferir a confiabilidade das insulinas análogas no tratamento da DMG. Porém, para tornar essa inferência mais fidedigna, fica evidente a necessidade de estudos com populações maiores e com melhor qualidade metodológica, principalmente para avaliar desfechos como macrossomia, pré-eclampsia e a necessidade de parto cesariana. Portanto, é possível aumentar a evidência por meio de achados e coleta de dados que ainda não constam na literatura.

## Referências:

1. Filho JR. Obstetrícia Fundamental. (15th edição). RIO DE JANEIRO, RJ: Grupo GEN; 2024.
2. Zugaib M. Zugaib obstetrícia. (5th edição). BARUERI, SP: Editora Manole; 2023.BRASIL.
3. Ministério da Saúde. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E
4. OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: MS, 2021. 103
5. Tyrala, Eileen E. THE INFANT OF THE DIABETIC MOTHER, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 23, Issue 1, 1996, Pages 221-241, ISSN 0889-8545, [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70253-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70253-9).
6. Castorino K, Osumili B, Lakiang T, Banerjee KK, Goldyn A, Piras de Oliveira C. Insulin use during gestational and pre-existing diabetes in pregnancy: a systematic review of study design. *Diabetes Ther.* 2024 Mar 18 [Epub ahead of print]. PMID: 38494573.
7. Zajdenverg L, Dualib P, Façanha C, Goldbert A, Negrato C, Forti A, et al. Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2023. doi: 10.29327/557753.2022-13.
8. Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 21;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

11. Santos L, de Oliveira ACP, Reis FM, e Silva LBF, Brant FDS, Cândido AL, et al. Effectiveness of insulin analogs compared with human insulins in pregnant women with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Feb;41(2):104-15. doi: 10.1055/s-0038-1676049.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 6.4 (updated August 2023). Cochrane; 2023. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
13. Amini FG, Nia AF, Sharbafi MH, Khandari A, Gargari SS. Comparison between the effect of regular human insulin and NPH with novo-rapid and levemir insulin in glycemic control in gestational diabetes. *Hum Antibodies*. 2019;27(4):285-9. doi:10.3233/HAB-190385.
14. Balaji V, Balaji MS, Alexander C, Srinivasan A, Suganthi SR, Thiyagarajah A, et al. Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jul;28(7):529-32. doi: 10.3109/09513590.2011.650661.
15. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):e11. doi: 10.2337/dc06-2586.
16. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):426.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.010.
17. Jia J, Wu J, Wu Y, Hu L. Clinical efficacy and safety of novorapid flexpen in treatment of gestational diabetes mellitus. *Biomed Res*. 2017;28(19):8553-6.
18. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1422-7. doi: 10.2337/diacare.22.9.1422

19. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1129-35. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02247.x.