REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

METFORMINA COMPARADA À INSULINA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: DESFECHOS MATERNOS E DA PROLE EM UMA REVISÃO INTEGRATIVA

METFORMIN COMPARED WITH INSULIN IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: MATERNAL AND OFFSPRING OUTCOMES IN AN INTEGRATIVE REVIEW

Ciências da Saúde • 17/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794642918

Breno Kawan Oliveira Rios[1]

João Victor Viana[2]

Pedro Henrique Barros de Sá[3]

Antônio Wilton Cavalcante Fernandes[4]

RESUMO

Esta revisão integrativa objetivou sintetizar publicações sobre a eficácia e a segurança da metformina em comparação com a insulina no tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG), considerando desfechos maternos, neonatais e do desenvolvimento da prole. A busca foi realizada na PubMed/MEDLINE com os descritores “Diabetes Gestacional”, “Metformina” e “Insulina”. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos pela estratégia PICO, foram selecionadas nove publicações entre 2021 e 2026. Os estudos apresentaram resultados semelhantes entre metformina e insulina quanto ao controle glicêmico em determinadas populações, embora parte das gestantes tratadas com metformina tenha necessitado da adição de insulina para atingir as metas terapêuticas. Foram descritas diferenças na ocorrência de hipoglicemia materna e neonatal, no peso ao nascer e na necessidade de internação neonatal, mas esses resultados não foram uniformes entre as publicações. Em uma das estratégias avaliadas, a adição de metformina à insulina esteve associada a maior ocorrência de efeitos gastrointestinais, enquanto os eventos maternos graves não diferiram consistentemente entre os tratamentos. Os seguimentos da prole até os nove anos não demonstraram diferenças consistentes na adiposidade, no metabolismo glicídico ou no desempenho neurocognitivo, embora tenham sido observadas diferenças antropométricas, lipídicas e entre subgrupos. Conclui-se que a metformina pode apresentar eficácia glicêmica semelhante à da insulina em gestantes selecionadas, mas não é suficiente em todos os casos. A heterogeneidade das publicações e o número limitado de seguimentos prolongados recomendam cautela, não sustentando a substituição universal da insulinoterapia.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional; Metformina; Insulina.

ABSTRACT

This integrative review aimed to synthesize the available literature on the efficacy and safety of metformin compared with insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM), considering maternal, neonatal, and offspring developmental outcomes. The search was conducted in PubMed/MEDLINE using the descriptors “Gestational Diabetes,” “Metformin,” and “Insulin.” After applying the inclusion and exclusion criteria established according to the PICO strategy, nine publications released between 2021 and 2026 were selected. The studies reported comparable glycemic control with metformin and insulin in certain populations, although some pregnant women treated with metformin required supplemental insulin to achieve therapeutic targets. Differences were reported in the occurrence of maternal and neonatal hypoglycemia, birth weight, and the need for neonatal hospitalization; however, these findings were not consistent across the publications. In one of the therapeutic strategies evaluated, the addition of metformin to insulin was associated with a higher occurrence of gastrointestinal adverse effects, whereas the incidence of serious maternal adverse events did not differ significantly between the groups. Follow-up studies of offspring up to nine years of age showed no consistent differences in adiposity, glucose metabolism, or neurocognitive performance, although anthropometric and lipid differences, as well as differences among subgroups, were observed. In conclusion, metformin may provide glycemic efficacy comparable to that of insulin in selected pregnant women, but it is not sufficient in all cases. The heterogeneity of the available publications and the limited number of long-term follow-up studies warrant caution and do not support the universal replacement of insulin therapy with metformin.

Keywords: Gestational Diabetes; Metformin; Insulin.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, com início durante a gestação, caracterizada por níveis glicêmicos que não preenchem os critérios diagnósticos de diabetes mellitus fora do período gestacional (Zajdenverg *et al.*, 2026).

Os elevados níveis de glicemia na gestação estão relacionados a complicações maternas e neonatais no período gestacional e perinatal, além de consequências metabólicas a longo prazo para a mãe e o filho (Zajdenverg *et al.*, 2026).

O tratamento do DMG é uma medida fundamental na prática clínica, pois a intervenção adequada diminui os eventos adversos perinatais. Evidências demonstram que o tratamento reduz significativamente complicações sérias, como macrossomia, distocia de ombro, nascimento de bebês grandes para a idade gestacional (GIG) e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Além disso, a DMG pode resultar em um maior risco de intolerância à glicose e em um aumento de indicadores de adiposidade, como Índice de Massa Corporal (IMC) e gordura corporal durante a infância e adolescência (Zajdenverg *et al.*, 2026).

Para promover a saúde do bebê e da mãe, o tratamento do diabetes na gravidez envolve o controle da dieta, a aferição frequente dos níveis de glicemia e a administração de insulina. A insulinoterapia é considerada o tratamento de primeira linha para o DMG, e tem como objetivo manter os valores glicêmicos maternos dentro da normalidade (Boggess *et al.*, 2023).

A metformina vem sendo cada vez mais utilizada no contexto do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Entretanto, por atravessar a barreira placentária, permanecem questionamentos acerca de sua segurança materno-fetal e de seus possíveis efeitos sobre a prole, especialmente em relação à antropometria e ao metabolismo glicídico e lipídico em longo prazo. (Paavilainen *et al.*, 2023).

Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar as publicações selecionadas sobre a eficácia e a segurança da metformina em comparação com a insulina no tratamento farmacológico do diabetes mellitus gestacional, considerando o controle glicêmico materno, a necessidade de insulinoterapia complementar, a segurança e a tolerabilidade maternas, os desfechos obstétricos e neonatais e os desfechos da prole.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), método de pesquisa que permite reunir, analisar e sintetizar publicações provenientes de diferentes delineamentos, contribuindo para uma compreensão abrangente do conhecimento acerca do tema investigado. Para tanto, com base no percurso metodológico descrito por Dhollande *et al.* (2021), a revisão foi conduzida nas seguintes etapas: 1) formulação da questão de pesquisa; 2) definição da estratégia de busca e seleção da literatura; 3) extração e organização dos dados; 4) análise e síntese dos achados; e 5) apresentação e discussão dos resultados.

Para formulação da questão foi utilizada a estratégia PICO, estrutura amplamente utilizada na formulação de perguntas sobre intervenções e na delimitação dos critérios de elegibilidade

(McKenzie *et al.*, 2024), acrônimo em que a letra P (population) indica a população, a letra I (intervention) está relacionada à intervenção, C (comparison) diz respeito à comparação, O (Outcomes) são os resultados esperados. Para o presente estudo o acrônimo apontado foi: P - Gestantes com diabetes mellitus gestacional que necessitaram de tratamento farmacológico para atingir as metas glicêmicas, I - Metformina, com adição de insulina quando necessária para alcançar as metas terapêuticas, C - Insulinoterapia, O - controle glicêmico, necessidade de insulinoterapia complementar, segurança e tolerabilidade maternas e desfechos fetais, neonatais e da prole.

Sendo assim, estabeleceu-se como pergunta norteadora: “Quais são as evidências disponíveis acerca dos efeitos da metformina, em comparação com a insulina, sobre o controle glicêmico e os desfechos maternos e da prole no diabetes mellitus gestacional?”.

Para a busca da literatura, foi utilizada a base de dados PubMed/MEDLINE. A pesquisa foi realizada em 28/09/2026, utilizando-se os descritores DECS/MeSH “Diabetes, Gestational”, “Metformin” e “Insulin” combinados com os respectivos termos livres em título e resumo conforme apresentado na Figura 2. As buscas dos artigos foram realizadas utilizando os operadores booleanos AND e OR para ampliar e refinar a combinação dos termos. Os critérios previamente definidos referentes ao período de publicação, ao idioma e à disponibilidade do texto completo foram aplicados por meio dos filtros da plataforma. Quanto aos tipos de publicação, foram selecionadas na PubMed as categorias ensaio clínico adaptativo, livros e documentos, ensaio clínico, estudo comparativo, declaração de consenso, editorial, diretriz e ensaio clínico

randomizado controlado. As combinações resultantes da estratégia de busca estão apresentadas na Figura 2.

Os critérios de inclusão foram: publicações entre 2021 e 2026, disponíveis com texto completo gratuito, escritas em língua portuguesa ou inglesa e cuja temática principal estivesse relacionada ao uso da metformina durante a gestação, incluindo o controle glicêmico, a necessidade de insulinoterapia complementar, a segurança e a tolerabilidade maternas e os desfechos fetais, neonatais ou da prole. Também foram consideradas publicações que, embora não comparassem diretamente metformina e insulina, apresentassem resultados relevantes para a compreensão e a discussão desses desfechos, sendo classificadas como evidências complementares.

Os critérios de exclusão foram: estudos duplicados; trabalhos que não abordassem o uso da metformina durante a gestação; publicações que não contemplassem os desfechos de interesse; e aquelas que, após a leitura do título, resumo ou texto completo, não contribuíssem para responder à pergunta norteadora. Os textos foram inicialmente submetidos à leitura do título e resumo pelos pesquisadores e, quando considerados potencialmente elegíveis, à posterior leitura na íntegra.

Para conferir transparência ao processo de identificação e seleção das publicações, utilizou-se o fluxograma baseado no PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021).

Na análise e síntese dos dados, nos artigos selecionados foram examinadas as evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia

e da segurança do uso da metformina em relação ao uso de insulina no contexto de Diabetes Gestacional.

Embora a comparação entre metformina e insulina constituísse o foco principal da revisão, algumas publicações incluídas na amostra não realizaram essa comparação de forma direta. Esses estudos foram classificados como complementares por apresentarem achados relevantes para a contextualização, o aprofundamento e a interpretação dos resultados, contribuindo para a compreensão dos desfechos relacionados às intervenções investigadas, ainda que não respondessem integralmente à dimensão comparativa da pergunta norteadora.

Foi realizada a apresentação dos resultados de forma descritiva, destacando as contribuições mais relevantes de cada estudo analisado. Além disso, discussão desses resultados foi feita com base nos dados extraídos dos artigos, visando interpretar os achados e confrontá-los, avaliando o impacto do uso de metformina nas gestantes com Diabetes Mellitus bem como as lacunas e as divergências observadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

Após pesquisa na base de dados e a aplicação dos filtros citados, no total foram encontradas 674 publicações. Desse total, 18 foram selecionados para leitura na íntegra após a aplicação dos critérios de elegibilidade e, destas, 9 compuseram a amostra final da revisão, por se enquadrarem adequadamente nos objetivos da pesquisa. O processo de seleção detalhado está ilustrado no diagrama PRISMA (Figura 1).

As nove publicações incluídas apresentaram diversidade metodológica, compreendendo três ensaios clínicos randomizados, três publicações de seguimento da prole derivadas de ensaios clínicos, uma análise secundária prognóstica, um estudo caso-controle aninhado em ensaio clínico e um documento de posicionamento de sociedades científicas.

As publicações foram divulgadas em língua inglesa entre 2022 e 2026, sendo cinco delas publicadas em 2023. Quanto ao país de origem, três publicações foram provenientes da Finlândia, duas da Irlanda, duas dos Estados Unidos, uma do Egito e uma da Itália. Os principais achados estão apresentados no Quadro 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

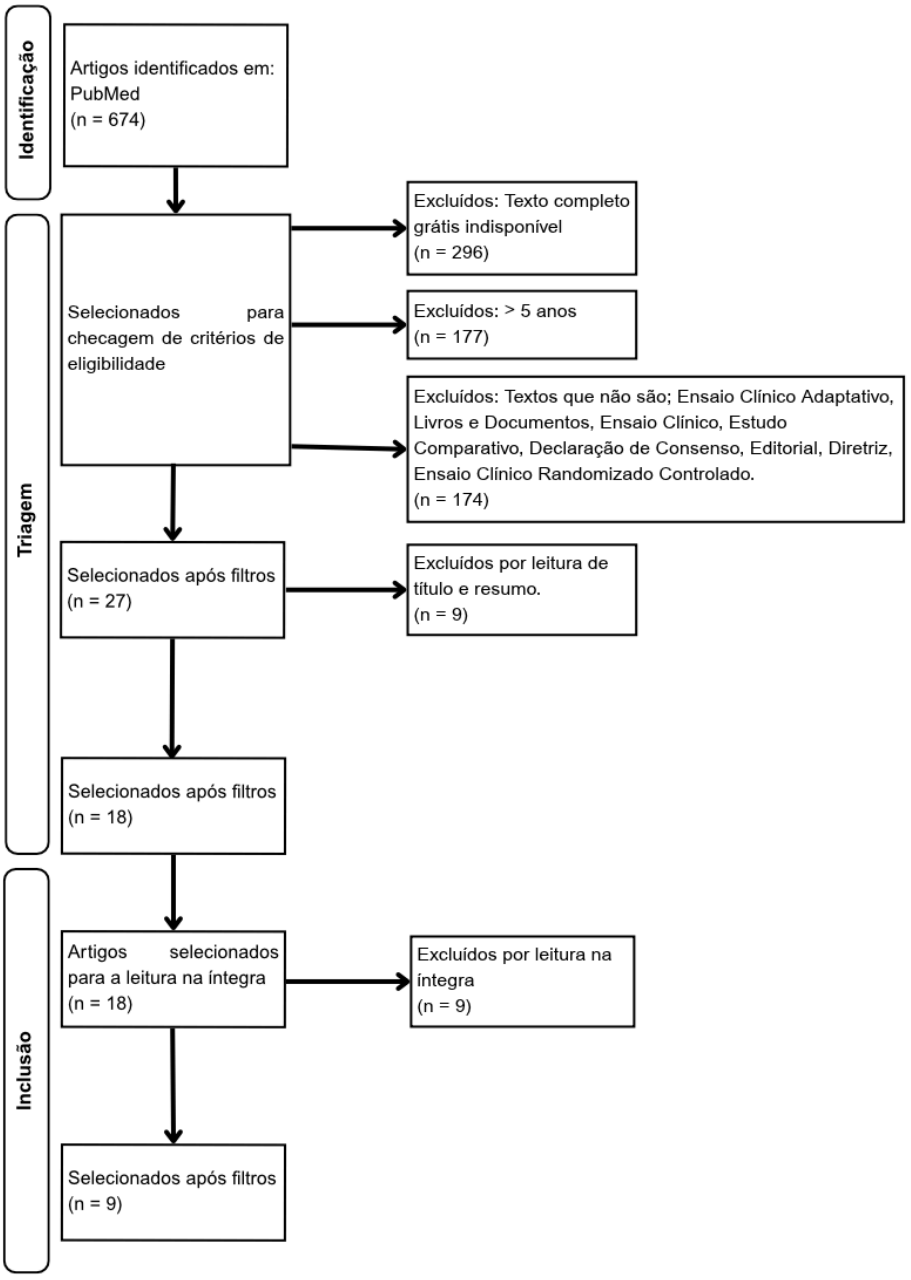


Figura 2. Combinações utilizadas entre os descritores

Combinações utilizadas para selecionar os artigos:
Artigos com texto completo grátis disponível: ("Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "Gestational Diabetes"[tiab]) AND ("Metformin"[Mesh] OR "Metformin"[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR "Insulin"[tiab])

Quadro 1. Materiais selecionados.

Titulo	Autores/ País/Ano de Publicação	Delineamento do estudo/idioma/ Considerado principal ou	Intervenção dos respectivos estudos	Resultado Obtido

		complementar.		
Can maternal metformin protect the developing fetal brain?	Ibarra C *et al.*/ Estados Unidos da América/ 2026.	Estudo de caso-controle aninhado (subamostra de ECR)/ Inglês/ Complementar.	Análise de vesículas extracelulares de origem neuronal fetal isoladas do soro materno para comparar o uso de metformina + insulina versus insulina + placebo em grávidas com diabetes.	A exposição à metformina aumentou significativamente em 39% os níveis do biomarcador Sirtuin-1 (SIRT-1) fetal, sugerindo, segundo os autores, um potencial efeito neuroprotetor no desenvolvimento cerebral, ainda não comprovado por desfechos clínicos do neurodesenvolvimento.

Changing Paradigms: Neonatal Outcomes after Oral Metformin versus Insulin in the Control of Gestational Diabetes Mellitus (Randomized controlled trial)	Abd El Tawwab AE *et al.*/ Egito/ 2025	Ensaio clínico randomizado/ Inglês/ Principal.	Uso de metformina oral (titulada até 2500 mg/dia) comparado à insulinoterapia convencional em pacientes com DMG.	Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao controle glicêmico, ao IMC ou à via de parto. O grupo metformina apresentou menor ocorrência de hipoglicemia materna, maior adesão terapêutica e menor peso ao nascer. Foram observadas frequências numericamente menores de hipoglicemia neonatal e internação em UTI neonatal no grupo metformina.
Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD),	Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli	Revisão abrangente - Posicionamento de sociedades científicas/	Revisão sobre metformina na gravidez complicada por obesidade,	A síntese de evidências aponta que, no DMG, a metformina melhorou controle

Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy.	MA, Resi V./ Itália/ 2023.	Inglês/ Publicação complementar.	DMG, DM2 e SOP.	glicêmico, reduziu ganho ponderal materno e necessidade de insulina, embora muitas gestantes precisassem de suplementação insulínica. Nos neonatos, reduziu hipoglicemia grave, macrossomia e tamanho grande para idade gestacional, porém diminuiu peso ao nascer. A longo prazo, observaram-se possíveis aumentos de adiposidade e sobrepeso infantil.
Metformin versus insulin for gestational diabetes: Adiposity variables and adipocytokines in	Paavilainen *et al.*/ Finlândia/ 2023.	Estudo de acompanhamento longitudinal de 2 ensaios clínicos randomizados/ Inglês / Principal.	Exposição pré-natal a metformina com adição de insulina quando necessário ou insulinoterapia no	Não houve diferenças entre os grupos quanto à adiposidade, à composição corporal, à gordura hepática ou

offspring at age of 9 years.			tratamento de mães com DMG.	aos marcadores inflamatórios. Entre os meninos expostos à metformina, foram observadas maior concentração de adiponectina e menor razão leptina/adiponectina.
Prediction of time to insulin initiation in gestational diabetes mellitus: a secondary analysis of the EMERGE trial.	Zhu *et al.*/ Irlanda/ 2026.	Análise secundária (modelo preditivo) de ECR – EMERGE (coorte prognóstico), inglês / Complementar.	Avaliação e predição do tempo para início de insulina em mulheres com DMG sob metformina ou placebo.	A análise identificou menor frequência de insulinoterapia no grupo metformina, sem diferença na idade gestacional média de início entre as participantes que necessitaram do tratamento. O modelo apresentou capacidade preditiva moderada para identificar gestantes com maior risco de

				insulinoterapia, mas requer validação prospectiva antes da aplicação clínica.
Metformin Plus Insulin for Preexisting Diabetes or Gestational Diabetes in Early Pregnancy: The MOMPOD Randomized Clinical Trial.	Boggess *et al.*/ Estados Unidos da América/ 2023.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (inglês)/ Complementar.	Adição de metformina oral (1000 mg, 2x/dia) ou placebo ao tratamento com insulina em gestantes com diabetes tipo 2 prévia ou DMG precoce.	A adição de metformina não reduziu desfechos neonatais adversos compostos, mas diminuiu significativamente a incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG).
Metformin Versus Insulin for Gestational Diabetes: Cognitive and Neuropsychological Profiles of Children Aged 9 years.	Paavilainen *et al.*/ Finlândia/ 2023.	Seguimento prospectivo de dois ECR/ Inglês/ Principal.	Análise dos perfis cognitivos e neuropsicológicos em descendentes de 9 anos de mães expostas ao tratamento materno do diabetes mellitus gestacional com metformina, comparado à	Sem diferenças cognitivas, neuropsicológicas, executivas ou escolares entre os grupos. Não foram identificados efeitos neurocognitivos adversos associados à exposição à metformina nos participantes

			insulinotera pia.	avaliados até os nove anos.
Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial.	Dunne *et al.*/ Irlanda/ 2023.	ECR duplo-cego de fase 3, multicêntrico e controlado por placebo/ Inglês/ Complementar.	Metformina precoce até 2.500 mg/dia versus placebo, com insulina de resgate; 535 gestações.	Não reduziu o desfecho primário, mas diminuiu a necessidade de insulina, alguns parâmetros glicêmicos, o ganho de peso materno e macrossomia. Houve mais efeitos gastrointestinais, menor peso médio ao nascer e menor frequência de recém-nascidos com peso superior a 4.000 g.
Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two	Paavilainen *et al.*/ Finlândia/ 2022.	Acompanhamento longitudinal/ Inglês/ Principal	Avaliação (em crianças de 9 anos) da exposição intrauterina à metformina vs. insulina.	Aos nove anos, não houve diferenças entre os grupos quanto ao crescimento, às medidas antropométricas, à pressão arterial ou ao metabolismo da glicose. A prole exposta à metformina

open-label, randomized controlled trials.				apresentou perfil lipídico mais favorável, sobretudo entre os meninos, sem evidência de efeitos negativos sobre o crescimento ou o metabolismo no período pré-puberal.

3.1. Eficácia e Controle Glicêmico

Na comparação direta entre os tratamentos, Abd El Tawwab *et al.* (2025) relataram eficácia equiparável entre a metformina administrada por via oral e a insulina injetável no controle do DMG. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à glicemia de jejum, à glicemia pós-prandial de duas horas e à hemoglobina glicada.

Em sentido parcialmente convergente, o levantamento de Sciacca *et al.* (2023) apontou eficácia comparável entre a metformina e a insulina no controle glicêmico de gestantes com DMG. Os níveis médios gerais de glicose pós-prandial de duas horas foram ligeiramente menores entre as gestantes tratadas com metformina. Contudo, nas duas semanas que antecederam o parto, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos. Esse resultado reforça a possibilidade de obtenção de controle glicêmico semelhante com as duas terapias, mas também indica que a pequena vantagem observada em determinadas avaliações pós-

prandiais não se manteve de forma consistente até o final da gestação.

Complementarmente, embora não tenham comparado diretamente metformina e insulina, Dunne *et al.* (2023) observaram se a introdução precoce da metformina melhoraria o controle glicêmico em gestantes com diabetes mellitus gestacional (DMG), verificando que o fármaco reduziu os indicadores secundários e acelerou a queda da glicemia média de jejum. Embora essas diferenças tenham sido pequenas diante da variabilidade das medidas glicêmicas, considerando-se o desvio-padrão e o intervalo interquartil, os resultados evidenciam que a intervenção precoce promoveu uma aceleração discreta na melhora do perfil glicêmico materno.

Em síntese, a metformina demonstrou eficácia glicêmica materna comparável à insulina em diferentes avaliações, podendo reduzir a frequência de insulinoterapia e aumentar o tempo até sua introdução na análise de tempo até o evento.

Os estudos e achados complementares demonstraram semelhança entre os tratamentos quanto à glicemia de jejum, à glicemia pós-prandial e à hemoglobina glicada, além de indicarem possíveis vantagens discretas da metformina em momentos ou parâmetros específicos. Contudo, essas vantagens foram pequenas ou não se mantiveram de maneira consistente até o final da gestação (Dunne *et al.*, 2023; Sciacca *et al.*, 2023; Abd El Tawwab *et al.*, 2025). Assim, as evidências analisadas sustentam a eficácia da metformina no controle glicêmico do DMG, embora a magnitude do benefício possa variar conforme o indicador e o momento da avaliação.

Portanto, os achados não sustentam a substituição indiscriminada da insulina pela metformina.

3.2. Necessidade de Insulina Complementar e Resposta Terapêutica

Entre as publicações classificadas como principais, Paavilainen *et al.* (2022) registraram, como característica do tratamento materno, que 27% das gestantes inicialmente tratadas com metformina necessitaram de insulina complementar. Esse dado, associado às publicações complementares que avaliaram especificamente a necessidade de intensificação terapêutica, indica que a metformina isolada não foi suficiente para parte das participantes, embora essas evidências complementares não tenham realizado comparação direta entre metformina e insulina.

No levantamento realizado pela Associação Italiana de Diabetologistas Médicos (AMD), o uso da metformina demonstrou capacidade de reduzir, mas não eliminar, a necessidade de insulinoterapia complementar, de modo que, em seus achados, 46% das gestantes tratadas com metformina necessitaram da adição de insulina. Apesar disso, a dose de insulina utilizada foi menor entre as gestantes que receberam metformina associada à insulina do que entre aquelas tratadas exclusivamente com insulina, sugerindo um possível efeito poupador de insulina (Sciacca *et al.*, 2023).

Ademais, o início da insulinoterapia ocorreu em 38,4% das participantes do grupo metformina e em 51,1% do grupo placebo no ensaio clínico EMERGE, cuja sigla deriva de Effectiveness of Early Metformin in Addition to Usual Care in the Reduction of Gestational Diabetes Mellitus Effects, tratando-se de um ensaio clínico

randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou a introdução precoce da metformina, associada aos cuidados habituais, em gestantes com DMG, correspondendo a um risco relativo de 0,75 (IC 95%: 0,62–0,91; p = 0,004) (Dunne *et al.*, 2023). Apesar de não estar integralmente inserido no escopo dessa revisão, por se tratar de um estudo que não compara diretamente a metformina e a insulinoterapia, é relevante notar que os resultados secundários mostraram menor necessidade e maior tempo até o início da insulinoterapia no grupo metformina, considerando a análise de tempo até o evento. Entretanto, o tratamento precoce não demonstrou superioridade quanto ao desfecho primário composto, evidenciando que a redução da insulinoterapia não representou benefício em todos os critérios avaliados.

Na análise secundária dos dados do ensaio clínico randomizado EMERGE, realizada por Zhu e colaboradores (2026), os autores observaram que, entre aquelas que iniciaram insulina, não houve diferença na idade gestacional média de início. Os resultados sugerem redução da frequência de insulinoterapia, mas não demonstram seu adiamento entre as participantes que efetivamente necessitaram do tratamento (Zhu *et al.*, 2026). Assim, essa análise reforçou a menor frequência de insulinoterapia no grupo das gestantes que utilizaram metformina em comparação com o grupo placebo, sem acrescentar evidências de início mais tardio entre aquelas que efetivamente precisaram utilizá-la.

O estudo EMERGE e suas análises secundárias têm relevância para essa revisão pois, apesar de seu delineamento não responder exatamente a pergunta norteadora, permitem obter parâmetros acerca da insulinoterapia imediata, tratamento de referência, e o uso de metformina como possível agente redutor da frequência de

introdução da insulinoterapia em gestantes, bem como analisar os desfechos desse tipo de terapia medicamentosa.

Em conjunto, as publicações indicam que a metformina pode reduzir o número de gestantes que necessitam de insulina e diminuir a dose requerida quando a terapia complementar é necessária. Contudo, a resposta terapêutica mostrou-se heterogênea: enquanto algumas gestantes alcançaram as metas somente com metformina, outras necessitaram de agentes adicionais ou insulinoterapia. Ademais, é importante salientar que características maternas e registros glicêmicos iniciais podem contribuir para a identificação precoce das gestantes com maior risco de precisar de insulina, favorecendo o monitoramento individualizado e a intensificação oportuna do tratamento. Desse modo, as evidências sustentam o uso racional da metformina como alternativa inicial ou adjuvante, sem excluir a insulinoterapia quando a resposta for insuficiente.

3.3. Segurança Materna e Tolerabilidade

Resultados distintos foram demonstrados quanto à segurança materna da metformina, especialmente em relação à hipoglicemia. Para tanto, foi observada uma menor ocorrência de episódios de hipoglicemia materna entre as gestantes tratadas com metformina em comparação àquelas que receberam insulina, sugerindo uma vantagem da terapia oral nesse desfecho (Abd El Tawwab *et al.*, 2025). No levantamento realizado por Sciacca *et al.* (2023), o uso da metformina esteve associado a menor ganho de peso gestacional em mulheres com obesidade, inclusive na presença de DMG ou DM2, benefício particularmente relevante nessa população.

Quanto à tolerabilidade, no ensaio clínico randomizado MOMPOD, cujo nome deriva da expressão em inglês Medical Optimization and Management of Pregnancies with Overt Type 2 Diabetes, foram incluídas gestantes com diabetes tipo 2 preexistente ou diabetes diagnosticado antes de 23 semanas. Nestas gestantes, náuseas e vômitos ocorreram em proporções semelhantes entre os grupos. A diarreia, entretanto, foi mais frequente com metformina associada à insulina do que com insulina associada a placebo, ocorrendo em 28% e 12% das participantes, respectivamente ($p < 0,01$). Apesar disso, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, nas análises não ajustadas, nas taxas de eventos adversos maternos graves (Boggess *et al.*, 2023).

Quanto à adesão terapêutica, esta foi significativamente maior entre as participantes tratadas com metformina, registrada em 84% das participantes, em comparação com 33% entre aquelas tratadas com insulina, sugerindo que a conveniência da administração oral pode favorecer a continuidade do tratamento (Abd El Tawwab *et al.*, 2025). Assim, embora a metformina associada à insulina tenha apresentado maior ocorrência de alguns efeitos gastrointestinais no estudo complementar de Boggess *et al.* (2023), sua via de administração oral pode representar uma vantagem quanto à adesão terapêutica, ainda que o estudo não tenha comparado diretamente Metformina e Insulinoterapia.

Em conjunto, nas evidências analisadas, não foram identificadas diferenças consistentes na segurança materna entre as estratégias avaliadas, com possível benefício relacionado ao menor ganho de peso gestacional. Entretanto, não houve redução consistente da hipoglicemia materna em todos os estudos, e os efeitos gastrointestinais, particularmente a diarreia, constituíram uma

limitação de tolerabilidade. Desse modo, o uso da metformina exige a consideração da tolerância individual, especialmente quando utilizada em associação com insulina ou com outros agentes hipoglicemiantes.

3.4. Desfechos da Prole

Em relação aos desfechos neonatais imediatos, foram observadas menores taxas de hipoglicemia neonatal e menos internações em unidade de terapia intensiva neonatal entre os recém-nascidos expostos à metformina, em comparação com a insulinoterapia (Abd El Tawwab *et al.*, 2025), além de redução da hipoglicemia neonatal grave, menor ocorrência de macrossomia e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), entretanto, o menor peso ao nascer no grupo da metformina foi acompanhado de maior risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) (Sciacca *et al.*, 2023), indicando a necessidade de cautela em gestações com risco de restrição do crescimento fetal.

Quanto aos efeitos em longo prazo, aos 2 anos, as crianças expostas à metformina apresentaram maiores circunferência do braço e pregas cutâneas subescapular e do bíceps. Em acompanhamentos posteriores, foram observadas medidas superiores de peso, circunferências do braço e da cintura, relação cintura-estatura, IMC, massa gorda e volume de gordura abdominal aos 9 anos, levantando a possibilidade de diferenças na distribuição da adiposidade (Sciacca *et al.*, 2023).

Contudo, não foram demonstradas repercussões metabólicas desfavoráveis consistentes aos 9 anos. Na avaliação antropométrica e metabólica de 172 crianças, não foram encontradas diferenças

entre os grupos metformina e insulina quanto ao IMC, à razão cintura-estatura, à pressão arterial ou ao metabolismo da glicose. As crianças expostas à metformina apresentaram concentrações mais elevadas de HDL e menores de LDL e apolipoproteína B, embora o perfil lipídico mais favorável tenha sido observado principalmente entre os meninos (Paavilainen *et al.*, 2022).

Em análise posterior, a adiposidade visceral, a gordura corporal total, a gordura hepática e os marcadores de inflamação de baixo grau também foram semelhantes entre os grupos. A concentração de adiponectina foi maior no grupo metformina, especialmente nos meninos, que também apresentaram menor razão leptina/adiponectina (Paavilainen *et al.*, 2023). Esses resultados sugerem ausência de efeitos metabólicos adversos evidentes no período pré-puberal, embora possíveis diferenças antropométricas e específicas, conforme o sexo, ainda necessitem de acompanhamento.

Em relação ao neurodesenvolvimento, embora a metformina, diferentemente da insulina, atravesse a barreira placentária e possa alcançar o cérebro fetal, os testes realizados aos 9 anos não evidenciaram prejuízos cognitivos. Os desfechos neuropsicológicos e o funcionamento executivo, avaliados por pais e professores, foram semelhantes entre as crianças expostas à metformina e à insulina (Paavilainen *et al.*, 2023).

Complementarmente, embora não tenha realizado uma comparação direta entre as duas opções terapêuticas discutidas ao longo dessa revisão, Ibarra *et al.* (2026) avaliaram os efeitos da adição de metformina à insulinoterapia, em comparação com insulina associada a placebo. O estudo foi incluído como evidência

complementar por investigar possíveis repercussões moleculares da exposição fetal à metformina, contribuindo para a análise dos desfechos da prole.

Na avaliação, foi observado que o tratamento materno com a introdução da metformina associada à insulina promoveu aumento significativo de 39,2% na concentração de sirtuína-1 (SIRT-1) em vesículas extracelulares derivadas de neurônios fetais, sem diferenças significativas nos marcadores TNF-α e BAX. As concentrações de SIRT-1 nessas vesículas correlacionaram-se com aquelas encontradas no tecido cerebral fetal, apoiando-se como marcador indireto (Ibarra *et al.*, 2026).

Considerando a participação da SIRT-1 na diferenciação neuronal, na preservação da função mitocondrial e na resposta ao estresse oxidativo, os autores levantaram a possibilidade de um papel neuroprotetor da metformina (Ibarra *et al.*, 2026). Entretanto, o estudo avaliou biomarcadores, e não desfechos clínicos do neurodesenvolvimento, de modo que o achado não comprova proteção neurocognitiva nem prevenção de transtornos do neurodesenvolvimento. A SIRT-1 constitui, portanto, um possível biomarcador e alvo de estudos futuros destinados a investigar se a alteração molecular persiste após o nascimento e se apresenta associação com desfechos neurocognitivos clinicamente relevantes.

De forma complementar, no ensaio clínico randomizado MOMPOD, a adição de metformina à insulina não reduziu significativamente o desfecho neonatal composto em comparação com a insulina associada a placebo. A frequência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional foi menor no grupo metformina. Em razão das características da população, esses achados não devem ser

extrapolados diretamente para todas as gestantes com diabetes gestacional diagnosticado no período habitual. Apesar de o estudo não comparar diretamente metformina e insulina isoladamente, é possível analisar os efeitos da introdução da metformina no plano terapêutico da paciente, constituindo evidência complementar relevante para esta revisão (Boggess *et al.*, 2023).

Em síntese, a metformina apresentou possíveis benefícios neonatais, particularmente na redução da hipoglicemia e do crescimento fetal excessivo, embora os resultados não tenham sido uniformes e exista preocupação quanto ao risco de PIG em determinados contextos. Em longo prazo, diferenças antropométricas foram descritas, mas não se observaram repercussões desfavoráveis consistentes sobre adiposidade visceral, metabolismo glicídico, perfil inflamatório ou neurodesenvolvimento até os 9 anos. Os achados relativos à SIRT-1 acrescentam plausibilidade a um possível efeito neuroprotetor, porém têm natureza mecanística e requerem confirmação por estudos longitudinais com desfechos clínicos. As evidências analisadas não demonstraram padrão consistente de prejuízo à prole até os nove anos. Contudo, o número limitado de seguimentos prolongados e o compartilhamento da mesma população entre algumas publicações recomendam cautela quanto à segurança em longo prazo, justificando um acompanhamento prolongado da composição corporal, do metabolismo e do desenvolvimento neurocognitivo da prole.

4. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas publicações de comparação direta analisadas, a metformina apresentou controle glicêmico semelhante ao da insulina em determinadas populações com diabetes mellitus gestacional. Sua

administração oral pode favorecer a adesão e representar alternativa terapêutica em gestantes selecionadas. Entretanto, a resposta não foi uniforme, e parte das participantes tratadas com metformina necessitou de insulinoterapia complementar para alcançar as metas glicêmicas.

Os estudos avaliados não demonstraram padrão consistente de prejuízo neonatal, metabólico ou neurocognitivo na prole. Contudo, o número limitado de seguimentos prolongados, as diferenças entre subgrupos e a heterogeneidade dos desfechos não permitem estabelecer conclusões definitivas sobre a segurança em longo prazo. Achados relacionados a biomarcadores possuem natureza exploratória e não comprovam benefício clínico ou efeito neuroprotetor.

Esta revisão apresenta como limitações a realização da busca em uma única base de dados e a restrição às publicações com texto completo gratuito, o número reduzido de publicações diretamente comparativas e a heterogeneidade das populações, intervenções, comparadores e desfechos avaliados. Além disso, algumas publicações compartilharam populações de origem ou apresentaram correspondência parcial com a pergunta norteadora, por avaliarem a metformina associada à insulina, comparada ao placebo ou inserida em estratégias terapêuticas sequenciais. Embora essas evidências tenham contribuído de forma complementar para a contextualização e a interpretação dos achados, tais características limitam a comparação direta entre as publicações e recomendam cautela na generalização dos resultados.

Dessa forma, a metformina pode ser considerada alternativa farmacológica em gestantes selecionadas com diabetes mellitus

gestacional, conforme as características clínicas, a tolerabilidade, a resposta glicêmica e as recomendações assistenciais aplicáveis. A insulinoterapia permanece como tratamento farmacológico de referência e deve ser iniciada ou associada quando a metformina não for indicada, não for tolerada ou não proporcionar controle glicêmico adequado. Apesar das limitações identificadas, esta revisão contribui para a compreensão das diferenças entre as estratégias terapêuticas e reforça a importância da individualização do tratamento e da realização de estudos diretamente comparativos, com seguimento prolongado da prole. Os resultados não sustentam a substituição universal da insulina pela metformina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL TAWWAB, A. E. *et al*. Changing paradigms: neonatal outcomes after oral metformin versus insulin in the control of gestational diabetes mellitus (randomized controlled trial). *La Clinica Terapeutica*, Roma, v. 176, n. 2, p. 148–149, abr. 2025. DOI: https://doi.org/10.7417/CT.2025.5197. Disponível em: https://www.clinicaterapeutica.it/ojs/index.php/1/article/view/1042. Acesso em: 3 nov. 2026.

BOGGESS, Kim A. *et al*. Metformin plus insulin for preexisting diabetes or gestational diabetes in early pregnancy: the MOMPOD randomized clinical trial. *JAMA*, Chicago, v. 330, n. 22, p. 2182–2190, dez. 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2023.22949. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812641. Acesso em: 3 nov. 2026.

DHOLLANDE, Shannon; TAYLOR, Annabel; MEYER, Silke; SCOTT, Mark. Conducting integrative reviews: a guide for novice nursing

researchers. *Journal of Research in Nursing, London*, v. 26, n. 5, p. 427–438, ago. 2021. DOI: https://doi.org/10.1177/1744987121997907. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8894639/. Acesso em: 3 nov. 2026.

DUNNE, Fidelma *et al*. Early metformin in gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*, Chicago, v. 330, n. 16, p. 1547–1556, out. 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810387. Acesso em: 3 nov. 2026.

IBARRA, Claudia *et al*. Can maternal metformin protect the developing fetal brain? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 234, n. 3, p. 741–751, mar. 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.10.025. Disponível em: https://www.ajog.org/article/S0002-9378(25)00763-X/fulltext. Acesso em: 3 nov. 2026.

MCKENZIE, Joanne E. *et al*. Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: HIGGINS, Julian P. T. *et al*. (ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 6.5. [S. l.]: Cochrane, 2024. cap. 3. Disponível em: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-03. Acesso em: 31 out. 2026.

PAAVILAINEN, Elisa *et al*. Metformin versus insulin for gestational diabetes: adiposity variables and adipocytokines in offspring at age of 9 years. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Limerick, v. 202, 110780, ago. 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110780. Disponível em: https://oulurepo.oulu.fi/handle/10024/46045. Acesso em: 3 nov. 2026.

PAAVILAINEN, Elisa *et al*. Metformin versus insulin for gestational diabetes: cognitive and neuropsychological profiles of children aged 9 years. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, Hagerstown, v. 44, n. 9, p. e642–e650, dez. 2023. DOI: https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001233. Disponível em: https://oulurepo.oulu.fi/handle/10024/46776. Acesso em: 3 nov. 2026.

PAAVILAINEN, Elisa *et al*. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: a follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 24, n. 3, p. 402–410, mar. 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14589. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9299154/. Acesso em: 3 nov. 2026.

PAGE, Matthew J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, London, v. 372, n71, mar. 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Disponível em: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71. Acesso em: 31 out. 2026.

SCIACCA, Laura *et al*. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy. Acta Diabetologica, Berlin, v. 60, n. 10, p. 1421–1437, out. 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-023-02137-5. Acesso em: 3 nov. 2026.

ZAJDENVERG, Lenita *et al*. Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, [S.

l.], 2026. DOI: https://doi.org/10.29327/5881296.2026-10. Disponível em: https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-do-diabetes-na-gestacao/. Acesso em: 3 nov. 2026.

ZHU, Yueyun *et al*. Prediction of time to insulin initiation in gestational diabetes mellitus: a secondary analysis of the EMERGE trial. Diabetes Research and Clinical Practice, Limerick, v. 231, 113070, jan. 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.113070. Disponível em: https://research.universityofgalway.ie/en/publications/prediction-of-time-to-insulin-initiation-in-gestational-diabetes-/. Acesso em: 3 nov. 2026.

---

[1] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Estácio/Idomed *Campus* Juazeiro-BA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Estácio/Idomed *Campus* Juazeiro-BA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Estácio/Idomed *Campus* Juazeiro-BA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Docente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Estácio/Idomed *Campus* Juazeiro-BA. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2513-4123. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail