UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LEYNA LEITE SANTOS

EFETIVIDADE DOS ANÁLOGOS DA INSULINA COMPARADOS AS INSULINAS HUMANAS EM GESTANTES DIABÉTICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

MACEIÓ
2018

LEYNA LEITE SANTOS

EFETIVIDADE DOS ANÁLOGOS DA INSULINA COMPARADOS AS INSULINAS HUMANAS EM GESTANTES DIABÉTICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Timbó Barbosa.

MACEIÓ
2018

Catalogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
BIBLIOTECA CENTRAL
Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4-661

S237e Santos, Leyna Leite.
Efeito dos análogos da insulina comparados as insulinas humanas em gestantes diabéticas : revisão sistemática e metanálise / Leyna Leite Santos. - 2018.
211 f. : il. color.

Orientador: Fabiano Timbó Barbosa.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2018.

Bibliografia: f. 71-79.
Anexos: f. 80-84.
Apêndices: f. 85-216.

1. Diabetes Mellitus. 2. Gestação. 3. Diabetes gestacional. 4. Insulina humana. 5. Análogos da insulina – Metanálise. I. Título.

CDU: 612.63:616.379-008.64

Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – *Campus* A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

Folha de Aprovação

Leyna Leite Santos

Efetividade dos análogos da insulina comparados as insulinas humanas em gestantes diabéticas: revisão sistemática e metanálise

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 21 de setembro de 2018.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Fabiano Timbó Barbosa (Orientador)

Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima – (UFAL)

Prof. Dr. Valter Silva - (UNIT)

RESUMO

O Diabetes Melllitus é considerado a principal complicação metabólica da gravidez. A mulher pode ter diabetes previamente ou desenvovê-lo durante a gestação. Essa patologia tem sido relacionada a desfechos materno-fetais desfavoráveis, que são agravados pelo controle glicêmico inadequado. As insulinas humanas são a primeira escolha medicamentosa neste período, devido à comprovada segurança no seu uso. Entretanto, ainda há questionamentos sobre a utilização dos análogos da insulina na gestação. Assim, o objetivo desta pesquisa foi determinar a efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar gestantes com diabetes por meio de uma revisão sistemática com metanálise. Foi realizada uma revisão sistemática de artigos originais de ensaios clínicos randomizados e observacionais, os quais compararam o uso de análogos da insulina com insulinas humana, em gestantes com diabetes prévio (tipo 1 e 2) ou diabetes gestacional, no período do início de cada base de dados até julho de 2017 em: MEDLINE, CINAHL, EMBASE, ISI Web of Science, LILACS, Scopus, SIGLE e Google Scholar. As variáveis analisadas foram: controle glicêmico materno (glicemia de jejum e hemoglobina glicada), malformação congênita, morte fetal, morte materna, macrossomia, idade gestacional, aborto, peso neonatal, hipoglicemia neonatal e episódios hipoglicêmicos materno. Através da estratégia de busca, foram selecionados 29 artigos originais, sendo 11 ensaios clínicos randomizados e 18 estudos observacionais. No total, foram analisados dados de 6382 participantes. A análise do risco de viés demonstrou que todos os artigos originais foram classificados como intermediário a alto risco de viés, por isso não foi possível fazer a análise da sensibilidade. A variável em que o resultado da metanálise mostrou ser favorável ao uso dos análogos da insulina foi a idade gestacional [diferença média de -0.26 (IC95% 0.03 a 0.49; P = 0.02)], porém com heterogeneidade significante (I^2 = 38%; χ^2 = 16.24; GL = 10; p = 0.09). Esse resultado, na prática clínica, não compromete o bem estar fetal, uma vez que todos os bebês nasceram a termo. Nas demais variáveis estudadas, os resultados das metanálises não demostraram haver diferença em relação ao uso de insulinas humana ou análogos da insulina. Não foi possível fazer metanálise da variável morte materna, uma vez que essa variável não estava presente nos artigos selecionados. Houve viés de publicação nas variáveis idade gestacional e peso neonatal. Até o momento, as evidências encontradas possuem risco de viés elevado e não permitem concluir que os análogos da insulina são equivalentes, mais ou menos efetivos, comparado às insulinas humanas, para tratar gestantes diabéticas.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Diabetes gestacional, diabetes pré-gestacional, gestação, insulinas, insulinas humanas, análogos da insulina, glicemia, revisão sistemática.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is considered the main metabolic complication of pregnancy. A woman may have diabetes previously or develop it during pregnancy. This pathology has been related to unfavorable maternal-fetal outcomes, which are aggravated by inadequate glycemic control. Human insulins are the first drug choice in this period, due to the proven safety in its use. However, there are still questions about the use of insulin analogues during pregnancy. Thus, the objective of this research was to determine the effectiveness of insulin analogues compared to human insulin to treat pregnant women with diabetes through a systematic review with meta-analysis. A systematic review of original articles from randomized and observational clinical trials comparing the use of insulin analogs with human insulins in pregnant women with prior diabetes (type 1 or 2) or gestational diabetes was conducted at the time of the start of each database by July 2017 in MEDLINE, CINAHL, EMBASE, ISI Web of Science, LILACS, Scopus, SIGLE and Google Scholar. The variables analyzed were maternal glycemic control (fasting glycemia and glycated hemoglobin), congenital malformation, fetal death, maternal death, macrosomia, gestational age, abortion, neonatal weight, neonatal hypoglycemia and maternal hypoglycemic episodes. Through the search strategy, 29 original articles were selected, of which 11 were randomized clinical trials and 18 were observational studies. In total, 6382 participants were analyzed. The bias risk analysis showed that all original articles were classified as intermediate with high risk of bias, so it was not possible to make the sensitivity analysis. The variable in which the meta-analysis showed to be favorable to the use of insulin analogues was gestational age [mean difference of -0.26 (CI95% 0.03 to 0.49; P = 0.02), but with significant heterogeneity ($\mathbf{I}^2$ = 38%; χ^2 = 16.24, DF = 10, P = 0.09). This result, in clinical practice, does not compromise fetal well-being, since all babies were born to term. In the other variables studied, the results of the meta-analyzes showed no difference in relation to the use of human insulin or insulin analogues. It was not possible to perform a meta-analysis of the variable maternal death, since this variable was not present in the selected articles. There was publication bias in the variables gestational age and neonatal weight. To date, the evidence found has a high bias risk and does not allow the conclusion that insulin analogues are equivalent, more or less effective, compared to human insulin to treat diabetic pregnant women.

Key-words: Diabetes mellitus, gestational diabetes, pre-gestational diabetes, gestation, insulin, human insulin, insulin analogues, blood glucose, systematic review.

RESUMO EM LINGUAGEM SIMPLES PARA GESTORES DA ÁREA DA SAÚDE, PACIENTES E PARA O PÚBLICO EM GERAL

O que é Diabetes Mellitus?

O Diabetes Melllitus é uma doença caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose (açúcar) no sangue e é uma complicação frequente na gravidez.

Qual a importância para a gravidez?

A mulher já pode ter diabetes antes de engravidar ou desenvolver a doença durante a gestação. Essa doença tem sido relacionada a complicações tanto para as mães como para os bebês, que são agravadas pelo mau controle da glicose.

Como tratar Diabetes Mellitus durante a gravidez?

Existem dois tipos de insulinas no mercado brasileiro: as insulinas humanas (que têm composição semelhante à insulina produzida naturalmente pelo organismo) e os análogos da insulina (forma alterada da insulina produzida através de engenharia genética). Na gestação, as insulinas humanas são a primeira escolha para o tratamento, devido à comprovada segurança no seu uso.

Qual o objetivo desta revisão sistemática?

O objetivo foi determinar a efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar gestantes com diabetes por meio de uma revisão sistemática (investigação científica que agrupa os estudos mais importantes sobre uma questão) com metanálise (técnica estatística utilizada para analisar e combinar dados de estudos diferentes). Foi realizada uma revisão sistemática de artigos de estudos dos tipos ensaios clínicos randomizados (em que os participantes têm a mesma chance de serem designados para qualquer tratamento) e observacionais (aqueles que não é feita nenhuma intervenção), os quais compararam o uso de insulinas diferentes em gestantes com diabetes prévio ou diabetes gestacional.

Quais os desfechos analisados?

Controle glicêmico da mãe (através dos exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada), malformação do bebê ao nascer, morte do bebê, morte da mãe, macrossomia (peso do bebê ao nascer maior ou igual a 4 quilos), tempo da gestação no momento do parto, aborto, peso do bebê, hipoglicemia (glicose baixa no sangue) na mãe e no filho.

Quais os resultados?

Foram selecionados 29 estudos, sendo 11 ensaios clínicos randomizados e 18 observacionais. No total, foram analisados dados de 6382 participantes. Todos os artigos foram classificados como tendo um risco de resultado com erro elevado. O único resultado favorável desta revisão sistemática foi para o uso dos análogos da insulina obtendo menor idade gestacional. Esse resultado não compromete o bem estar fetal, uma vez que todos os bebês nasceram ainda dentro do tempo certo da gestação. Os demais resultados não demonstraram diferença entre as medicações testadas.

Qual a conclusão?

Até o momento, não é possível concluir que os análogos da insulina são equivalentes, mais ou menos efetivos, comparado às insulinas humanas, para tratar gestantes com diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hiperglicemia na gestação.....12
Figura 2. Algoritmo de rastreio de diabetes na gestação.....17
Figura 3. Fluxograma de estratégia da revisão sistemática.....27
Figura 4. Fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na revisão sistemática.....33
Figura 5. Sumário da qualidade metodológica para cada estudo incluído segundo critérios da TRV.....34
Figura 6. Análise da qualidade metodológica para os estudos segundo os critérios da TRV.....34
Figura 7. Avaliação do risco de viés dos estudos coorte.....35
Figura 8. Avaliação do risco de viés dos estudos caso-controle.....36
Figura 9. Metanálise da variável controle glicêmico (glicemia de jejum).....38
Figura 10. Metanálise da variável controle glicêmico (hemoglobina glicada).....40
Figura 11. Metanálise da variável malformação congênita.....42
Figura 12. Gráfico do funil da malformação congênita.....43
Figura 13. Metanálise da variável mortalidade perinatal.....44
Figura 14. Gráfico do funil da mortalidade perinatal.....45
Figura 15. Metanálise da variável macrossomia.....46
Figura 16. Metanálise da variável idade gestacional.....48
Figura 17. Gráfico do funil da idade gestacional.....49
Figura 18. Metanálise da variável idade gestacional (sem estudos com viés).....50
Figura 19. Metanálise da variável aborto.....52
Figura 20. Metanálise da variável peso neonatal.....54
Figura 21. Gráfico do funil do peso neonatal.....55
Figura 22. Metanálise da variável hipoglicemia neonatal.....56
Figura 23. Metanálise da variável hipoglicemia materna.....58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultados do teste oral de tolerância à glicose.....18
Quadro 2 – Características farmacocinéticas das insulinas humanas e análogos insulínicos.....21
Quadro 3 – Estratégias de busca.....25

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

ACOG	Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia
ADA	Associação Americana de Diabetes
D	Dia
DF	Grau de liberdade
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
Et al	E outros abreviação da expressão latina *Et alii*
ECRs	Ensaios clínicos randomizados
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
GJ	Glicemia de jejum
GL	Grau de Liberdade
HbA1c	Hemoglobina glicada
http	Protocolo de transferência de hipertexto, do inglês, *HyperText Transfer Protocol*
I^2	teste do Higgins
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDF	*International Diabetes Federation*
IMC	Índice de massa corpórea
Kg	Quilograma
mg	Miligramas
MS	Ministério da Saúde

NOS	*New Castle Ottawa Quality Assessment Scale*
NPH	Neutral protamine hagendorn
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RR	Risco relativo
p	Probabilidade de significância
PUBMED	Versão pública do MEDLINE. Análise da Literatura médica e recuperação de sistemas, do inglês, MEDLARS, *The Medical Literature Analysis and Retrieval System*
RevMan 5	Review Maneger é um aplicativo de computador estatístico
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TRV	Tabela para o Risco de Viés
U	Unidades
χ^2	Teste do qui-quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....11
1.1 Contexto.....11
1.2 Hipótese.....13
1.3 Objetivo.....13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....14
3. MÉTODO.....24
3.1 Tipo de estudo.....24
3.2 Local do estudo.....24
3.3 Amostra.....24
3.3.1 Critérios de inclusão.....24
3.3.2 Critérios de exclusão.....24
3.3.3 Amostragem.....25
3.3.3.1 Identificação dos estudos.....25
3.3.3.2 Seleção dos estudos.....27
3.3.3.3 Avaliação do risco de viés.....28
3.3.3.3.1 *New Castle Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS)-……28
3.3.3.3.2 Tabela para risco de viés.....28
3.4 Variáveis.....28
3.5 Método Estatístico.....30
3.5.1 Cálculo do tamanho da amostra.....30
3.5.2 Análise Estatística.....30
3.5.3 Análise da sensibilidade.....31
3.5.4 Análise da homogeneidade.....31
4. RESULTADOS.....32
4.1. Artigos originais identificados.....32
4.2 Variáveis estudadas.....37
4.2.1 Variáveis primárias.....37
4.2.1.1 Controle glicêmico materno.....37
4.2.1.1.1 Glicemia sérica.....37

4.2.1.1.2 Hemoglobina glicada.....39
4.2.1.2 Malformação congênita.....41
4.2.1.3 Mortalidade perinatal.....43
4.2.1.4 Morte materna.....45
4.2.2 Variáveis secundárias.....45
4.2.2.1 Macrossomia.....45
4.2.2.2 Idade gestacional.....47
4.2.2.3 Aborto.....51
4.2.2.4 Peso neonatal.....53
4.2.2.5 Hipoglicemia neonatal.....55
4.2.2.6 Hipoglicêmia materna.....57
4.3 Análise de sensibilidade da homogeineidade dos artigos incluídos.59
5 Discussão.....60
5.1 Pergunta de pesquisa.....60
5.2 Limitação do processo de revisão.....60
5.3 Variáveis analisadas.....61
5.3.1 Variáveis primárias.....61
5.3.1.1 Controle glicêmico materno.....61
5.3.1.2 Malformação congênita.....62
5.3.1.3 Mortalidade perinatal 62
5.3.1.4 Morte materna.....62
5.3.2 Variáveis secundárias.....63
5.3.2.1 Macrossomia.....63
5.3.2.2 Idade gestacional.....64
5.3.2.3 Aborto.....64
5.3.2.4 Peso neonatal.....65
5.3.2.5 Hipoglicemia neonatal.....65
5.3.2.6 Hipoglicêmia materna.....66
5.4 Análise do funil invertido.....66
5.5 Análise da sensibilidade e da homogeineidade.....67
5.6 Implicação para a prática clínica.....68
5.7 Implicação para futuras pesquisas.....69

6 **CONCLUSÃO**.....70

REFERÊNCIAS.....71

ANEXOS.....80

APÊNDICE.....85

1. INTRODUÇÃO

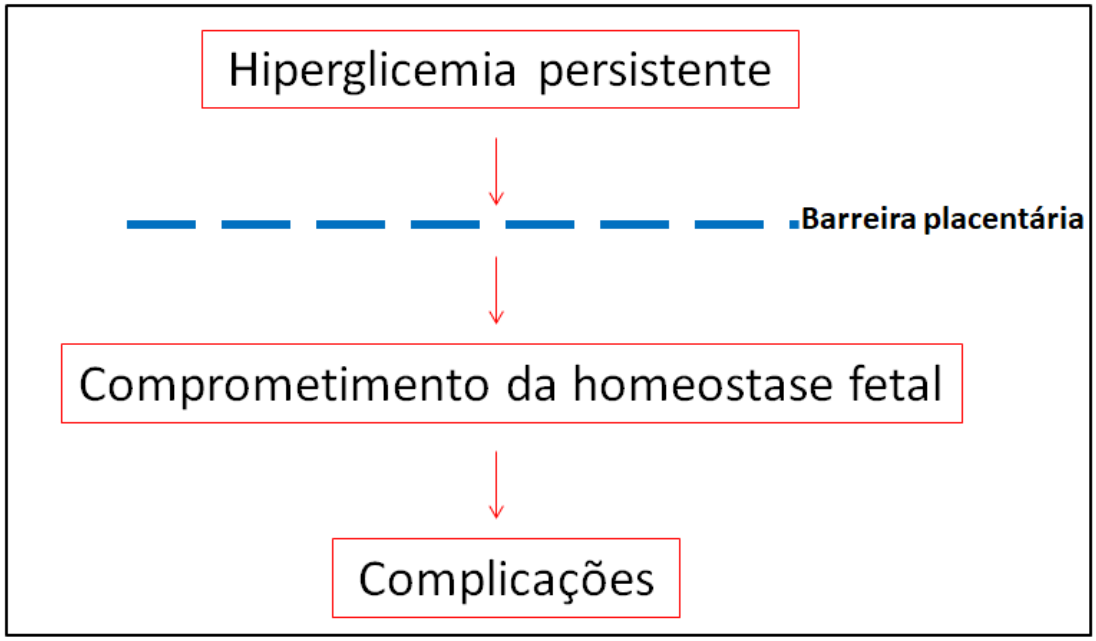
1.1 Contexto

Durante o período gestacional acontecem várias alterações no metabolismo dos carboidratos e uma maior resistência à insulina, secundária ao aumento de alguns hormônios hiperglicemiantes, sendo assim considerado um período diabetogênico. Para manter a homeostase glicêmica, o pâncreas aumenta a secreção de insulina. Quando essa resposta não acontece de forma adequada, surge o diabetes mellitus gestacional (CARR, 1998; EVENSEN, 2012).

Pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus encontram-se em uma situação de maior gravidade, uma vez que a hiperglicemia pode ter influência negativa desde o período da fertilização e implantação do embrião. Isso explica o maior risco de aborto precoce, morte intrauterina e malformações congênitas (RAY et al., 2001; FETITA et al., 2006).

A hiperglicemia persistente é um fator deletério para a gestação. O excesso de glicose que atravessa a barreira placentária compromete a homeostase fetal, podendo resultar em diversas complicações, tais como: malformações congênitas, macrossomia, aborto espontâneo, óbito intrauterino, hipoglicemia, icterícia, policitemia e síndrome do desconforto respiratório (Figura 1). As gestantes podem sofrer com polidrâmnio, ruptura prematura das membranas amnióticas, parto prematuro, toxemia gravídica, maior frequência de cesariana e mortalidade (RAY et al., 2001; FETITA et al., 2006; GALERNEAU; INZUCCHI, 2004; EVERS et al., 2004).

Figura 1 - Hiperglicemia na gestação



Fonte: AUTOR, 2018.

É importante manter o controle glicêmico durante a gestação, uma vez que isso melhora os desfechos materno-fetais. A insulinoterapia é considerada o padrão-ouro de tratamento. Já é bem estabelecido o uso das insulinas humanas neste período. Entretanto, ainda não há consenso em relação ao uso dos análogos da insulina neste contexto clínico, devido aos resultados discordantes encontrados nos estudos já desenvolvidos. Por isso, são necessários dados mais consistentes para esclarecer essa lacuna (EVENSEN, 2012; EDSON et al., 2010).

A revisão sistemática é uma forma rápida, prática e metodologicamente rigorosa para a obtenção da resposta à pergunta de pesquisa, que envolve uma intervenção. Este tipo de pesquisa permite unir resultados e aumentar o tamanho da amostra, aumentando o poder estatístico, e permitindo conclusões mais acuradas sobre o tema de interesse (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

A realização de uma revisão sistemática pode contribuir, portanto, fornecendo dados mais robustos para a elaboração de diretrizes médicas, os quais auxiliam o especialista no momento da tomada de decisão quanto à escolha da melhor terapêutica para o tratamento do diabetes durante a gestação, e assim, pode contribuir para a redução da morbimortalidade a longo prazo.

Desta forma, a pergunta de pesquisa deste estudo foi: qual efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes?

1.2 Hipótese

A hipótese desta revisão sistemática é que a efetividade dos análogos da insulina é superior em torno de 5% comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes.

1.3 Objetivo

Determinar a efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas no tratamento de gestantes com diabetes**.**

2. REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes mellitus é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, caracterizado por hiperglicemia persistente, com etiologias diversas. Pode ser classificado em quatro categorias: diabetes mellitus tipo 1, secundário à destruição autoimune das células beta pancreáticas, com consequente deficiência total de insulina; diabetes mellitus tipo 2, resultante da falência progressiva da secreção de insulina pelas células betas, associado à resistência periférica à ação da insulina; diabetes mellitus gestacional, que tem início no período da gravidez; e outros tipos específicos de diabetes, o qual englobam defeitos genéticos na ação das células betas ou função da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, secundário a drogas ou infecções, entre outros (CARR, 1998; EVENSEN, 2012).

Existem ainda estados intermediários em relação à homeostase normal da glicose e DM: a glicemia de jejum alterada, quando a dosagem da glicemia de jejum permanece entre a faixa normal (99 mg/dL) e o limite para diagnóstico de DM (126 mg/dL); e a tolerância à glicose diminuída, ficando a glicemia na zona intermediária 2 horas após o TOTG (140-200 mg/dL). São conhecidos como estado de pré-diabetes e têm relevância clínica, pois estão relacionados a um risco elevado para progressão para o diabetes (ADA, 2015).

O diabetes mellitus é atualmente considerado um sério problema de saúde pública, com crescimento do número de afetados em proporções epidêmicas. Estima-se que existam 425 milhões de adultos com diabetes no mundo, com projeção de 629 milhões de acometidos em 2045 (IDF, 2017). Considerando o estado de pré-diabetes, o número de indivíduos com algum grau de intolerância à glicose aumenta de forma expressiva. Tem impacto importante na vida dos portadores e seus familiares, nas incapacitações, na mortalidade prematura e nos altos custos ao sistema de saúde, uma vez que há aumento proporcional de mortes por doenças cardiovasculares e das complicações secundárias ao diabetes (BONOW; GHEORGHIADE, 2004).

O número alarmante de indivíduos com diabetes é resultado de alguns fatores, dentre eles: o envelhecimento populacional e maior expectativa de vida; a elevação da taxa de urbanização e industrialização, com adoção de péssimos hábitos alimentares; a inatividade física; o elevado número de pessoas com

sobrepeso e obesidade; e o aumento da sobrevida dos portadores da doença devido aos avanços em seu tratamento (WHO, 2002).

Indivíduos diabéticos vivem um grande impacto negativo na sua qualidade de vida, sofrendo mais com dor, ansiedade e depressão, além de ter depreciação da autoimagem e baixa autoestima. São afastados das suas atividades profissionais devidos às complicações crônicas, e consequentemente, tornam-se muitas vezes dependentes física e financeiramente de terceiros. Além de serem vítimas de isolamento social (COELHO; SILVA; PADILHA, 2009).

A fim de tentar combater a epidemia do diabetes, medidas globais de prevenção são fundamentais. A prevenção primária consiste em evitar que indivíduos com fatores de risco desenvolvam a doença. Isso é possível através da educação em saúde e estimulo à adoção de um estilo de vida saudável, principalmente com combate à obesidade. Já para os pacientes que tem o diagnóstico de DM, a prevenção secundária objetiva evitar complicações e mortalidade, através principalmente de um controle metabólico rigoroso, associado às mudanças no estilo de vida (WHO, 2002).

As mulheres podem ter suas gestações envolvidas pelo diabetes em dois contextos clínicos distintos: ter diagnóstico prévio de diabetes ou desenvolver diabetes durante o período gestacional. Isso faz com que o diabetes seja a principal complicação metabólica da gravidez. A maioria dos casos é de diabetes mellitus gestacional (90%), enquanto apenas 10% são DM previamente diagnosticado (BUCHANAN et. al., 2007).

O número de mulheres com diabetes prévio que engravidam vem aumentando nos últimos anos, em virtude principalmente da alta prevalência de obesidade e sedentarismo. Pacientes com diagnóstico prévio de DM encontra-se em uma situação de maior gravidade, uma vez que a hiperglicemia pode ter influência negativa desde a fertilização e implantação do embrião. Isso explica o maior risco de aborto precoce, morte intrauterina e malformações congênitas (sendo a maioria cardíaca, neurológica ou esquelética). Por isso, a gestação deve ser programada para o momento quando a paciente tiver alcançado um controle glicêmico satisfatório. Caso a hemoglobina glicada esteja maior que 10%, a gestação deve ser suspensa temporariamente (RAY et al., 2001; GALERNEAU; INZUCCHI, 2004).

Diabetes Mellitus Gestacional é definido como qualquer intolerância à glicose, de graus variados, com início ou detecção durante a gravidez, que pode ou não

persistir após o parto. Estima-se que o DMG acometa de 1 a 14% das gestantes, sendo no Brasil o acometimento em torno de 7% das gestações. A maior parte dos casos torna-se normoglicêmica após o parto. Entretanto, ter DMG eleva o risco da paciente recorrer em gravidezes subsequentes e de desenvolver DM tipo 2, em torno de 10 a 63%, em 5 a 16 anos após o parto (HENRY; BEISCHER, 1991; KIM et al., 2002). Por isso, essas pacientes devem manter acompanhamento médico regularmente.

O organismo sofre adaptações no metabolismo dos carboidratos durante a gestação. Normalmente, esse é um período de maior resistência à insulina, principalmente relacionado ao aumento de níveis hormonais, tais como hormônio gonadotrofina coriônica humana, cortisol, estrogênio e progesterona. Todos eles têm ação contrária à insulina. Contribuindo para a hiperglicemia da gravidez, há a degradação da insulina por enzimas placentárias. Para manter a homeostase glicêmica neste período, sob influência hormonal, ocorre uma hiperplasia das células beta pancreáticas, o que resulta em um aumento da liberação de insulina. Quando essa resposta não acontece e não é possível vencer a resistência à insulina, surge o DMG. É a partir da segunda metade da gravidez que se inicia a insulinorresistência. Sendo, portanto, nesse período que aparece o DMG (YAMASHITA et al., 2000; EVENSEN, 2012).

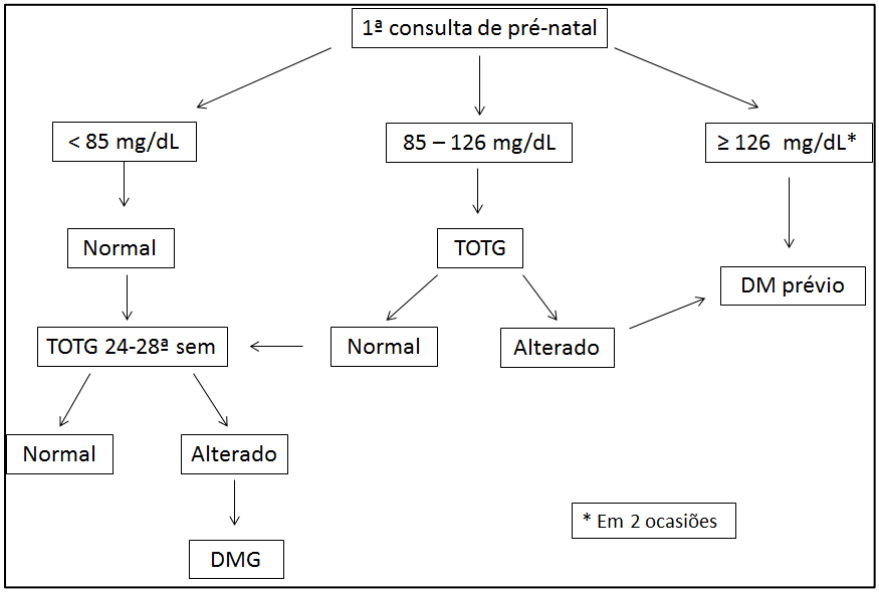
Existem algumas situações que são classicamente consideradas fatores de risco para DMG. São elas: idade materna avançada; sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual; deposição central excessiva de gordura corporal; história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau; crescimento fetal excessivo, polidrâmnio (excesso de líquido amniótico), hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual; antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia (peso fetal igual ou superior a 4 quilos) ou DMG; e síndrome de ovários policísticos (OLIVEIRA, 2017).

As complicações podem surgir quando a hiperglicemia persiste na gestação. Por difusão facilitada, o excesso de glicose atravessa a barreira placentária e atinge o feto, o que estimula a maior produção de insulina fetal, podendo resultar em diversas complicações. Há um maior risco de macrossomia, asfixia perinatal e trauma no parto, hipoglicemia, síndrome do desconforto respiratório, entre outros (RAY et al., 2001; FETITA et al., 2006; EVERS et al., 2004).

Dentre os efeitos adversos para a gestante, podem ocorrer polidrâmnio, ruptura prematura das membranas amnióticas, parto prematuro, toxemia gravídica e óbito, além de serem mais submetidas a cesareana. Pode haver também piora das complicações crônicas do diabetes já existentes, tais como retinopatia e nefropatia. A longo prazo, também há possíveis complicações para ambos, como risco aumentado para obesidade, intolerância à glicose e DM tipo 2 para o filho. Já a mãe está mais sujeita à recidiva do DMG, dislipidemia, DM tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. (RAY et al., 2001; FETITA et al., 2006; EVERS et al., 2004).

O rastreio de hiperglicemia na gestação deve ser feito inicialmente com a dosagem da glicemia de jejum sérica na primeira consulta do pré-natal para todas as gestantes. Caso o resultado seja maior igual a 126 mg/dL em duas medidas, faz-se o diagnóstico de DM prévio, não diagnosticado anteriormente. Se a GJ estiver entre 85 e 126 mg/dL, a paciente deve ser submetida de imediato ao TOTG com 75 gramas de dextrosol. Sendo o resultado normal, deve-se solicitar para todas as gestantes o TOTG entre a 24-28ª semana de gestação, visto que esse é o período de maior risco para o DMG (METZGER et al., 2010; ADA, 2015) (Figura 2).

Figura 2 - Algoritmo de rastreio de diabetes na gestação



Fonte: Negrato, 2016.

Ainda existem divergências quanto ao ponto de corte utilizado no TOTG para o diagnóstico de DMG. Em 2017, a Sociedade Brasileira de Diabetes, a Organização

Pan-Americana da Saúde, o Ministério da Saúde e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia passaram a adotar os critérios propostos pela *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*, sendo necessário 1 único valor alterado para o diagnóstico: GJ ≥ 92 mg/dL ou 1 horas após TOTG ≥ 180mg/dL ou 2 horas após TOTG ≥ 153 mg/dL (ADA 2018, DIRETRIZ SBD 2017, WHO 2013).

Quadro 1 – Resultados do teste oral de tolerância à glicose

	TOTG
Glicemia de jejum	92 mg/dL
1 hora	180 mg/dL
2 horas	153 mg/dL

Fonte: ADA 2018.

Gestantes com DM prévio ou DMG devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar, composta por obstetra, endocrinologista, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, profissional de educação física, dentista e assistente social. A identificação desse grupo de pacientes é importante para que a melhor terapêutica seja instituída o mais precoce possível, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade materno-fetal. As pacientes podem ser estimuladas a participar de grupos de apoio, com intuito de ampliar o conhecimento sobre o assunto e dar suporte para superar as dificuldades com as quais se deparam (CROWTHER, 2005).

O tratamento inicial para as pacientes com diabetes na gestação é a mudança do estilo de vida. A orientação alimentar com acompanhamento do nutricionista é fundamental. A composição calórica diária da dieta deve ser individualizada, respeitando as devidas proporções: 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras. São indicadas ao menos seis refeições ao dia, sendo três principais e três lanches. O jejum deve ser desencorajado, a fim de se evitar cetose (ADA 2004). As pacientes devem ser ensinadas quanto à ingestão de alimentos de melhor qualidade nutricional. É fundamental manter o controle do ganho de peso durante a gestação, uma vez que o excesso de peso tem influência negativa na glicemia (ADA, 2000).

As mães devem ser incentivadas a realizar atividade física diária, de pelo menos trinta minutos, com atividades de baixo impacto, sob supervisão. Exceto se houver contraindicações clínicas ou obstétricas. O exercício diminui a resistência periférica à insulina, auxiliando também no controle da glicemia. Em torno de 50 a 80% das pacientes conseguem manter um controle glicêmico satisfatório com a mudança dos hábitos de vida (ADA, 2004; KUMARESWARAN et al., 2013).

Quando a dieta e os exercícios não são suficientes para o controle metabólico, faz-se necessário iniciar uma terapia medicamentosa. A maioria dos antidiabéticos orais são contraindicados na gestação, devido à passagem placentária e pela falta de dados robustos de segurança fetal (BALSELLS et al., 2015). Há diversos estudos avaliando o uso de metformina e glibenclamida no período gestacional, porém ainda há parcimônia no uso dessas drogas devido à incerteza dos efeitos a longo prazo para mãe e filho (MWANRI 2014, DIRETRIZ 2017). Os critérios utilizados para insulinização são: macrossomia fetal, crescimento fetal excessivo (circunferência abdominal fetal ≥ ao percentil 75 entre a 29ª e 33ª semana da gestação) e glicemias elevadas (GJ ≥ 95 mg/dl, 1 hora pós-prandial ≥ 140 mg/dl e 2 horas pós-prandial: 120 mg/dl. O uso da insulina na gestação proporcionou uma redução significativa nas taxas de complicações perinatais (MAGANHA, 2003; GALERNEAU 2004, BAZ, 2016).

As insulinas humanas já têm seu papel consolidado no tratamento do diabetes durante a gestação. O uso dos análogos da insulina no tratamento do diabetes mellitus fora do período gestacional já é bem difundido na prática médica, com excelentes benefícios no controle da doença. Devido a essa superioridade em relação às insulinas humanas, foi então sugerido seu uso para o controle da hiperglicemia gestacional (OLIVEIRA, 2017).

A insulina é um hormônio anabólico, secretado pelas células beta pancreáticas. Sua liberação é dependente principalmente dos níveis séricos de glicose sanguínea. O pâncreas secreta insulina de duas formas distintas: basal e bolus. A secreção basal mantém a insulina em um nível baixo e constante na corrente sanguínea, para controlar a glicose no período interprandial; e o bolus corresponde aos picos transitórios secretados diante da demanda necessária em um determinado momento, no intuito de controlar a glicemia pós-prandial. Nas células alvos, a insulina promove a ativação de diversas rotas metabólicas, tais como glicólise (quebra da glicose), lipogênese (síntese de lipídios) e glicogênese

(síntese de glicogênio), e inibe a lipólise (degradação de lipídios), a glicogenólise (degradação do glicogênio) e a gliconeogênese hepática (síntese de glicose). Seu objetivo final é reduzir os níveis séricos de glicose, sendo assim, é considerada um hormônio hipoglicemiante (HALL, 2011).

Para o tratamento do diabetes, existem várias opções de insulinas. Quanto ao tempo de ação, elas podem ser classificadas em: insulinas de ação rápida, ação ultrarrápida, ação intermediária, ação lenta e ação ultralenta. A insulinoterapia tem como propósito simular o ambiente fisiológico, sendo as insulinas de ação rápida e ultrarrápida utilizadas para mimetizar os bolus pancreáticos, e por isso, são administradas no período pré-refeição. Já as de ação intermediária, lenta e ultralenta simulam a secreção basal do pâncreas e são utilizadas de uma a três vezes ao dia, a depender da droga escolhida (SALSALI; NATHAN, 2006).

No passado, as insulinas usadas eram de origem bovina e porcina. Com os avanços da ciência e tecnologia, surgiram as insulinas humanas e os análogos da insulina. As insulinas humanas comercializadas foram desenvolvidas a partir da tecnologia de DNA recombinante, assemelhando-se bastante com a insulina naturalmente produzida pelo pâncreas. São classificados de acordo com a farmacocinética. Existem dois tipos: a NPH, de ação intermediária; e a regular, de ação rápida (OLIVEIRA, 2017; SALSALI; NATHAN, 2006).

Os análogos da insulina são obtidos através de alteração na sequência de aminoácidos da insulina humana por meio da engenharia genética, resultando em mudanças nas suas características físico-químicas. Atualmente no mercado, existem diversos análogos da insulina. Análogos de ação ultra-rápida: lispro, aspart e glulisina. Análogos de ação lenta: glargina-U100, glargina-U300 e detemir. E o análogo de ação ultralenta: degludeca (ROSSETI et AL., 2008).

As insulinas apresentam diferentes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que devem ser conhecidas, a fim de que se possa fazer a melhor escolha de tratamento em cada caso. A velocidade com que a insulina começa a agir após sua aplicação corresponde ao início da ação. O pico de ação é quando a insulina atinge o máximo em relação à redução da glicemia. Já a duração diz respeito ao tempo total de ação da insulina (quadro 2). O ideal seria usar uma insulina de ação prolongada e sem picos para a insulinoterapia basal, e uma de início e pico de ação rápidos, com duração curta, para o bolus, perfazendo o esquema basal-bolus (SALSALI; NATHAN, 2006).

Quadro 2 - Características farmacocinéticas das insulinas humanas e análogos

Tipo	Início de Ação	Pico de ação	Duração (horas)
BOLUS			
Ação ultrarrápida (Glulisina) (Lispro) (Asparte)	5-15 minutos	0,5-1,5 horas	4-6
Ação rápida (Insulina Regular)	30-60 minutos	2-3 horas	8-10
BASAL			
Ação intermediária (NPH)	2-4 horas	4-10 horas	12-18
Ação lenta (glargina U-100, glargina U-300, detemir)	2 horas	Sem pico	Detemir: 18-20 Glargina: 22-24 Glargina U-100: 22-24 Glargina U-300: até 36
Ultralenta (Degludeca)	30-90 minutos	Sem pico	36-42

Fonte: Rassi et al., 2016.

As insulinas devem ser aplicadas no subcutâneo, respeitando o rodízio nos locais de aplicação, a fim de evitar alterações locais que possam prejudicar a absorção do medicamento. Os locais de aplicação são: abdome (fácil acesso e rápida absorção), parte externa do braço (de difícil auto-aplicação) e nádegas e coxas (absorção mais lenta). (DIRETRIZ 2017).

As insulinas humanas são consideradas padrão ouro para o tratamento da hiperglicemia na gestação. O análogo da insulina detemir foi considerado seguro para uso no período gestacional, classificada como categoria A pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os análogos de ação ultrarrápida, lispro e aspart, mostraram segurança na gestação. Em relação à glargina, apesar de ser muito usadas nas gestações, ainda não é oficialmente recomendada para essa situação. Não existem estudos conclusivos a respeito do uso de glulisina, degludeca e glargina 300U/mL (TOLEDANO et al., 2016, LAMBERT, 2013, DIRETRIZ 2017).

A dose necessária de insulina pode variar entre 0,5-1 U/kg/dia de peso, sendo necessárias doses maiores para as gestantes obesas. Nas diabéticas prévias, há uma necessidade de redução da dose no primeiro trimestre, com posterior aumento a partir da segunda metade da gestação (GALERNEAU, 2004). Os ajustem são feitos de acordo com as necessidades individuais. Existem diversos esquemas terapêuticos de insulinoterapia, que são individualizados para cada caso. Na maioria dos casos, a combinação de insulinas de ação rápida e lenta permite um melhor controle glicêmico. Estando as glicemias pós-prandiais elevadas, pode ser ajustada insulina de ação rápida, antes das principais refeições. O ajuste da insulina basal vai depender das glicemias de jejum e pré-prandiais (BLUMER, 2013).

É fundamental a monitorização domiciliar da glicemia capilar regularmente, várias vezes ao dia (em jejum, antes e 1 ou 2 horas após as refeições) (METZGER; BUCHANAN; COUSTAN, 2007). Isso permite avaliar o controle metabólico, identificar a ocorrência de hipoglicemia e ajustar tratamento. As metas glicêmicas desejáveis são: GJ e pré-prandial ≤ 95 mg/dL, 1 hora pós-prandial ≤ 140 mg/dL e 2 horas pós-prandial ≤ 120 mg/dL. A automonitorização diária esbarra em dois principais inconvenientes: rejeição da paciente quanto às picadas e o elevado custo das fitas reagentes (BLUMER, 2013; BAZ 2016, DIRETRIZ 2017).

No pré-parto, a insulina basal é suspensa e a paciente permanece em jejum, com infusão contínua de soro glicosado e, se necessário, uso de insulina regular em bomba de infusão contínua ou de análogos de insulina ultrarrápida subcutaneamente, conforme as medidas da glicemia capilar (ADA, 2004). Durante o parto, a glicemia capilar deve ser feita a cada hora, objetivando glicemia entre 70 e 120 mg/dL. Se glicemia permanecer elevada, deve ser feita a infusão contínua de insulina intravenosa. O recém-nascido deve ter sua glicemia monitorada (NICE, 2015).

No pós-parto imediato do DMG, não se faz uso da insulina e mantem-se a monitorização da glicemia capilar. As alterações metabólicas são revertidas com o fim da gravidez e a retirada da placenta. Assim, a normoglicemia acontece na maioria dos casos de DMG. Uma minoria necessita manter uso de insulina. Seis semanas após o parto, a paciente deve fazer um novo TOTG, o qual definirá seu perfil metabólico (ADA, 2018). Nas mulheres portadoras de DM prévio, a dose de insulina deve ser reduzida para um terço da dose pré-gestacional (GALERNEAU, 2010).

Em relação à via de parto das pacientes com diabetes na gestação, não existe uma indicação absoluta. As condições obstétricas é que vão nortear a escolha. Entretanto, nos casos de macrossomia, o parto cesariano é o preferencial. Não existem contraindicações quanto ao aleitamento materno. (NEGRATO et al, 2010).

Na literatura atual, ainda existem muitas divergências em relação ao uso dos análogos da insulina no período gestacional. É importante definir rigorosamente se esses medicamentos são realmente superiores às insulinas humanas, o qual justifique o seu uso, reduzindo assim o ciclo maléfico da hiperglicemia sobre o binômio materno-fetal, e proporcionando melhor controle glicêmico, com menor risco de hipoglicemia, sem causar teratogenicidade e reduzindo as complicações.

É importante, portanto, que tanto a população como os profissionais de saúde destinem mais atenção à prevenção em saúde. Identificar as mulheres mais susceptíveis, para educá-las em relação à adoção de um estilo de vida saudável, faz parte da prevenção primária, com objetivo de evitar o surgimento do DM ou do DMG. No âmbito da prevenção secundária, o controle metabólico estrito tem um impacto positivo significativo na morbimortalidade materno-fetal.

3. MÉTODO

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).

3.1 Tipo de Estudo

Revisão sistemática com metanálise de artigos originais de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

3.2 Local do estudo

Instituto Biológico de Ciências da Saúde de Alagoas – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL.

3.3 Amostra

Estudos do tipo ensaios clínicos randomizados e observacionais, os quais compararam o uso de análogos da insulina com insulinas humana, em gestantes com diabetes prévio (DM tipo 1 e 2) ou diabetes gestacional.

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os artigos originais dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que utilizaram insulinas humana e análogos da insulina para o tratamento de gestantes com diabetes prévio (DM tipo 1 e 2) e DMG.

3.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos:

- Artigos duplicados;

- Aqueles cuja descrição dos dados de condução da pesquisa estivesse incompleta;

- Estudos cujas intervenções não fossem adequadamente descritas;

- Estudos com população portadora de outro tipo de diabetes, que não tipo 1, 2 ou diabetes gestacional.

3.3.3 Amostragem

3.3.3.1 Identificação dos estudos

As fontes de estudos utilizadas sem restrição de data, idioma e quaisquer outras foram: MEDLINE, CINAHL, EMBASE, ISI Web of Science, LILACS, Scopus, SIGLE e Google Scholar (Apêndice AE).

A busca por artigos foi realizada desde o início das bases de dados até julho de 2017. Foram avaliadas também as referências bibliográficas dos artigos selecionados. As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com as regras de cada base de dado e encontram-se disponível no quadro 3.

Quadro 3 - Estratégias de busca

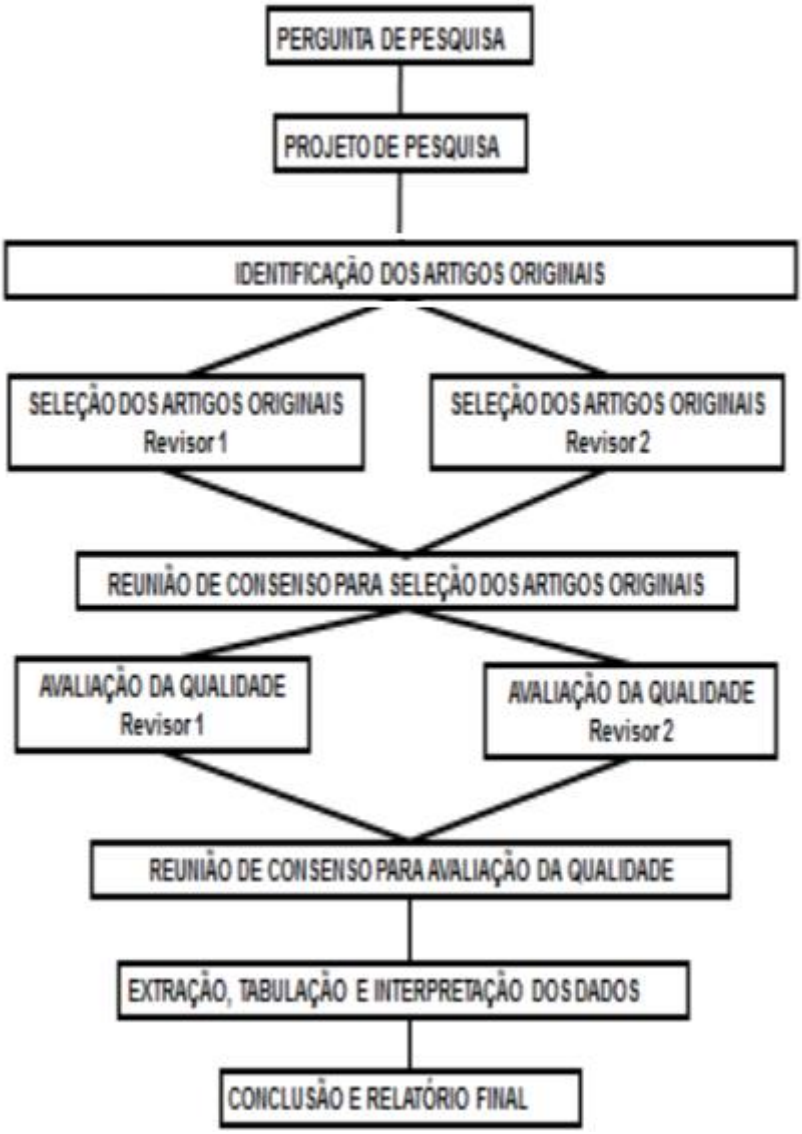
Bases de Dados	Estratégias de Busca
PUBMED (1995 a 2017)	"diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields]) AND "insulin, isophane"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "isophane insulin"[All Fields] OR ("nph"[All Fields] AND "insulin"[All Fields]) OR "nph insulin"[All Fields]
EMBASE (1980 a 2017)	NPH insulin OR glargine OR lispro OR aspart AND gestational diabetes
LILACS (1982 a 2017)	(gestational diabetes)
CINHAL (1982 a 2017)	NPH insulin OR glargine OR lispro OR aspart AND gestational diabetes
SCOPUS (1996 a 2017)	(diabetes) AND (gestation) AND (insulin) OR (nph) OR (glargine) OR (lispro) OR (aspart) OR (regular AND insulin)
ISI WEB OF SCIENCE (1945 A 2017)	NPH insulin OR Glargine OR Lispro OR Aspart AND Gestational Diabetes
GOOGLE SCHOLAR (2017)	"pregnacy" "insulin"
SIGLE (2017)	(gestational diabetes)

Fonte: AUTOR, 2018.

A estratégia de busca, na literatura, foi a da *The Cochrane Collaboration* para ensaios clínicos casualizados acrescido dos descritores baseados nas intervenções e no tipo de insulina (HIGGINS *et al*., 2011). A sintaxe foi adaptada para cada base de dados consultada (Quadro 3) de acordo com a estratégia de busca da Colaboração Cochrane para ensaios clínicos aleatorizados que foi usada para MEDLINE, EMBASE e LILACS (DICKERSIN et al., 1994; CASTRO et al., 1999).

Dois revisores (Leyna Leite Santos e Jamilly Leite Santos) avaliaram, de forma independente, os títulos e os resumos de todos os ensaios clínicos identificados. Quando possível, resgataram os estudos que pareceram preencher os critérios de inclusão. A partir daí foi elaborada uma coleção de estudos para serem avaliados pelos revisores. As discordâncias foram resolvidas em reuniões de consenso (Figura 3). As referências dos estudos incluídos também foram analisadas para identificar estudos com potencial para responder a pergunta desta pesquisa. O contato com os autores dos artigos originais foi executado quando necessário.

Figura 3 - Fluxograma de estratégia da revisão sistemática



Fonte: AUTOR, 2018.
Legenda: revisor 1, Leyna Leite; Revisor 2, Jamilly Leite Santos.

3.3.3.2 Seleção dos estudos

A partir da coleção de estudos identificados, os revisores, independentemente, verificaram se os estudos encontrados preenchiam os critérios para inclusão: tipo de estudo, de participantes e de intervenções ou observação, utilizando-se um formulário padronizado (Apêndice B).

A seleção e a análise dos estudos foram realizadas sem o mascaramento, ou seja, os revisores possuíram conhecimento prévio dos autores, das instituições, das revistas de publicações e dos resultados. As discordâncias foram discutidas em reuniões de consenso entre os revisores.

3.3.3.3 Avaliação do risco de viés

Foram utilizadas para avaliação do risco de viés as seguintes ferramentas: *New Castle Ottawa Quality Assessment Scale e* Tabela para risco de viés.

3.3.3.3.1 *New Castle Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS)

Consiste em uma ferramenta utilizada para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados (caso-controle e coorte), utilizados em uma revisão sistemática, que auxilia na compreensão adequada dos estudos. A escala é uma colaboração contínua entre as universidades de Newcastle, Austrália e Ottawa, Canadá. Foi desenvolvido um "sistema estelar" no qual um estudo é julgado em 8 itens, agrupados em três grandes perspectivas: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a verificação da exposição ou resultado de interesse para estudos caso-controle ou coorte, respectivamente. Em um dos itens, o estudo pode receber 2 estrelas. Os estudos de melhor qualidade obtêm nove estrelas (NOS, 2017) (Anexos A e B).

3.3.3.3.2 Tabela para risco de viés

A TRV é uma ferramenta desenvolvida pela Colaboração Cochrane que permite analisar o risco de viés em cada estudo e no conjunto dos estudos incluídos (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os itens da TRV são: método de escolha da sequência de alocação, sigilo da alocação: alocação central, mascaramento, vendamento ou ocultamento, dados incompletos dos resultados das variáveis, relato incompleto das variáveis e outras fontes potenciais de viés. Cada item pode apresentar três respostas: baixo risco de viés, alto risco de viés e indeterminado risco de viés (Anexo C).

Os critérios para considerar a resposta de cada item como sendo alto, baixo e indeterminado risco de viés estão nos Anexos D e E.

3.4 Variáveis

A partir desta coleção de artigos foi realizada a coleta dos dados. Os dados foram coletados por meio de uma ficha padronizada de coleta de dados gerais criada pelo autor (Apêndice A). Os artigos de ensaios clínicos e dos estudos observacionais receberam identificadores (último sobrenome do primeiro autor e ano de publicação). Os seguintes dados dos estudos foram coletados:

- Identificação: dados relativos ao título e nome do primeiro autor;

- Método: pergunta da pesquisa, hipótese, objetivo, randomização, cegamento, seguimento após intervenção, número de participantes que receberam o tratamento desejado, número de participantes que foram analisados, momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo, tipo de estudo e cálculo do tamanho da amostra;

- Participantes: critérios de inclusão, critérios de exclusão, idade, número de participantes, duração do estudo e local do estudo;

- Grupos analisados: dados relativos à insulina utilizada e esquema de tratamento;

- Variáveis: variáveis relacionadas pelos autores, com as respectivas unidades de medida;

- Notas: informações adicionais de relevância a execução da pesquisa.

Utilizando um formulário padronizado (Apêndice A), os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo o princípio da intenção-de-tratamento: para cada desfecho dicotômico, o número de eventos pelo número do total de participantes em cada grupo; para os desfechos contínuos, cálculos de média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo. Os dados de estudos publicados duas ou mais vezes foram extraídos apenas daquele que estivesse mais completo.

As variáveis relevantes a esta pesquisa foram divididas em duas categorias:

- Variáveis primárias: controle glicêmico materno (glicemia de jejum e hemoglobina glicada), malformação congênita, morte fetal e morte materna.

- Variáveis secundárias: macrossomia, idade gestacional, aborto, peso neonatal, hipoglicemia neonatal e episódios hipoglicêmicos materno.

As variáveis adotadas nesta pesquisa foram conceituadas da seguinte forma:

a) Controle glicêmico materno: corresponde ao nível de glicemia sérica e hemoglobina glicada dentro dos limites da normalidade para a gestação, após instituição do tratamento.
b) Malformação congênita: toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto, presente ao nascimento ou que se manifesta clinicamente mais tarde (OPS, 1994).
c) Morte perinatal: ocorre quando há perda do produto da concepção, após a 22ª semana de gestação (MS, 2017).

d) Morte materna: morte de uma mulher durante a gestação ou até 42 dias após o término da gestação, independente da duração ou da localização da gravidez, devido a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gravidez ou por medidas em relação a ela, porém não devida a causas acidentais ou incidentais (OMS, 2017).
e) Macrossomia: definida como o peso ao nascimento igual ou superior a 4.000g, independentemente da idade gestacional e de variáveis demográficas (KERCHE et al., 2005).
f) Hipoglicemia neonatal: a presença de glicemias menores que 40 mg/dl nas primeiras 12 horas de vida (ROSEN, 1996).
g) Idade gestacional: tempo, medido em semanas ou em dias completos, decorrido desde o início da última menstruação da mulher grávida (DECHERNEY, 2014).
h) Episódios hipoglicêmicos materno: consiste em níveis de glicemia inferior a 60 mg/dl, em gestantes com diabetes (COMI, 1993).
i) Aborto: a perda de conceptos de até 22 semanas de gestação ou 500 gramas.
j) Peso neonatal: peso do recém-nascido logo após o parto.

3.5 Método Estatístico

3.5.1 Cálculo do tamanho da amostra

Esse estudo tratou-se de uma revisão sistemática que utilizou dados referentes aos participantes dos ensaios clínicos randomizados e dos estudos observacionais já devidamente publicados como artigos originais em revistas internacionais. Esse item não se aplicou a esse tipo de pesquisa.

3.5.2 Análise Estatística

Foram revisados qualitativamente os dados dos estudos incluídos, e quando possível, foram combinados quantitativamente usando o programa de computador Review Manager 5.2, produzido pela Colaboração Cochrane (REVMAN, 2017). Foi utilizado o modelo de efeito randômico. Os dados dicotômicos foram calculados por meio do risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram

utilizadas diferenças de risco relativo (DRR) e IC95%, se não houvesse evento na variável. As variáveis contínuas foram analisadas pela diferença de média estandardizadas e IC95%. O nível de significância adotado foi 5%.

Foi incluído o gráfico do funil invertido (HIGGINS; GREEN, 2005), método utilizado para detecção de vieses na seleção dos estudos.

3.5.3 Análise de Sensibilidade

A análise da sensibilidade foi executada considerando o risco de viés. Os resultados dos estudos observacionais com pontuação de 8 a 9 estrelas na escala NOS seriam avaliados separadamente dos demais estudos observacionais. Os resultados dos ensaios clínicos randomizados que obtivessem a classificação baixo risco de viés seriam comparados com os estudos que recebessem a menor classificação de alto risco de viés em pelo menos um dos riscos de viés.

3.5.4 Análise da Homogeneidade

O programa de computador da colaboração Cochrane disponibiliza teste, nos gráficos de metanálise, para avaliação da heterogeneidade estatística: 1) Teste do Qui-Quadrado (χ^2); 2) Valor de *p*; 3) Grau de liberdade; 4) I^2 (HIGGINS; THOMPSON, 2002). Adotamos nesta revisão sistemática e metanálise o valor do $I^2 \geq 50\%$, como valor significante e representativo de heterogeneidade entre os estudos; o método foi indicado como principal fator de avaliação da heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos.

As heterogeneidades, quando identificadas, seriam analisadas considerando as características individuais de cada artigo e por meio da meta-regressão. As covariáveis avaliadas na meta-regressão foram: tipo de estudo, qualidade dos estudos e tamanho do estudo. A meta-regressão só seria executada quando a análise ocorresse com mais de dez estudos e quando o I^2 fosse maior que 50%.

4. RESULTADOS

4.1. Artigos originais identificados

O número de artigos originais identificados em cada base de dados assim como o número de artigos originais, que foram incluídos e excluídos desta revisão sistemática, está apresentado na Figura 4. As referências bibliográficas dos artigos originais incluídos também foram observadas. A última busca foi em julho de 2017.

Foram selecionados 29 artigos originais pelas estratégias de busca. Foi realizada uma análise minuciosa dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos originais selecionados para identificar duplicação de publicações (Figura 4). Foram analisados dados de 6382 participantes que foram incluídos em todos os artigos originais selecionados que compararam uso de análogos da insulina e insulina humana. As características dos estudos estão presentes no Apêndice AH.

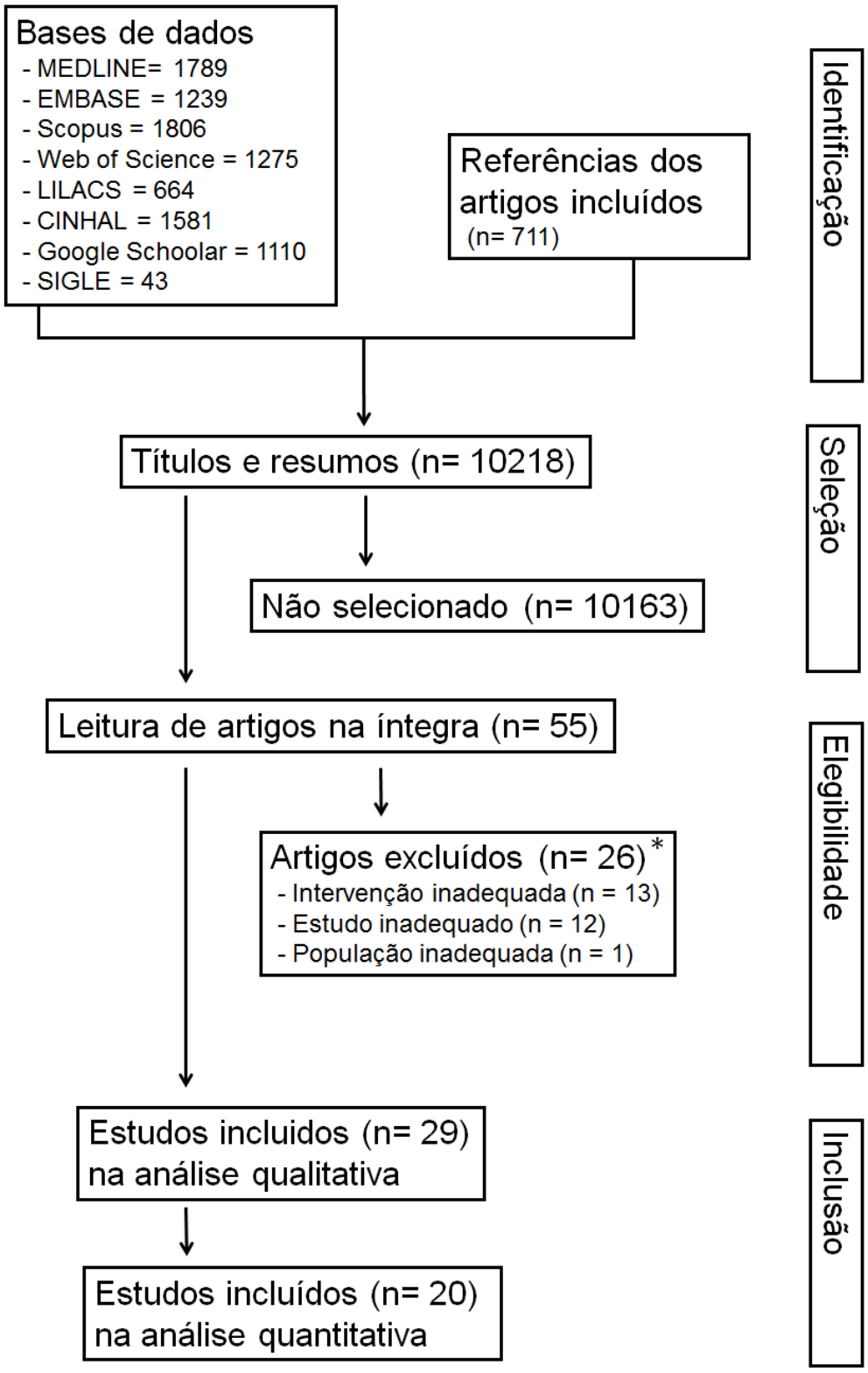
As fichas de coleta de dados contendo as informações referentes às características individuais de cada um dos 29 artigos originais incluídos encontram-se nos apêndices B à AC. Entre os artigos originais incluídos: 11 foram ensaios clínicos randomizados e 18 eram estudos observacionais (Apêndice AH).

Em relação ao análogo da insulina utilizado, sete estudos utilizaram glargina, quatro fizeram uso de detemir, dois utilizaram lispro protamina, dez usaram lispro, quatro utilizaram aspart, um utilizou pré-mistura aspart 30 e um avaliou uso de lispro ou aspart. Referente à população estudada: 16 estudos incluíram apenas gestantes portadoras de diabetes mellitus previamente diagnosticado, três artigos analisaram apenas mulheres com DMG e dez artigos estudaram gestantes com DMG e DM prévio (Apêndice AH).

Houve tentativa de contato com quatro autores para esclarecer dúvidas sobre os dados brutos das variáveis: um respondeu, mas não pôde esclarecer as dúvidas e três não responderam ao e-mail.

As referências bibliográficas dos artigos originais selecionados pelas estratégias de busca nas bases de dados também foram observadas. Foram selecionados quatro novos artigos originais entre 711 referências (Figura 4).

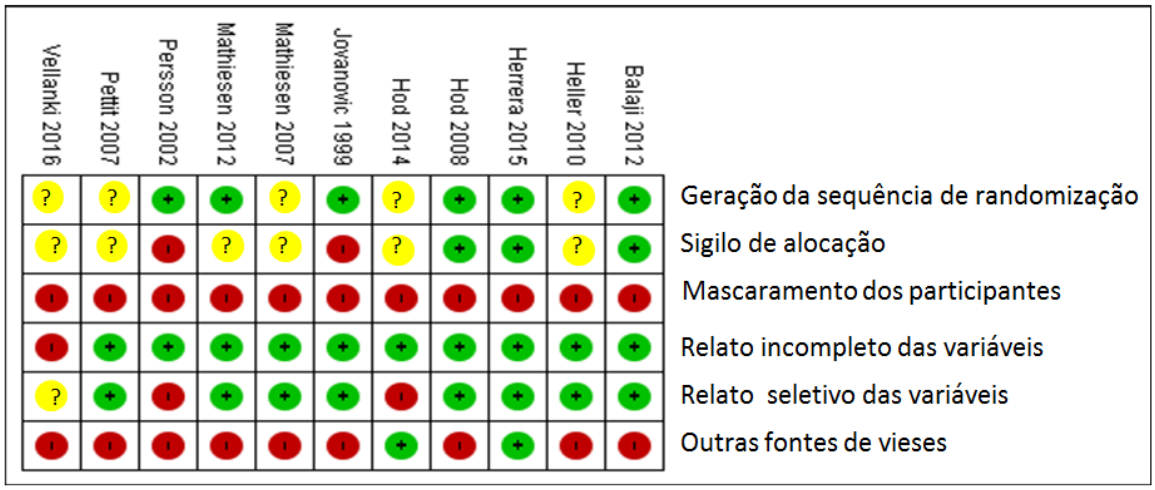
Figura 4 – Fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na revisão sistemática



Fonte: AUTOR, 2018.
* Apêndice AD

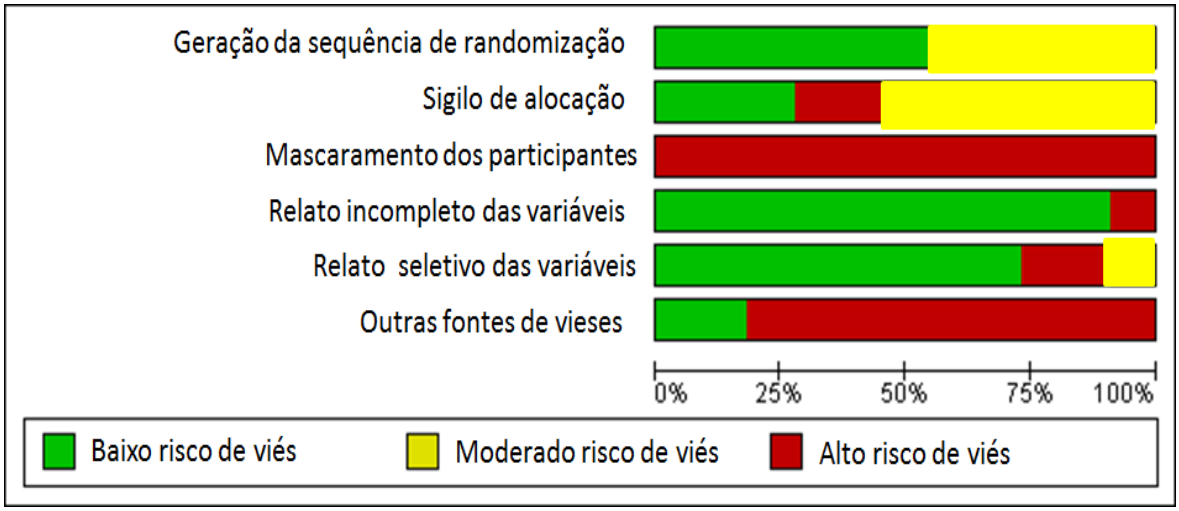
A análise do risco de viés demonstrou que todos os artigos originais foram classificados como intermediário a alto risco de viés. Nenhum foi classificado como baixo risco de viés (Figura 5, 6, 7 e 8).

Figura 5 – Sumário do risco de viés de cada estudo incluído segundo critérios da TRV



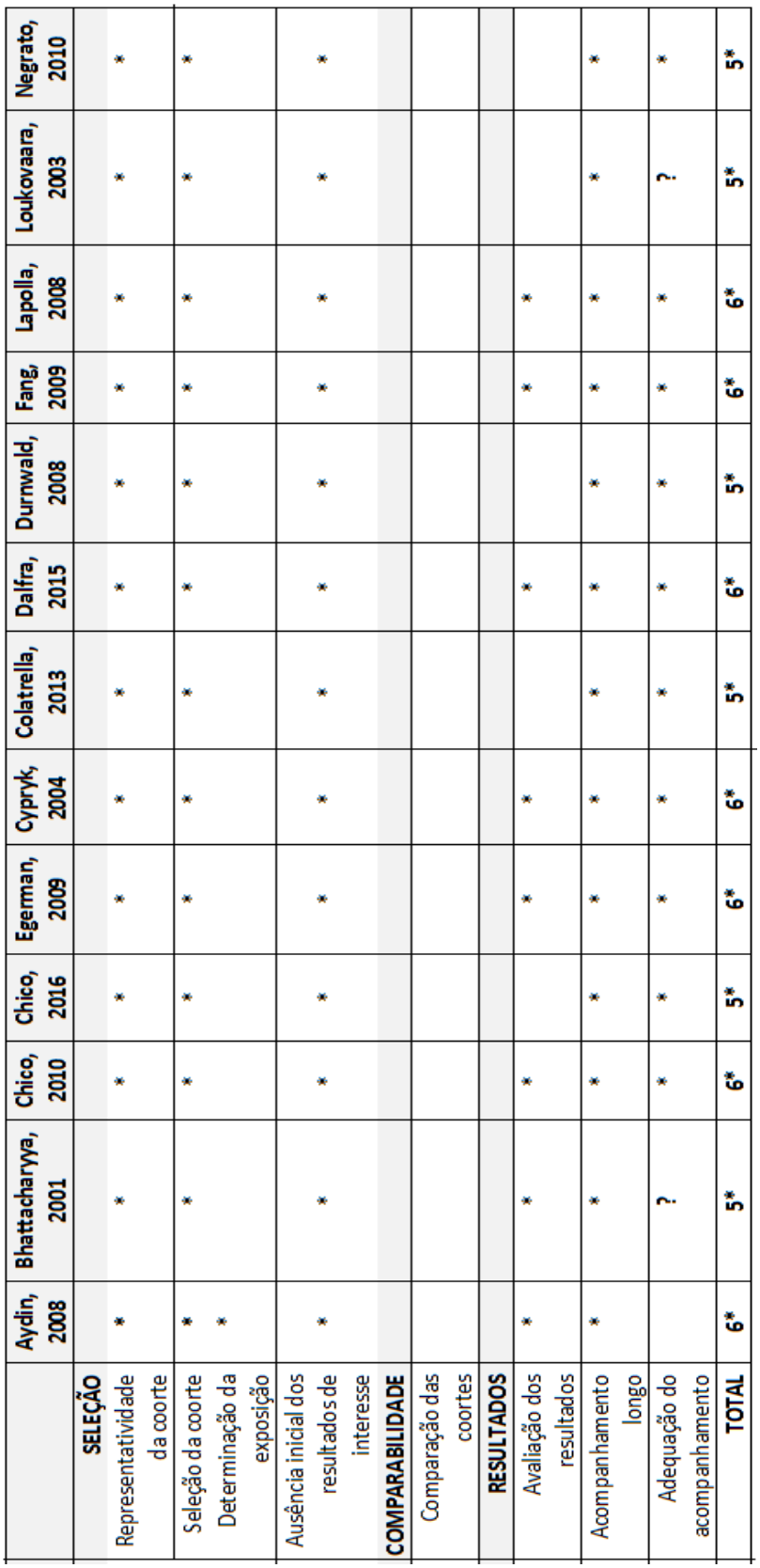
Fonte: AUTOR, 2018.

Figura 6 – Análise do risco de viés de todos os estudos segundo os critérios da TRV



Fonte: AUTOR, 2018.

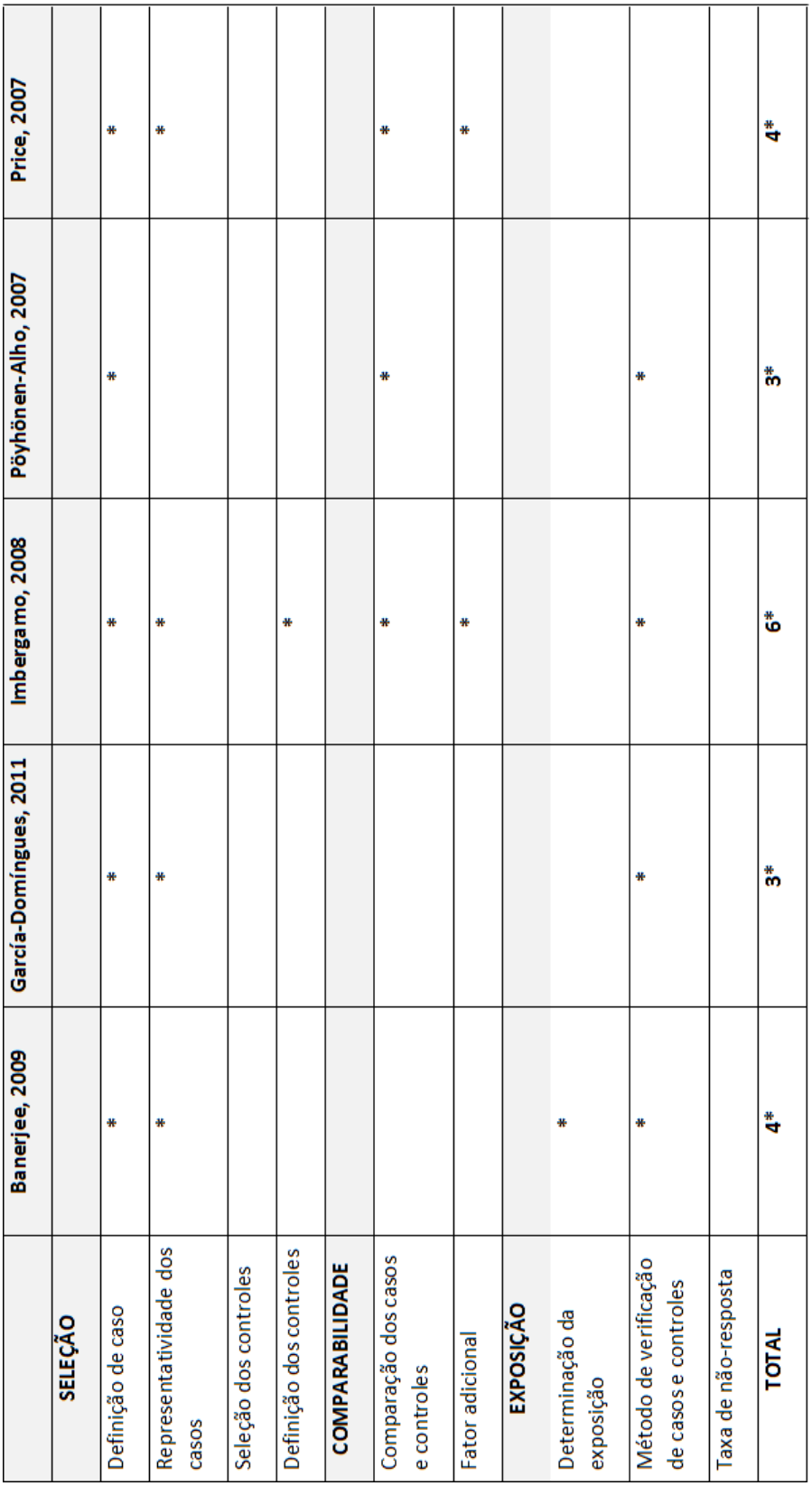
Figura 7 - Avaliação do risco de viés dos estudos coorte



	Aydin, 2008	Bhattacharyya, 2001	Chico, 2010	Chico, 2016	Egerman, 2009	Cyprys, 2004	Colatrella, 2013	Dalfra, 2015	Durnwald, 2008	Fang, 2009	Lapolla, 2008	Loukovaara, 2003	Negrato, 2010
SELEÇÃO													
Representatividade da coorte	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Seleção da coorte	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Determinação da exposição	*												
Ausência inicial dos resultados de interesse	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
COMPARABILIDADE													
Comparação das coortes													
RESULTADOS													
Avaliação dos resultados	*	*	*		*	*		*		*	*		
Acompanhamento longo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento		?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*
TOTAL	6*	5*	6*	5*	6*	6*	5*	6*	5*	6*	6*	5*	5*

Legenda: * = estrela
Fonte: AUTOR, 2018.

Figura 8 - Avaliação do risco de viés dos estudos caso-controle



	Banerjee, 2009	García-Domínguez, 2011	Imbergamo, 2008	Pöyhönen-Alho, 2007	Price, 2007
SELEÇÃO					
Definição de caso	*	*	*	*	*
Representatividade dos casos	*	*	*		*
Seleção dos controles					
Definição dos controles			*		
COMPARABILIDADE					
Comparação dos casos e controles			*	*	*
Fator adicional			*		*
EXPOSIÇÃO					
Determinação da exposição	*				
Método de verificação de casos e controles	*	*	*	*	
Taxa de não-resposta					
TOTAL	**4***	**3***	**6***	**3***	**4***

Legenda: * = estrela
Fonte: AUTOR, 2018.

A relação dos artigos originais excluídos e as respectivas justificativas para as suas exclusões estão apresentadas no apêndice AD.

4.2 Variáveis estudadas

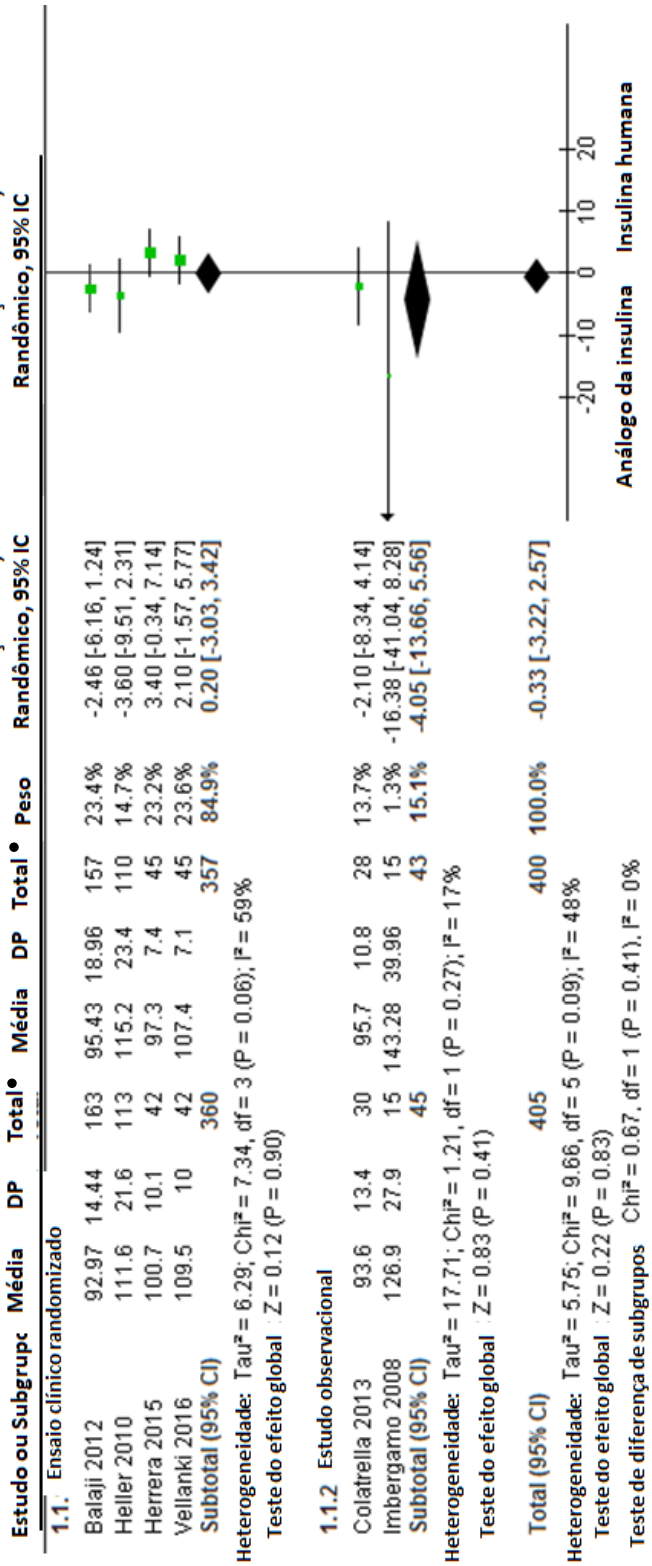
4.2.1 Variáveis primárias

4.2.1.1 Controle glicêmico materno

4.2.1.1.1 Glicemia sérica

A variável glicemia foi descrita em 14 artigos originais selecionados, entretanto apenas seis foram incluídos na metanálise por descreverem a variável da forma adequada para o estudo (1619 participantes) (BALAJI, 2012; HELLER, 2010; HERRERA, 2015; VELLANKI, 2016; COLATRELLA, 2013; IMBERGAMO, 2008). A diferença média da glicemia sérica, no modelo randômico, foi de -0,33, com intervalo de confiança de 95% igual a -3,22 a 2,57; P = 0.83 (Figura 9). Houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 48%; χ^2 = 9,66; GL = 5; P = 0.09 (Figura 9).

Figura 9 - Metanálise da variável controle glicêmico (glicemia de jejum)

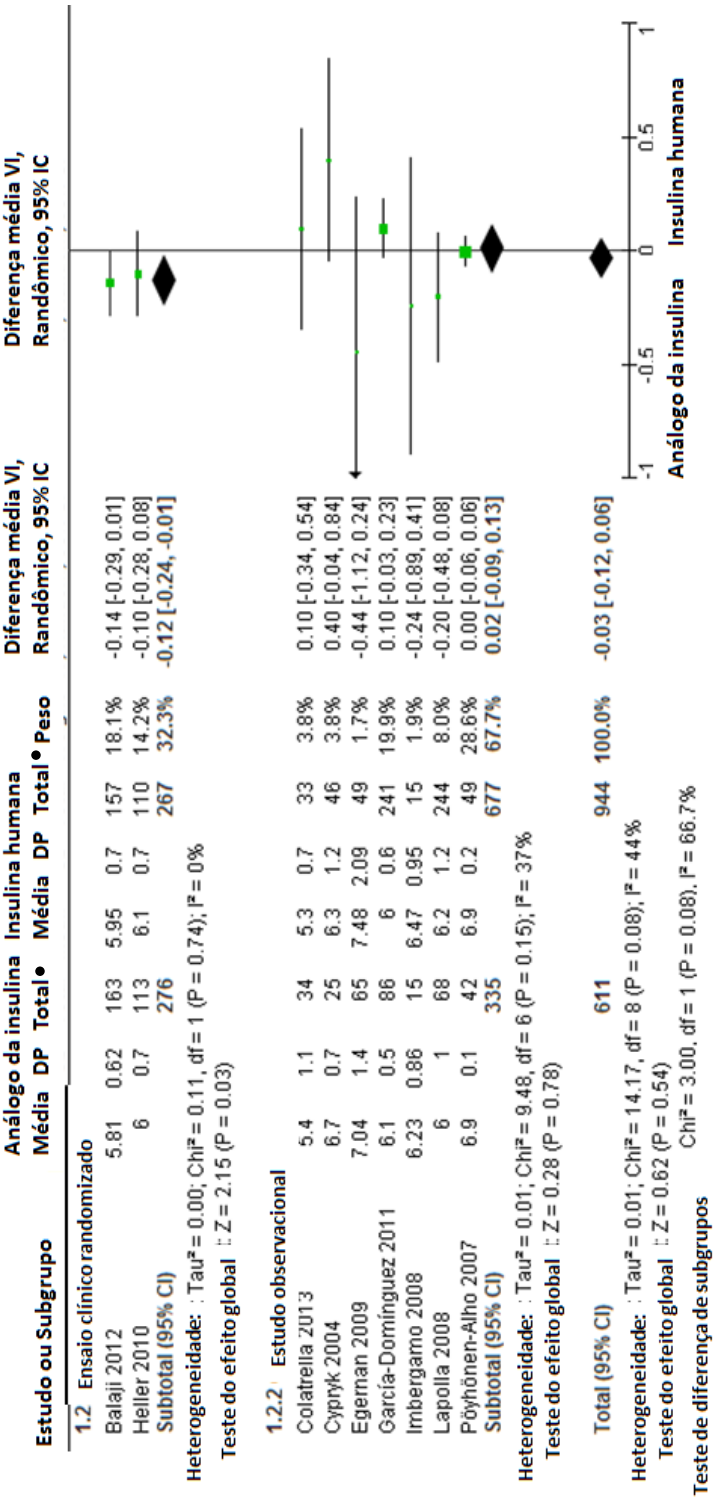


• Total de participantes
Fonte: AUTOR, 2018

4.2.1.1.2 Hemoglobina glicada

A variável hemoglobina glicada foi analisada em 26 artigos originais. Contudo, apenas nove estudos contribuíram com dados nos cálculos da metanálise por apresentar os resultados de uma forma adequada para este estudo (1555 participantes) (BALAJI, 2012; HELLER, 2010; COLATRELLA, 2013; CYPRYK, 2004; EGERMAN, 2009; GARCIA-DOMINGUEZ, 2011; IMBERGAMO, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYHÖNEN-ALH0, 2007). O resultado da metanálise desta variável, na comparação entre análogos da insulina e insulinas humanas, não demonstrou diferença estatística significativa [diferença média de -0.03 (CI95% -0.12 a 0.06; P = 0,54)]. (Figura 10). Houve heterogeneidade estatística nesta comparação: (I^2 = 44%; χ^2 = 14.17; GL = 8; p = 0.08) (Figura 10).

Figura 10 - Metanálise da variável controle glicêmico (hemoglobina glicada)

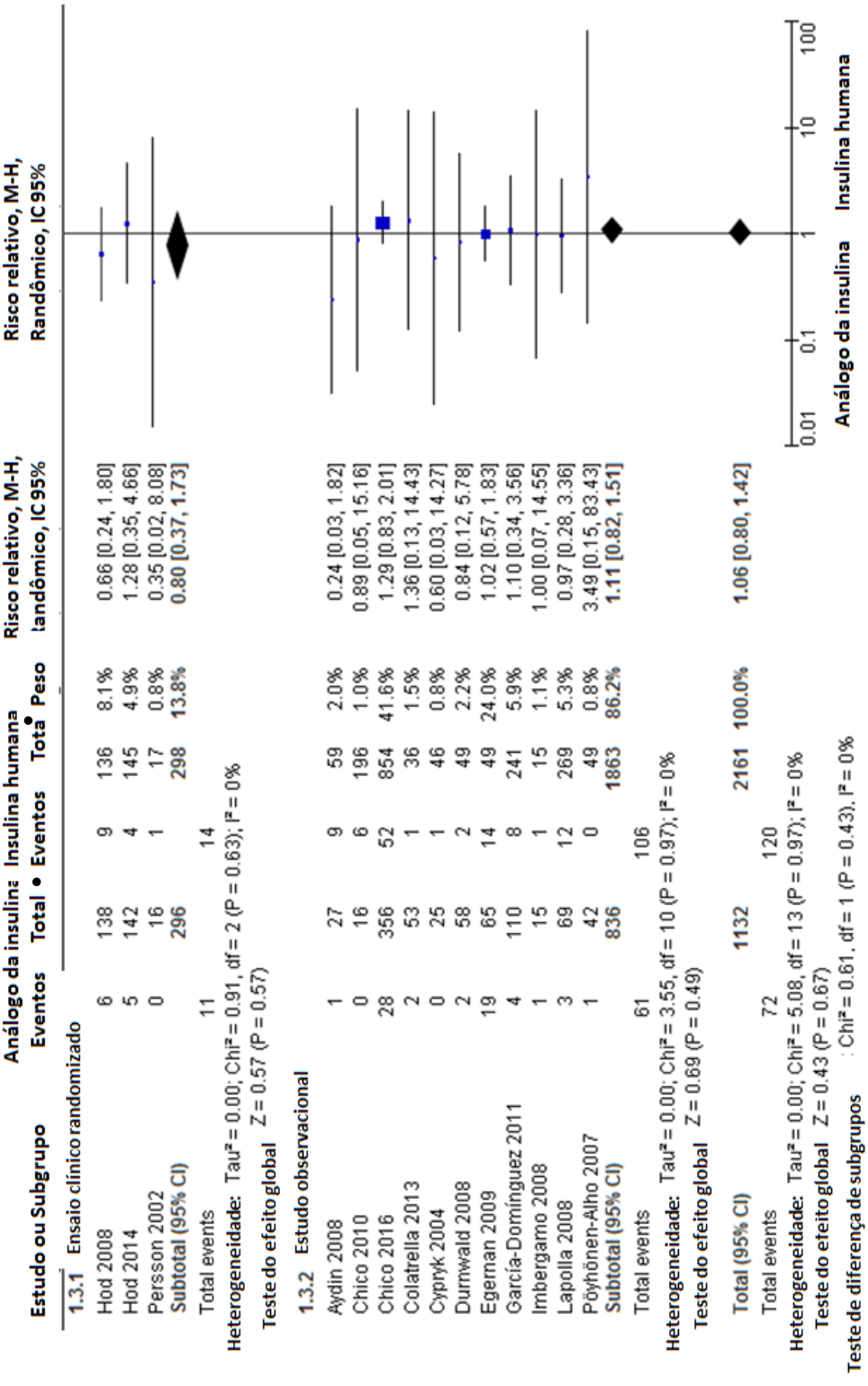


• Total de participantes
Fonte: AUTOR, 2018

4.2.1.2 Malformação congênita

A variável malformação congênita foi descrita em 19 artigos originais, entretanto 14 foram utilizados para os cálculos de metanálise (3293 participantes) (HOD, 2008; HOD, 2014; PERSSON, 2002; AYDIN, 2008; CHICO, 2010; CHICO, 2016; COLATRELLA, 2013; CYPRYK, 2004; DURNWALD, 2008; EGERMAN, 2009; GARCÍA-DOMÍNGUES, 2011; IMBERGAM0, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYHÖNEN-ALHO, 2007). A diferença média desta variável, no modelo randômico, foi de 1.06, com intervalo de confiança de 95% igual a 0.80 a 1.42; P = 0.67 (Figura 11). Não houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 0% e P = 0,97 (Figura 11).

Figura 11 - Metanálise da variável malformação congênita

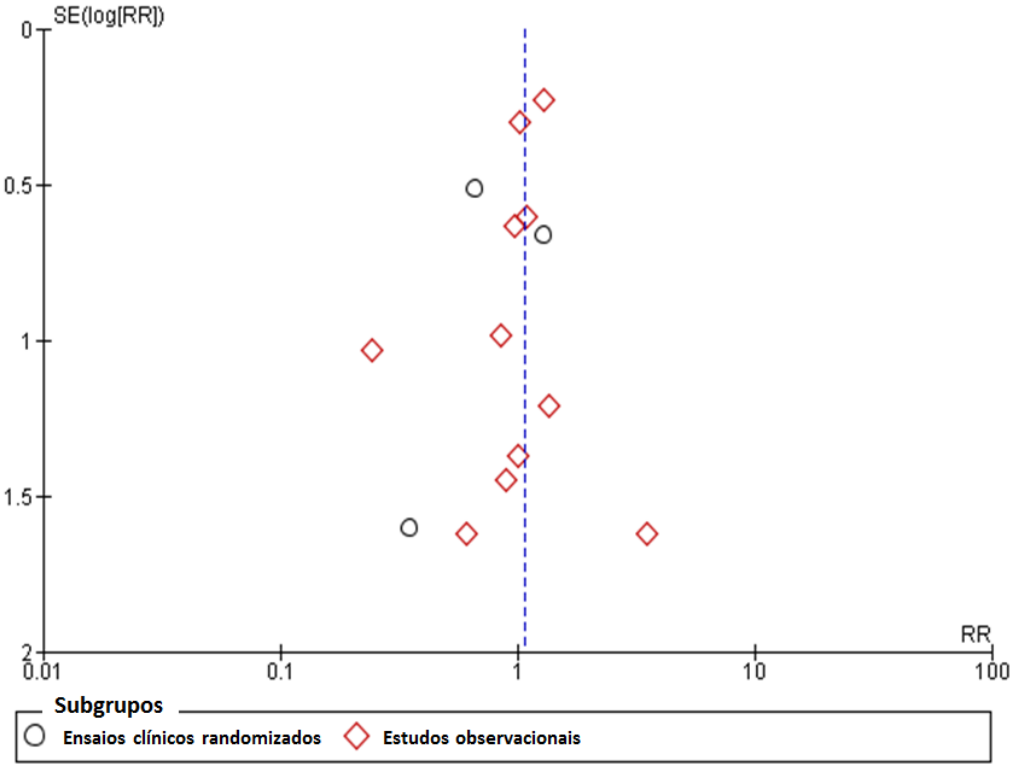


Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

Observando-se o gráfico do funil invertido, nota-se que não há viés de publicação nesta variável (Figura 12).

Figura 12 - Gráfico do funil da malformação congênita

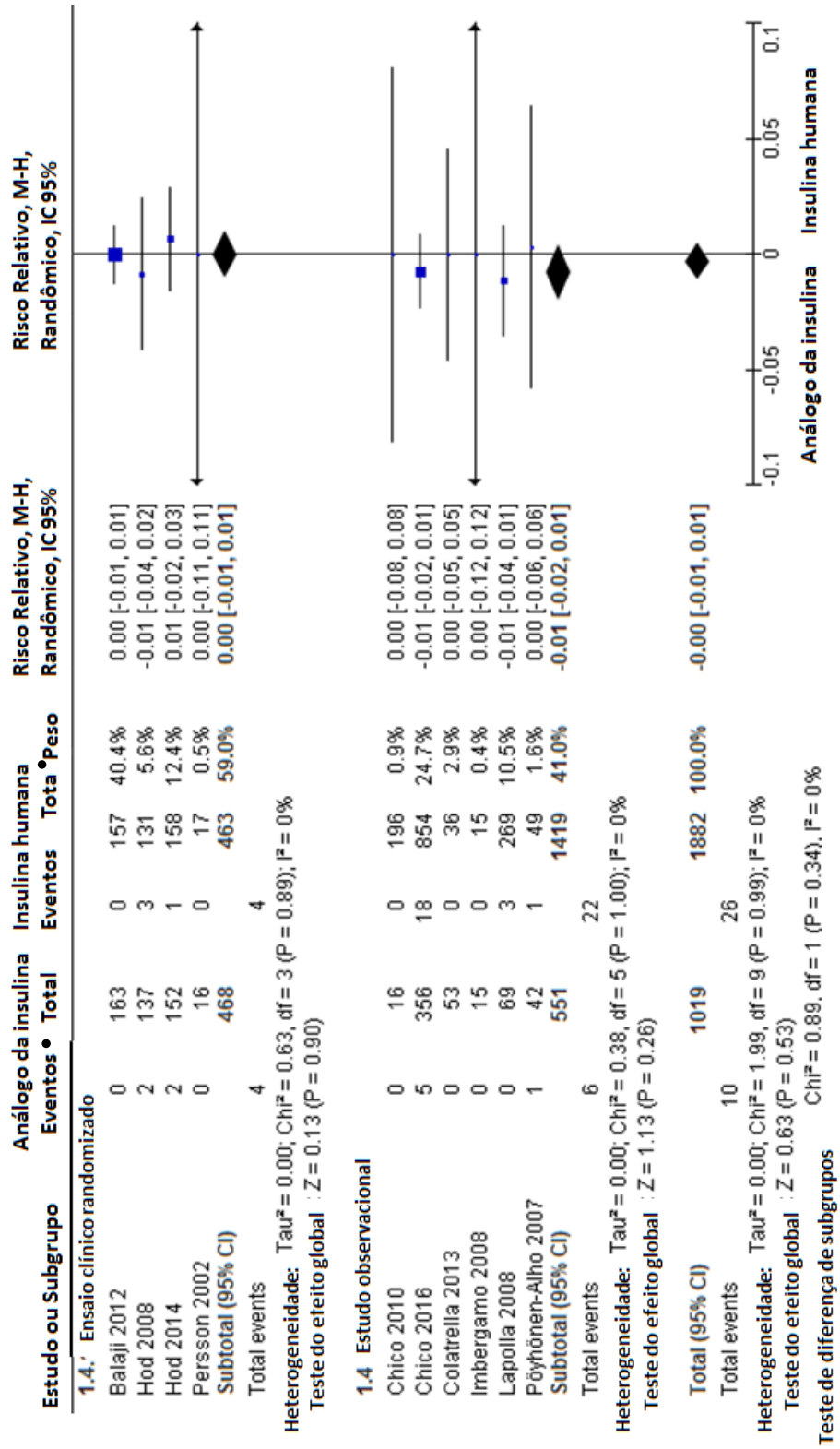


Fonte: AUTOR, 2018

4.2.1.3 Mortalidade Perinatal

A variável mortalidade perinatal foi analisada em 11 artigos originais (2901 participantes) (BALAJI, 2012; HOD, 2008; HOD, 2014; PERSSON, 2002; CHICO, 2010; CHICO, 2016; COLATRELLA, 2013; IMBERGAMO, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYÖNEN-ALHO, 2007). Apenas um artigo não fez o relato da variável conforme estabelecido neste estudo (NEGRATO, 2010). O resultado da metanálise desta variável na comparação entre análogos da insulina e insulinas humanas não demonstrou diferença estatística significativa [diferença média de -0.00 (CI95% -0.01 a 0.01; P = 0,53)]. (Figura 13). Não houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 0% e P = 0,99 (Figura 13).

Figura 13 - Metanálise da variável mortalidade perinatal

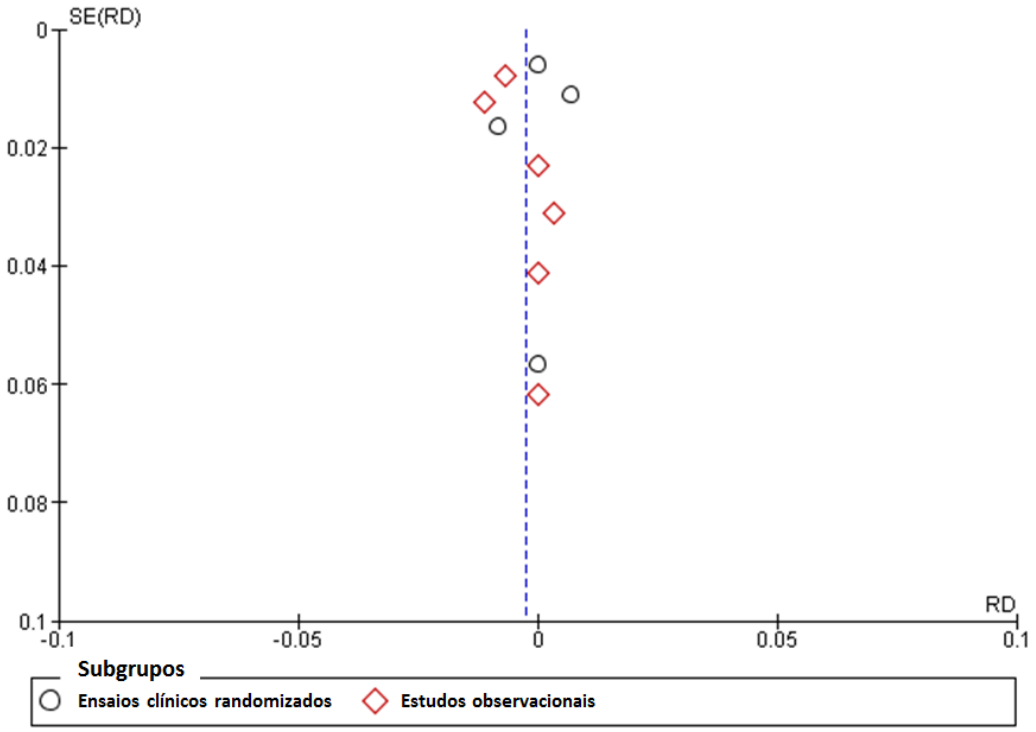


Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

A partir da análise do gráfico do funil invertido, é possível notar que não houve viés de publicação nesta variável (Figura 14).

Figura 14 - Gráfico do funil da mortalidade perinatal



Fonte: AUTOR, 2018

4.2.1.4 Morte materna

A variável morte materna não foi relatada em nenhum artigo original. Por isto, a metanálise não pode ser executada.

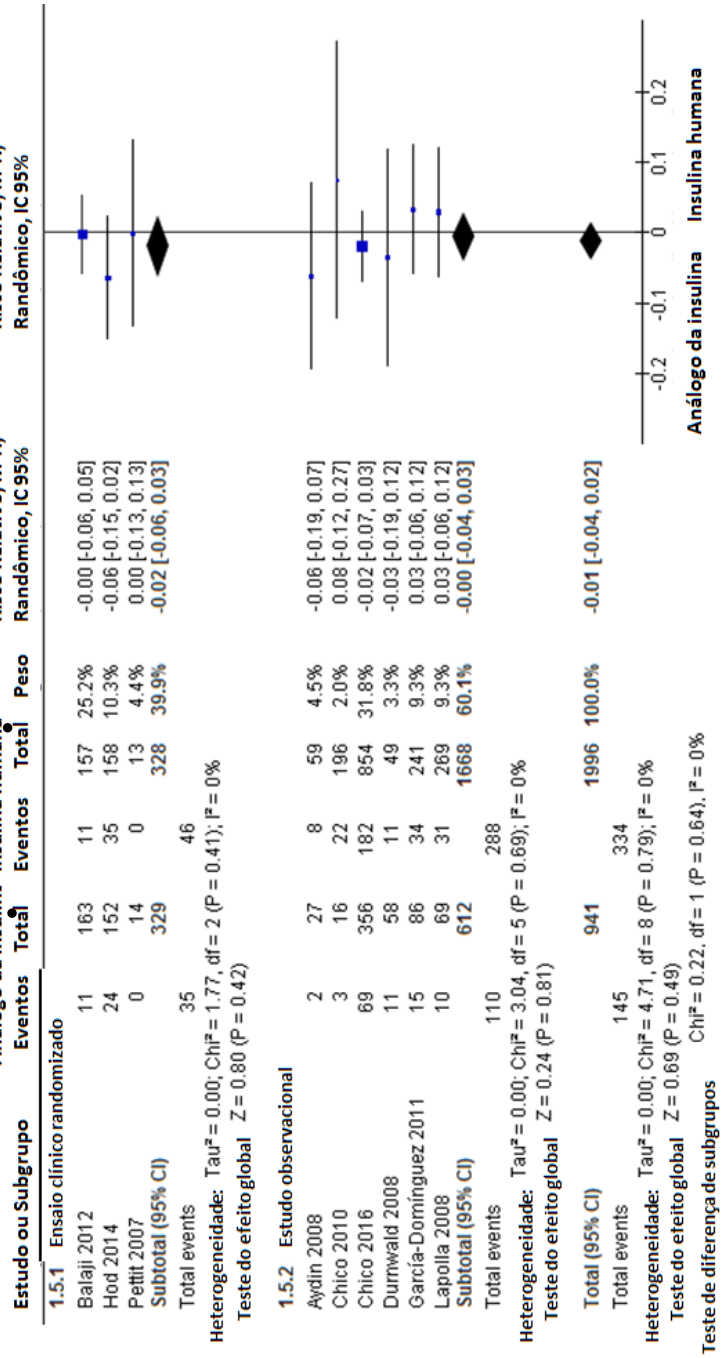
4.2.2 Variáveis secundárias

4.2.2.1 Macrossomia

A variável macrossomia foi descrita em 12 artigos originais, sendo 9 deles com dados apresentados de forma adequada para inclusão nos cálculos da metanálise (2937 participantes) (BALAJI, 2012; HOD, 2014; PETTIT, 2007; AYDIN, 2008; CHICO, 2010; CHICO, 2016; DURWALD, 2008; GARCÍA-DOMINGUEZ, 2011; LAPOLLA, 2008). A diferença média da macrossomia, no modelo randômico, foi de -

0.01, com intervalo de confiança de 95% igual a -0.04 a 0.02; P = 0.49 (Figura 15). Não houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 0% e P = 0,79 (Figura 15).

Figura 15 - Metanálise da variável macrossomia



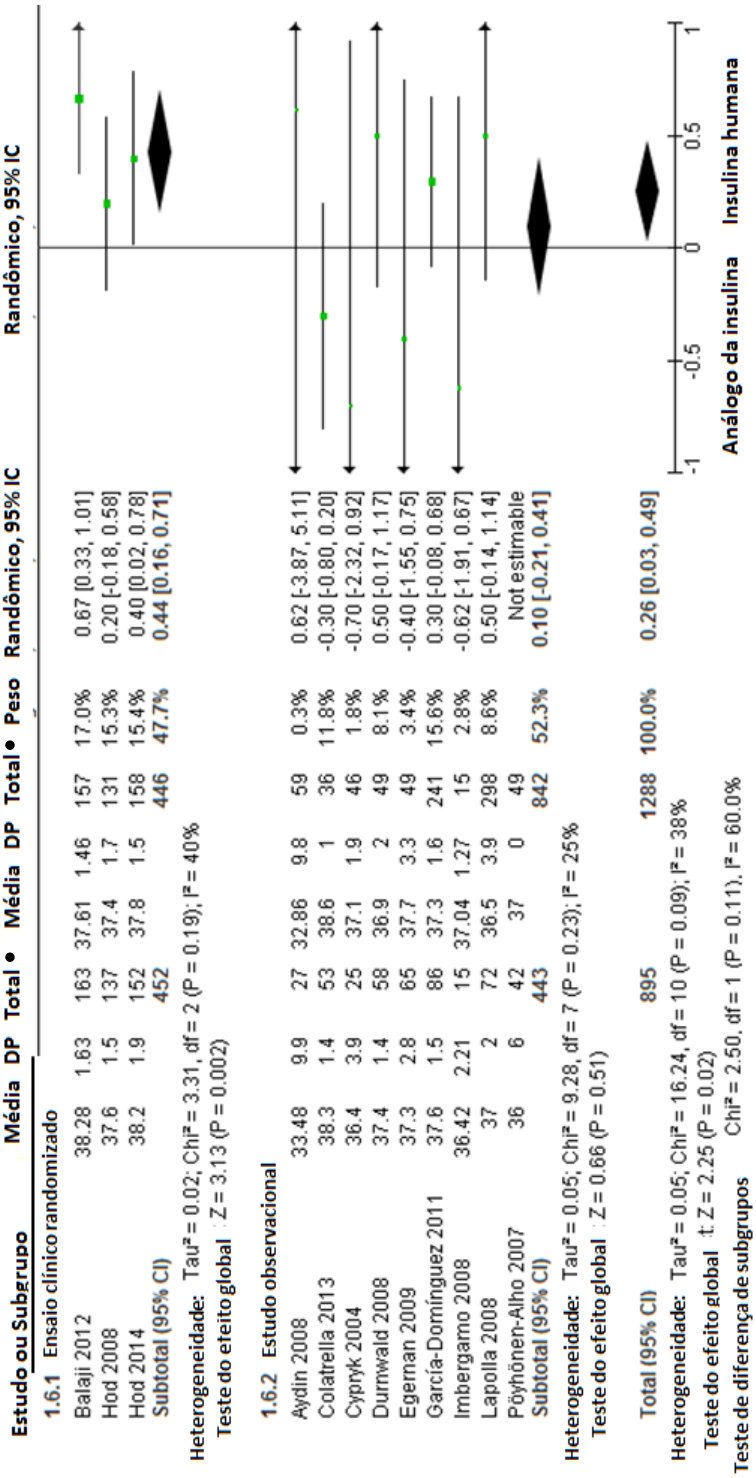
Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

4.2.2.2 Idade gestacional

A variável idade gestacional foi descrita em 22 artigos originais incluídos. Doze artigos apresentaram dados de forma adequada para serem incluídos neste estudo (2183 participantes) (BALAJI, 2012; HOD, 2008; HOD, 2014; AYDIN, 2008; COLATRELLA, 2013; CYPRYK, 2004; DURNWALD, 2008; EGERMAN, 2009; GARCÍA-DOMINGUEZ, 2011; IMBERGAMO, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYHONEN-ALHO, 2007). O resultado da metanálise desta variável na comparação entre análogos da insulina e insulinas humanas demonstrou haver diferença estatística significantiva sendo o resultado favorável ao uso da insulina humana [diferença média de -0.26 (CI95% 0.03 a 0.49; P = 0.02)]. (Figura 16). Houve heterogeneidade estatística nesta comparação: (I^2 = 38%; χ^2 = 16.24; GL = 10; p = 0.09) (Figura 16).

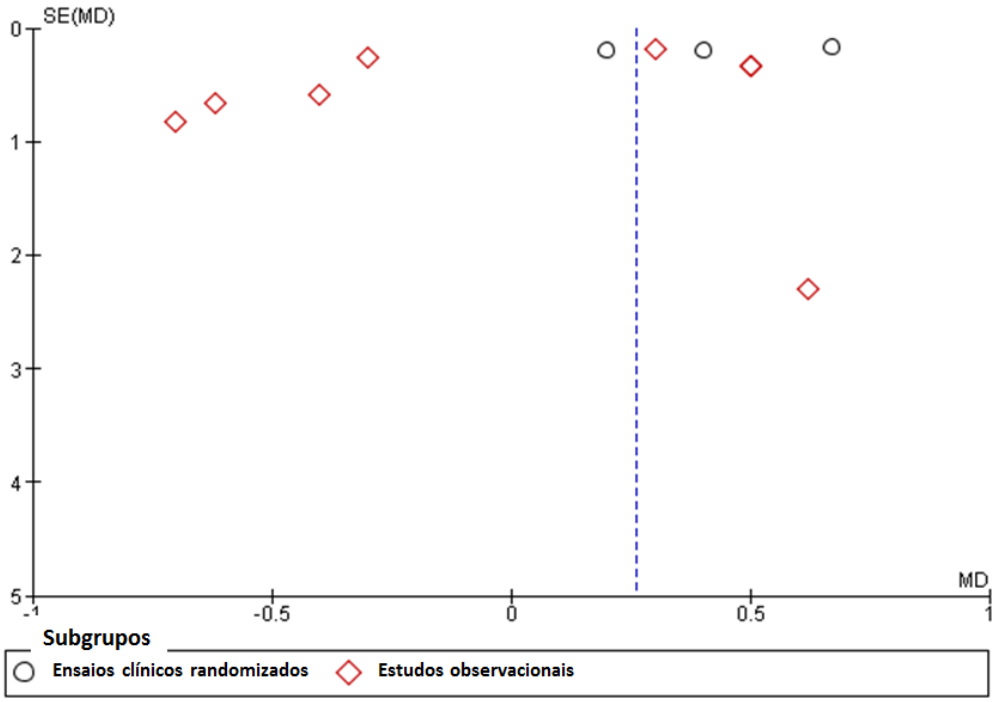
Figura 16 - Metanálise da variável idade gestacional



• Total de participantes
Fonte: AUTOR, 2018

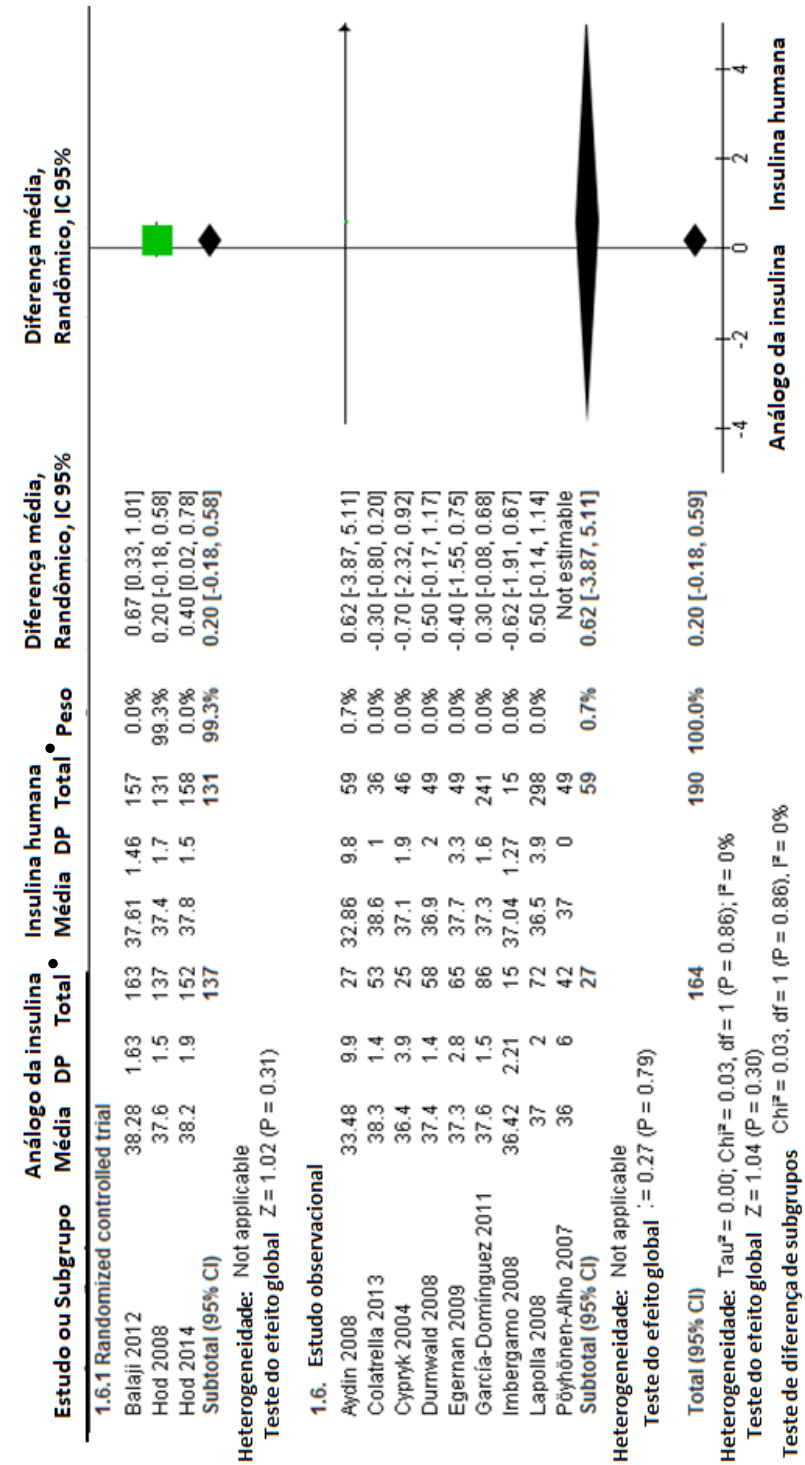
Ao se avaliar o gráfico do funil invertido, é possível notar que houve viés de publicação (Figura 17). Foram retirados os estudos suspeitos de viés (BALAJI, 2012; HOD, 2014; COLATRELLA, 2013; CYPRYK, 2004; DURNWALD, 2008; EGERMAN, 2009; GARCÍA-DOMÍNGUEZ, 2011; IMBERGAMO, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYHÖNEN-ALHO, 2007), restando apenas na análise os resultados de Hod, 2008 e Aydin, 2008. Sem os estudos suspeitos de viés, o resultado estatístico muda e mostra ausência de predominância de uma das insulinas (Figura 18).

Figura 17 - Gráfico do funil da idade gestacional



Fonte: AUTOR, 2018

Figura 18 - Metanálise da variável idade gestacional considerando os dados apenas dos estudos sem viés de publicação

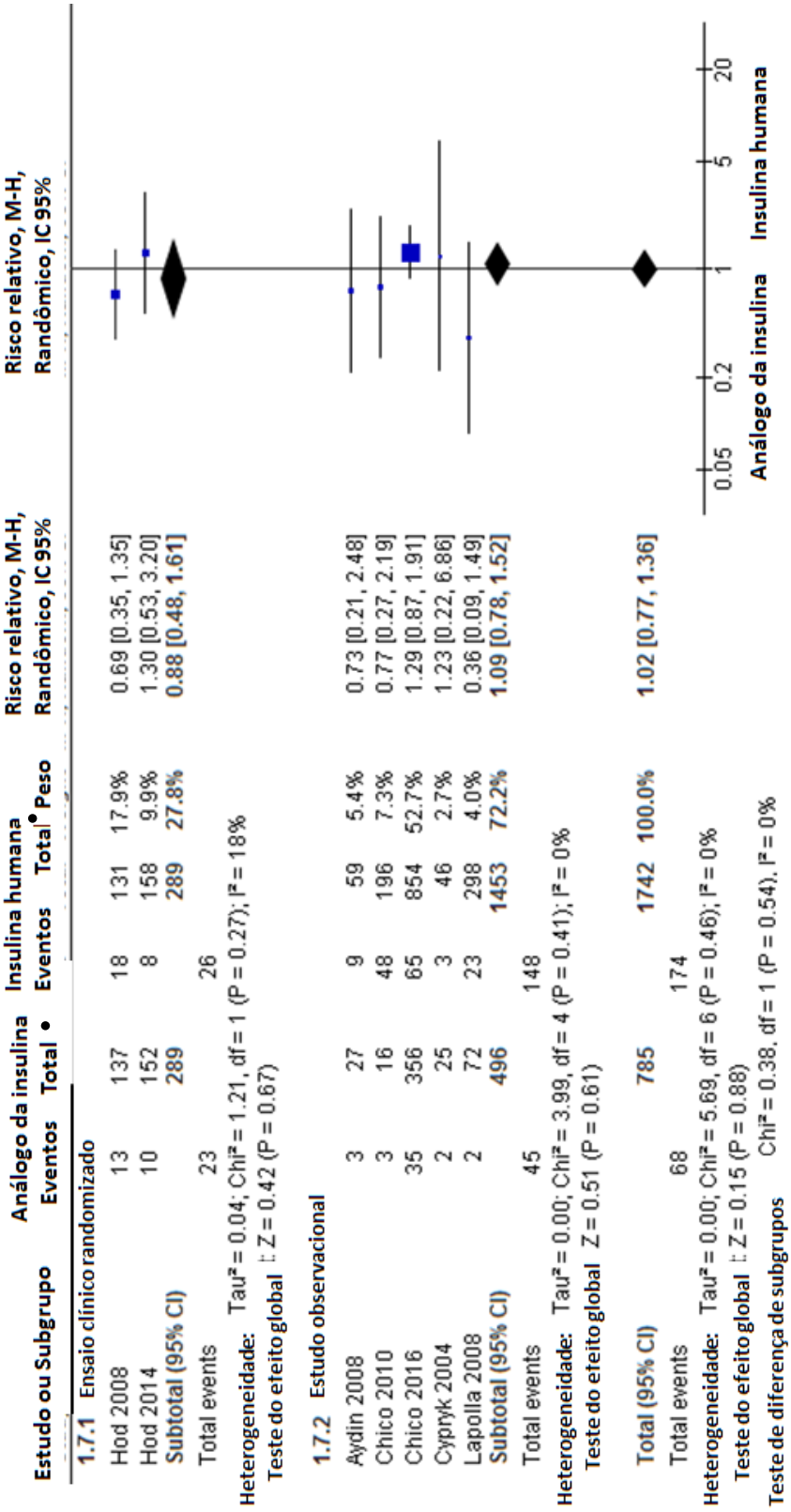


• Total de participantes
Fonte: AUTOR, 2018

4.2.2.3 Aborto

A variável aborto foi analisada em 7 artigos originais e todos foram utilizados na metanálise (2527 participantes) (AYDIN, 2008; CHICO, 2010; CHICO, 2016; CYPRYK, 2004; HOD, 2008; HOD, 2014; LAPOLLA, 2008). A diferença média desta variável, no modelo randômico, foi de 1.02, com intervalo de confiança de 95% igual a 0.77 a 1.36; P = 0.88 (Figura 19). Não houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 0% e P = 0,46 (Figura 19).

Figura 19 - Metanálise da variável aborto



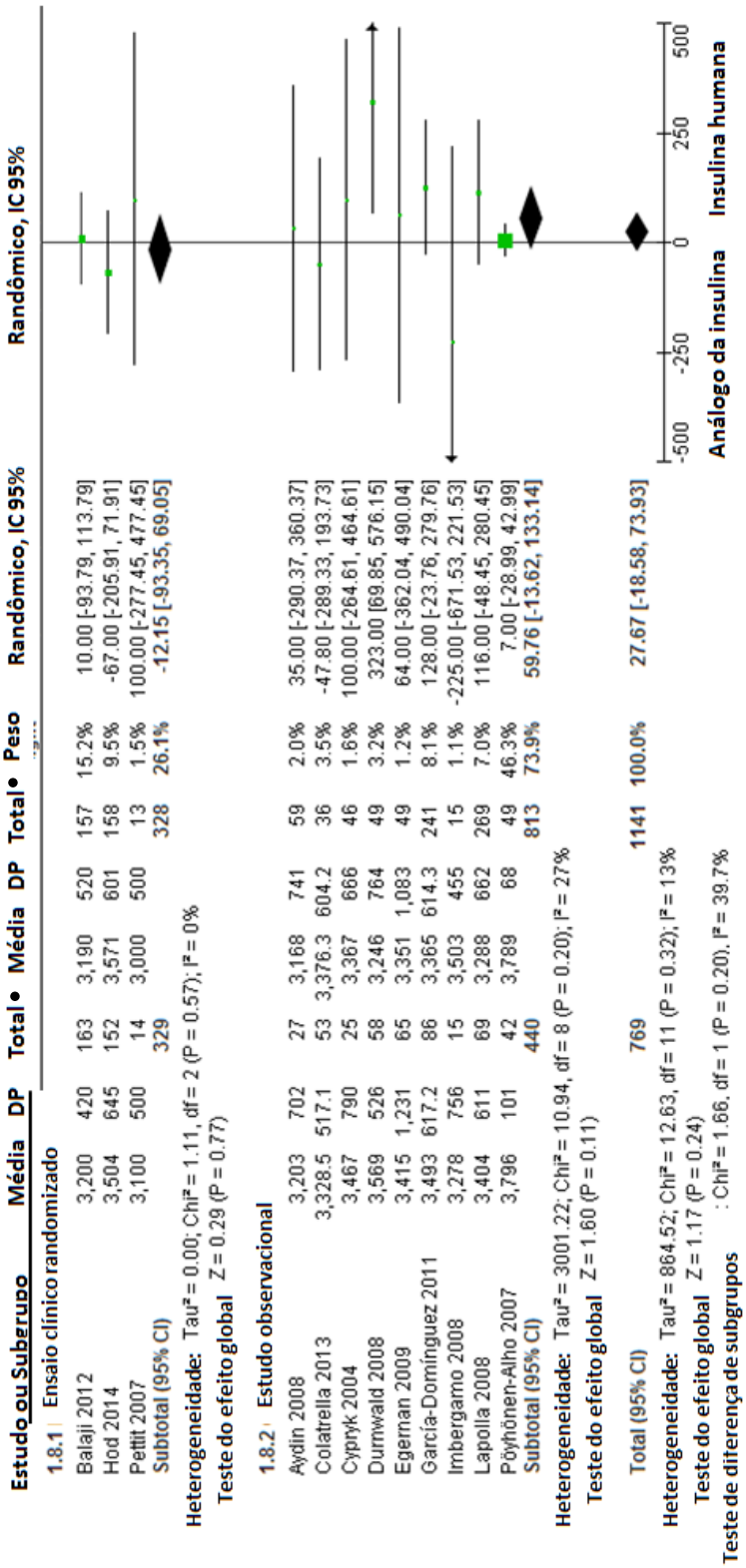
Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

4.2.2.4 Peso neonatal

A variável peso neonatal foi descrita em 23 artigos originais, entretanto 12 foram utilizados para os cálculos de metanálise pois apresentavam dados descritos de forma apropriada para esta revisão (1910 participantes) (BALAJI, 2012; HOD, 2014; PETTIT, 2007; AYDIN, 2008; COLATRELLA, 2013; CYPRYK, 2004; DURNWALD, 2008; EGERMAN, 2009; GARCÍA-DOMÍNGUEZ, 2011; IMBERGAMO, 2008; LAPOLLA, 2008; PÖYHÖNEN-ALHO, 2007). O resultado da metanálise desta variável na comparação entre análogos da insulina e insulinas humanas não demonstrou diferença estatística significativa [diferença média de 27.67 (CI95% -18.58 A 73.93; P = 0.24)]. (Figura 20). Houve heterogeneidade, porém não estatística nesta comparação: (I^2 = 13%; χ^2 = 12.63; GL = 11; p = 0.32) (Figura 20).

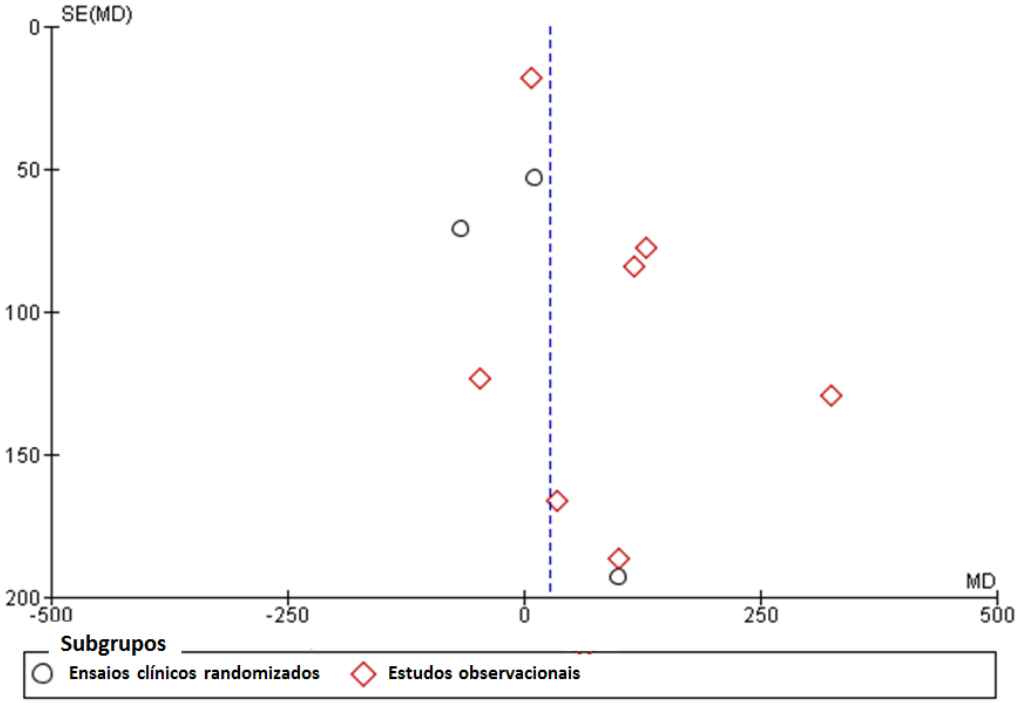
Figura 20 - Metanálise da variável peso neonatal



• Total de participantes
Fonte: AUTOR, 2018

Ao se analisar o gráfico do funil invertido, nota-se que há viés de publicação devido à inclusão dos resultados de Durnwald 2008 (Figura 21). Retirando-se os dados deste estudo, o resultado estatístico não se modifica.

Figura 21 - Gráfico do funil do peso neonatal

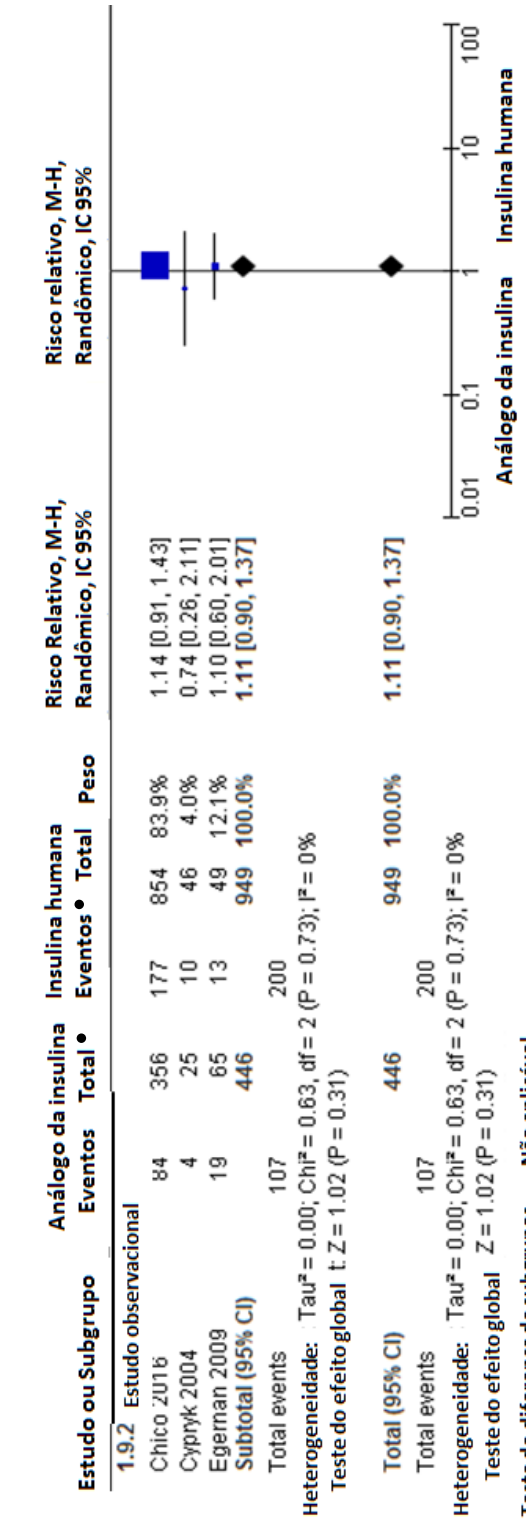


Fonte: AUTOR, 2018

4.2.2.5 Hipoglicemia neonatal

A variável hipoglicemia neonatal foi descrita em 20 artigos originais. Contudo, só foram utilizados dados de 3 estudos observacionais, uma vez que houve divergência de conceito ou da descrição da variável (307 participantes) (CHICO, 2010; CYPRYK, 2004; EGERMAN, 2009). A diferença média da variável hipoglicemia neonatal, no modelo randômico, foi de -1.11, com intervalo de confiança de 95% igual a 0.90 a 1.37; P = 0.31. (Figura 22). Não houve heterogeneidade estatística nessa comparação: I^2 = 0% e P = 0,73 (Figura 22).

Figura 22 - Metanálise da variável hipoglicemia neonatal



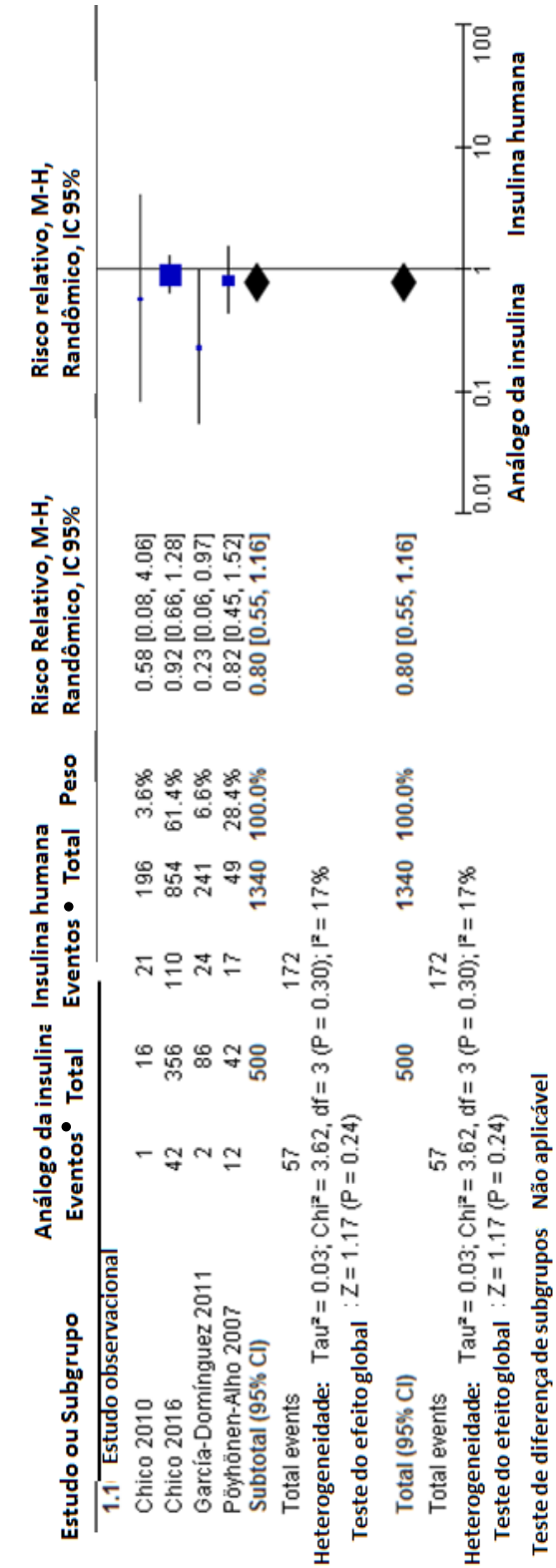
Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

4.2.2.6 Hipoglicemia materna

A variável hipoglicemia materna foi relatada em 20 artigos originais. Só foi possível utilizar dados de 4 estudos observacionais no cálculo da metanálise (CHICO, 2010; CHICO, 2016; GARCÍA-DOMINGUEZ, 2011; PÖYHÖNEN-ALHO, 2007), devido à heterogeneidade clínica existente nos demais artigos. A diferença média da variável hipoglicemia materna, no modelo randômico, foi de 0.80, com intervalo de confiança de 95% igual a 0.55 a 1.16; P = 0.24. (Figura 23). Houve heterogeneidade, porém não estatística nessa comparação: I^2 = 17% e P = 0.30 (Figura 23).

Figura 23 - Metanálise da variável hipoglicemia materna



Fonte: AUTOR, 2018

• Total de eventos

4.3 Análise de sensibilidade e da homogeneidade dos artigos incluídos

Foi planejada a análise da sensibilidade considerando o risco de viés dos artigos. Entretanto, esta análise não foi executada porque todos os artigos originais incluídos foram classificados como moderado a alto risco de viés (Figuras 5 a 8).

A análise da sensibilidade dos estudos observacionais através da ferramenta NOS não atingiu o critério adotado de 8 a 9 estrelas. A pontuação máxima alcançada foi de 6 estrelas. Portanto, os resultados destes estudos não puderam ser analisados (Figuras 7 e 8).

Nenhum ECR foi classificado como baixo risco de viés. Por não se enquadrarem no critério previamente estabelecido, a análise da sensibilidade também não foi realizada (Figura 5-6). A principal falha dos estudos selecionados foi relacionada ao mascaramento, uma vez que todos eles foram ensaios abertos. Houve também o viés estatístico, principalmente devido à ausência, na maioria dos casos, do cálculo do tamanho da amostra.

Houve heterogeneidade estatística nas variáveis controle glicêmico materno (glicemia de jejum e hemoglobina glicada) e idade gestacional; e não estatística nas variáveis peso neonatal e episódios hipoglicêmicos materno.

5. DISCUSSÃO

5.1 Pergunta de pesquisa

A insulina é o medicamento de escolha para o tratamento de hiperglicemia na gestação, uma vez que não atravessa a barreira placentária em uma quantidade significativa (ADA, 2018).

A utilização dos análogos da insulina para o tratamento de gestantes com diabetes ainda é motivo de muita discussão e o seu uso ainda não está totalmente difundido na prática clínica, apesar de já haver demonstrações do seu perfil de segurança. Assim, ainda há preferência pelo uso das insulinas humanas no período gestacional (TOLEDANO; HADAR; HOD, 2016, LAMBERT, 2013; DIRETRIZ SBD 2017).

É fundamental que, desde a elaboração de um projeto de pesquisa, seja estabelecida uma pergunta de pesquisa norteadora do trabalho e que a mesma seja revelada ao leitor. Entretanto, muitas vezes acontece a omissão deste item obrigatório, constituindo-se assim um viés da pesquisa. Na amostra selecionada, observamos que apenas dois artigos originais apresentaram a pergunta da pesquisa em suas publicações.

5.2 Limitação do processo de revisão

A maior limitação desta pesquisa foi ter identificado estudos que poderiam responder à pergunta desta pesquisa, mas que foram classificados como moderado a alto risco de viés. Dos estudos disponíveis na literatura até o momento da pesquisa, nenhum foi considerado de baixo risco de viés. Os estudos com alto risco de viés tendem a apresentar resultados positivos, que podem levar os revisores a conclusões inadequadas (HIGGINS; GREEN, 2011).

A maioria dos artigos originais selecionados foi observacional (18 estudos). Esses estudos já trazem diferenças entre si, o que resulta em heterogeneidade nas suas análises. A presença de heterogeneidade limita a utilização dos resultados na prática clínica. A fim de minimizar essa limitação e explorar as potenciais fontes de heterogeneidade existente nos estudos, foi planejada a realização da meta-regressão.

Não foram incluídos na metanálise todos os artigos originais selecionados, por alguns motivos, dentre eles: a separação dos participantes para análise em dois

grupos: portadores de diabetes prévio e diabetes gestacional (BHATTACHARYYA, 2001; DALFRA, 2015; NEGRATO, 2010; PRICE, 2007); a divergência de conceito das variáveis hipoglicemia neonatal e materna; além das diferentes formas de apresentação dos resultados ou ausência de dados brutos presentes no texto.

5.3 Variáveis analisadas

5.3.1 Variáveis primárias

5.3.1.1 Controle glicêmico materno

Já é sabido que o nível sérico elevado de glicemia é o responsável pelas diversas complicações que podem acometer mãe e feto. Por isto, é de suma importância alcançar os níveis de glicemia dentro das metas pré-estabelecidas. (EASD, 2012; UKPDS, 1998).

Para a avaliação do controle do diabetes, tanto durante, quanto fora do período gestacional, utiliza-se as dosagens da glicemia sérica em jejum e da hemoglobina glicada, sendo esta última considerada um bom marcador de avaliação do controle glicêmico a longo prazo, e portanto, um parâmetro preditor de complicações crônicas (UKPDS, 1998). Tornam-se cada vez mais estritas as metas glicêmicas durante a gestação: a HbA1c variando entre 6-6,5%, sendo ideal 6%. Em casos de hipoglicemias frequentes e severas, permite-se níveis até 7%. E para glicemia sérica de jejum o alvo é 95. (WHO, 2013; ADA 2018). Mulheres identificadas com controle glicêmico precário devem ter uma atenção especial da equipe de saúde, a fim de evitar as complicações materno-fetais.

Em relação ao nível sérico de glicose e à hemoglobina glicada, a avaliação do resultado final da metanálise mostra que o uso de análogos da insulina não proporcionou um controle glicêmico melhor comparado às insulinas humanas. Por sua vez, analisando-se apenas os ECR da variável hemoglobina glicada, percebe-se que o resultado foi favorável ao uso dos análogos da insulina. Entretanto, os ECR foram classificados como moderado a alto risco de viés. Assim, não há diferença em relação ao uso de análogos da insulina ou insulinas humanas no controle glicêmico materno. Nos estudos que participaram da metanálise, não houve viés de publicação que comprometesse o resultado estatístico.

5.3.1.2 Malformação congênita

A hiperglicemia na gestação pode interferir no organogênese do feto, resultando em anomalias congênitas (PERSON 2009, JAMES 2010). Ainda é incerto se o uso dos análogos da insulina na gestação poderia aumentar o risco de malformação congênita. Uma coorte retrospectiva populacional não mostrou aumento de anomalias congênitas em mulheres com diabetes prévio que foram expostas aos análogos da insulina no primeiro trimestre da gestação, tendo inclusive uma redução significativa de defeitos cardíacos congênitos (WANG, 2018).

A análise desta variável nesta revisão sistemática mostrou que não há prejuízo maior na formação do feto ao se usar análogos da insulina ou insulina humana. Isto provavelmente se deve ao fato de haver uma passagem transplacentária insignificante de insulina, não havendo, portanto, prejuízo direto sobre o feto (ADA, 2018).

5.3.1.3 Mortalidade Perinatal

A mortalidade do feto após a 22ª semana de idade gestacional ou do recém-nascido é uma das possíveis complicações da ocorrência do diabetes na gestação, podendo acometer de 2,8 a 6,2% dos recém-nascidos. Dados de estudos prévios mostraram uma taxa de mortalidade perinatal e natimortos em gestantes portadoras de DM1 maior comparado à população geral (HANSSON, 1993; MONTENEGRO, 2001; PERSON 2009). A hiperinsulinemia fetal persistente resulta em aumento das taxas metabólicas e do consumo de oxigênio e, por conseguinte, maior risco de hipoxemia fetal e mortalidade (KICKLIGHTER, 2004). O avanço da medicina nas técnicas de avaliação do bem-estar fetal possibilitou identificar os bebês em risco, permitindo um cuidado mais intensivo, e reduzindo assim, o risco mortalidade fetal.

A análise desta variável mostrou que não há diferença quanto ao uso de análogos da insulina ou insulinas humanas em relação à morte perinatal. Como a passagem das insulinas pela placenta não é considerável, o tratamento das gestantes com análogos da insulina não foi responsável pelo aumento das taxas de mortalidade perinatal. Não houve heterogeneidade nesta análise.

5.3.1.4 Morte materna

Uma das possíveis complicações fatais do diabetes mal controlado durante a gestação é a morte materna. No passado, já foram descritas taxas de mortalidade

materna de até 50% (HEALY, 1995). Estimativas brasileiras revelaram que o DMG foi responsável por até 37% das mortes maternas (LAURENTI, 2006). A introdução da insulinoterapia no tratamento da hiperglicemia gestacional mudou a história das gestantes com diabetes.

Os estudos incluídos não analisaram esta variável. Por isto, nenhuma análise estatística foi feita conforme planejado. A metanálise só pode ser executada quando existem pelo menos dois estudos incluídos (HIGGINS; GREEN, 2011). Não é possível, portanto, saber se o evento não aconteceu nos grupos estudados ou se não foi uma variável de interesse das pesquisas. Uma provável explicação poderia ser também uma redução da ocorrência deste evento devido a um melhor controle metabólico nos últimos anos, a partir de um seguimento pré-natal mais rigoroso. Contudo, a resposta à pergunta desta pesquisa não pôde ser confirmada por meio da análise desta variável.

5.3.2 Variáveis secundárias

5.3.2.1 Macrossomia

A hiperglicemia persistente pode levar em crescimento excessivo fetal, ultrapassando 4 quilos. Portanto, a macrossomia é uma complicação frequentemente relatada nas grávidas com diabetes, potencialmente danosa tanto para mãe quanto para o feto. A hiperglicemia é considerada um fator de risco modificável para macrossomia (NAKABUYE, 2017). A detecção de um bebê macrossômico exige da equipe de saúde uma maior atenção no pré-natal e na programação do parto, devido às consequências maléficas possíveis, tais como: trauma no parto, hipóxia fetal, e até morte neonatal, lacerações perineais, atonia uterina e hemorragia grave (WEISSMANN-BRENNER ET AL., 2014).

Nesta revisão sistemática, não houve diferença em relação ao uso de análogos da insulina ou insulinas humanas no que diz respeito a esta variável. O tipo de insulina utilizada no tratamento parece não interferi no risco de macrossomia fetal, reiterando assim que o mais importante é evitar a hiperglicemia no período gestacional. Não existiu heterogeneidade nesta análise. Vale ressaltar que além da hiperglicemia na gestação, a genética, a idade materna, o elevado IMC materno e o

ganho excessivo de peso na gestação também já foram associados a um maior risco de macrossomia (HAPO 2010).

5.3.2.2 Idade gestacional

Em dois grandes estudos populacionais, os bebês de mães diabéticas nasceram com uma idade gestacional significativamente menor comparado aos bebês controle. Isto foi parcialmente justificado pela política de indução precoce de parto e talvez também pelo insatisfatório controle metabólico (HANSSON, 1993; PERSSON 2009).

O resultado desta metanálise mostrou ser favorável ao uso de insulinas humanas. Houve heterogeneidade estatisticamente significante, tanto nos estudos observacionais como nos ECRs. Para identificar a causa da heterogeneidade, foi feita a análise individual dos estudos. Entre os ECRs, a principal causa foi devido ao Balaj 2012. Dentre os observacionais, o artigo do Colatrella 2013 foi o responsável pela heterogeneidade. Não foi feita meta-regressão porque a heterogeneidade foi menor que 50%.

O resultado desta variável é estatístico, mostrando um tempo de nascimento do bebê menor com a insulina humana. Entretanto, na prática clínica, essa diferença de dias não compromete o bem-estar fetal, uma vez que o parto acima de 37 semanas é considerado a termo.

5.3.2.3 Aborto

Mulheres portadoras de diabetes durante a gestação estão mais propensas à perda fetal antes da 22ª semana de idade gestacional (EVERS, 2004; JENSEN, 2004; KITZMILLER, 1996). As gestantes com diagnóstico prévio de diabetes, que engravidam sem ter um controle glicêmico prévio adequado, estão mais suceptiveis a sofrer um aborto, uma vez que a hiperglicemia sustendada interfere no processo de fertilização e implantação do embrião (RAY et al., 2001; FETITA et al., 2006). Dados da literatura mostraram que o óbito fetal pode ocorrer em até 14,2% no DM1 e 10,3% no DM2 (MONTENEGRO, 2001).

Os resultados da metanálise desta variável não mostrou diferença em relação ao uso de análogos da insulina ou insulinas humana. Portanto, o uso dos análogos da insulina não aumentou o risco de abortamento, estando provavelmente esse

desfecho fatal relacionado prioritariamente ao descontrole glicêmico materno, e não ao tipo de insulina administrada. Não houve viés de publicação nesta análise.

5.3.2.4 Peso neonatal

Em gestações diabéticas, o controle glicêmico adequado permite um crescimento fetal satisfatório. Já foi demonstrado que um controle glicêmico excessivo foi relacionado ao aumento de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, enquanto que a aceitação de níveis mais flexíveis de glicemia resultou em recém-nascidos grandes para idade gestacional. Ambas as situações estão relacionadas a complicações fetais (LEGUIZAMÓN, 2003).

Em um estudo prospectivo, a média de peso ao nascer foi semelhante entre os bebês de mães diabéticas e os controles (HANSSON, 1993). Entretanto, em um estudo sueco entre 1991 e 2003, o peso ao nascer foi maior em lactantes de mães diabéticas (PERSSON 2009). Os bebês com maior peso ao nascer têm maior risco de morte (HENRIKSEN, 2008).

A análise desta variável não mostrou existir diferença entre o uso de análogos da insulina ou insulina humana sobre o peso fetal. Isso mostra que, independente do tipo de insulina usada, o importante é atingir as metas glicêmicas, a fim de se evitar os extremos de glicemia, os quais podem prejudicar o crescimento fetal. Houve heterogeneidade nesta análise, mas não estatisticamente significante. Por isto, não foi feita a meta-regressão. Houve viés de publicação nesta análise, entretanto, a metanálise não mudou o resultado em relação ao uso das insulinas, mesmo retirando-se o artigo responsável pelo viés de publicação.

5.3.2.5 Hipoglicemia neonatal

O excesso de glicose que atravessa a barreira placentária resulta em um ambiente intrauterino hiperglicêmico. Consequentemente, ocorre uma hiperplasia das células pancreáticas fetal, resultando em um aumento na secreção de insulina pelo feto. No pós-parto, o hipersinsulinismo fetal persiste independente do fim da transferência de glicose materna. Isso, portanto, aumenta o risco de hipoglicemia neonatal, que pode levar a lesões neurológicas graves e morte (Dennedy, 2010).

A hipoglicemia neonatal configura-se entre uma das complicações mais comuns em filhos de mães diabéticas, podendo ocorrer em 10 a 50% destas

gestações. Estudo que avaliou o uso de análogos da insulina na gestação mostrou uma incidência elevada de bebês com hipoglicemia ao nascer (GALLEN 2008).

A metanálise foi realizada com dados de apenas 3 estudos observacionais (CHICO, 2016; CYPRYK, 2004; EGERMAN, 2009). A exclusão dos outros artigos da metanálise se deveu ao fato de haver divergência em relação à definição da variável entre os estudos. Com os dados analisados, não houve diferença quanto ao uso de análogos de insulina ou insulinas humanas. Uma provável explicação seria a importância em manter a normoglicemia nas gestantes, independe do tipo de insulina a ser utilizada, com intuito de evitar a secreção excessiva de insulina fetal secundária à hiperglicemia materna. Também não houve viés de publicação nesta análise. Entretanto, a pequena quantidade de estudos analisada pode ter influenciado no resultado encontrado.

5.3.2.6 Hipoglicemia materna

Diante dos diversos estudos selecionados para esta variável, só permaneceram 4 estudos observacionais na metanálise (CHICO, 2010; CHICO, 2016; GARCÍA-DOMINGUEZ, 2011; PÖYHÖNEN-ALHO, 2007), pois não houve uma definição uniforme entre eles em relação ao conceito da variável.

Os análogos da insulina são considerados tão efetivos quanto às insulinas humanas no tratamento do diabetes, porém com menor risco de causar hipoglicemia. Isso seria explicado pela ausência (ou redução) de pico de ação desses análogos devido ao seu perfil mais estável e com menor variabilidade glicêmica (EASD 2018; MONAMI 2009).

Entretanto, nesta revisão sistemática, o uso de análogos de insulina não mostrou causar menos hipoglicemia materna, comparado às insulinas humanas, corroborando com os achados de Siebenhofer 2006. Houve heterogeneidade na análise, mas não estatística. A meta-regressão não foi feita porque restaram menos de 10 estudos no cálculo estatístico e o I^2 foi menor que 50%.

5.4 Análise do funil invertido

O gráfico do funil invertido é usado para avaliar o viés de publicação, associado ao tamanho da amostra. Estudos pequenos ficam dispersos na base do gráfico, enquanto aqueles com amostra muito grande distribuem-se na parte mais

superior. Quando a inspeção visual o funil invertido encontra-se simétrico, é indicativo da ausência de viés de publicação (SOUSA, 2008; SMITH, 1998).

Nesta revisão sistemática, encontramos viés de publicação nas variáveis idade gestacional e peso neonatal. Foram então identificados os estudos suspeitos. Após a retirada dos responsáveis pelo viés de publicação na variável peso neonatal, o resultado estatístico não se modificou. Em relação à variável idade gestacional, a análise com todos os artigos foi favorável à insulina humana. Com a retirada dos estudos suspeitos de viés, houve mudança do resultado estatístico, sem predominância de um tipo insulina. Contudo, isso não interfere na prática clínica porque todos os bebês nasceram a termo.

5.5 Análise da sensibilidade e da homogeneidade

Os autores das revisões sistemáticas devem identificar os prováveis pontos de controvérsia que podem alterar os resultados e os examinar em análises de sensibilidade (HIGGINS; GREEN, 2011). Essa atitude permite a investigação do efeito de decisão, pertinente a forma como a revisão é conduzida. Se os resultados não apresentarem diferença após a análise de sensibilidade, há forte evidência na consistência desses, porém se houver alteração nos resultados a eficácia do tratamento proposto pode ser questionada, sendo necessária uma maior investigação (HIGGINS; GREEN, 2011). A análise de sensibilidade planejada não foi executada porque os artigos selecionados foram considerados de moderado a alto risco de viés.

A heterogeneidade é conhecida como qualquer tipo de variabilidade entre os artigos originais incluídos em uma revisão sistemática (HIGGINS; THOMPSON, 2002). A heterogeneidade ocorreu na análise das variáveis controle glicêmico, idade gestacional, peso fetal e hipoglicemia materna. Através do método de retiradas e inclusões sucessivas, foram identificadas as prováveis causas da presença de viés na execução desta revisão sistemática, nos casos de heterogeneidade significante estatisticamente. Consideramos heterogeneidade alta quando maior que 50%, uma vez que nesta revisão sistemática há estudos observacionais e por isto, alguma heterogeneidade já era esperada. As diferenças encontradas entre os estudos podem ser exploradas pelo método da meta-regressão, que nesta revisão sistemática foi planejada para ser executada quando a análise fosse com mais de 10 estudos e o I^2 fosse maior que 50%.

Houve heterogeneidade estatística na variável controle glicêmico (glicemia de jejum e hemoglobina glicada). Contudo, não foi possível identificar o estudo distoante responsável pela heterogeneidade. A meta-regressão não foi realizada, pois foram analisados dados de menos de 10 estudos e o I^2 foi menor que 50%.

Foi detectada também heterogeneidade estatística na variável idade gestacional. Foram identificados como responsáveis pela heterogeneidade os estudos de Balaj 2012 e Colatrella 2013. Da mesma forma, não foi executada a meta-regressão porque I^2 foi menor que 50%.

Por fim, na análise das variáveis peso neonatal e hipoglicemia materna, foi observada heterogeneidade estatisticamente não significante (P>0,1). Por isto, não foi necessário buscar as causas destas heterogeneidades.

5.6 Implicação para a prática clínica

As insulinas humanas já têm seu papel bem estabelecido no tratamento do diabetes no período gestacional. Entretanto, ainda existem questionamentos quanto ao uso dos análogos da insulina neste período.

A necessidade de insulina utilizada varia progressivamente ao decorrer da gestação, devido ao aumento da resistência à insulina. Pode-se iniciar com a dose de 0,5 U/kg/d e seguir a seguinte variação: 0,5 a 0,7U/kg/d no 1º trimestre; 0,7 a 0,8 U/kg/d no 2º trimestre e 0,9 a 1 U/kg/d no 3º trimestre (OLIVEIRA, 2017). É recomendado, no geral, a administração de uma proporção menor do total da dose diária como insulina basal (<50%) e uma proporção maior (>50%) como insulina prandial, podendo ser escolhidos insulinas humanas ou análogos da insulina. O esquema pode ser de múltiplas doses diárias ou infusão contínua. Os ajustes deverão ser feitos de acordo com o automonitoramento da glicemia capilar (ADA 2018).

A evidência gerada por meio desta revisão sistemática é insuficiente para indicar o uso dos análogos da insulina para todas as gestantes com diabetes, devido ao fato de que os estudos analisados terem sido classificados como moderado ou alto risco de viés. A controvérsia persiste e não há evidências suficientes que justifiquem a universalização dos análogos da insulina como terapêutica padrão a ser adotada para todas as mulheres com diabetes na gestação. A escolha do tipo de insulina fica, então, a cargo do médico especialista, o qual levará em consideração a

paciente e seu perfil clínico-social, os efeitos fisiológicos desta intervenção, aliado a seus benefícios e possíveis riscos, e as suas preferências e experiências pessoais.

5.7 Implicação para futuras pesquisas

A revisão sistemática com metanálise representa um modelo ideal em relação aos custos e ao tempo para a execução das pesquisas além de providenciar uma estimativa confiável da magnitude do efeito da intervenção. Entretanto para analisar o efeito de uma determinada intervenção diretamente em uma variável, o delineamento mais adequado é o ensaio clínico aleatório.

O ensaio clínico randomizado de tamanho fixo requer tamanho da amostra calculado, assim como uma realização adequada do método de randomização e do sigilo da alocação. Utilizando-se os dados da metanálise de mortalidade perinatal foi executado o cálculo amostral para futuras pesquisas.

Serão necessários 1522 participantes por grupo em um novo ensaio clínico aleatório considerando a mortalidade perinatal de 1%, precisão absoluta de 0,5%, poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. Um plano de intenção para futuras pesquisas com sugestões para ensaios clínicos aleatórios nesta área de pesquisa pode ser visto no Apêndice AF.

Os autores dos próximos ensaios clínicos randomizados devem realizar estudos bem projetados, os quais adotem conceitos uniformes das variáveis, com o uso do mesmo esquema terapêutico de insulinoterapia, a fim de alcançar um controle metabólico já proposto nos consensos. A divergência de definições e tratamentos dificulta a análise do estudo primário na revisão sistemática, comprometendo seu resultado final.

A resposta definitiva a pergunta desta pesquisa poderá ser dada ao longo dos anos, com a realização de novos ensaios clínicos aleatórios. A confecção de uma nova revisão sistemática com metanálise a partir de estudos originais com baixo risco de viés, associado ao rigor metodológico da sua execução, poderá ajudar na confirmação ou refutação da hipótese que gerou a pergunta desta pesquisa.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática com metanálise demonstrou que, até o momento, as evidências encontradas possuem moderado a elevado risco de viés e não permitem concluir que os análogos da insulina são mais efetivos, equivalentes ou menos efetivos quando comparados às insulinas humanas no tratamento de gestantes com diabetes.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Report of a WHO Consultation**. Geneva: WHO, 1999.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care,** suppl 1, p. S8-16, 2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. **American Diabetes Association, Clinical Education Series**. 3. ed, 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 27, suppl 1, p. S88-90, 2004.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 41, suppl 1, p. S1–155, 2018.

AYDIN, Y. et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? **Diabetes Res Clin Pract,** v. 80, n. 3, p. 444-8, 2008.

BALAJI, V. 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**, v. 28, n. 7, p. 529–32, 2012.

BALSELLS, M. et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. **BMJ**, v. 350, p. 102, 2015.

BANERJEE, M. et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus. **Practical Diabetes International**, v. 26, n. 9, p. 366–70, 2009.

BAZ, B.; RIVELINE, J.P.; GAUTIER, J.F. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, a etiological and clinical aspects. **Eur J Endocrinol**, v. 174, p. R43-51, 2016.

BERENSON, D.F. et al. Insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus: therapeutic applications of protein engineering. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1243, p. E40-54, 2011.

BHATTACHARYYA, A. ET AL. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. **QJM**, V. 94, N. 5, P. 255-60, 2001.

BIREME – Pesquisa em bases de dados: **LILACS**. Disponível em: <http://bases.bvs.br/public/scripts/php/page_show_main.php?home=true&lang=pt&form=simple>. Acesso em: 03 abr. 2017.

BLUMER, I. et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, 98, n.11, p. 4227–49, 2013.

BONOW, R.O.; GHEORGHIADE, M. The diabetics epidemic: a national and global crises. **Am J Med**, v. 40, p. 37-40, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde. Área técnica de saúde da mulher. **Gestação de alto risco**. Ministério da Saúde; Brasília: 3 ed, 2000. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqc06.htm.> Acesso em: 30 mar. 2017.

BUCHANAN, T.A. et al. What is gestational diabetes? **Diabetes Care**, v. 30, suppl 2, p. S105-11, 2007.

CARR, D.B. Gestational diabetes. Detection, management and implications. **Clin Diabetes**, v. 16, p. 4-11, 1998.

CASTRO, A.A.; CLARK, O.A.; ATALLAH, A.N. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribean Health Science Literature database (LILACS database): update. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 117, n.3, p. 138-9, 1999.

CHICO, A. et al. Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 206, p. 84-91, 2016.

CHICO, A. et al. Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. **Diabetes Technol Ther,** v. 12, n. 12, p. 937-45, 2010.

COELHO, M.S.; SILVA, D.M.G.V.; PADILHA, M.I.S. Representações sociais do pé diabético para pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Rev Esc Enferm USP**, v. 43, n. 1, p. 65-71, 2004.

COLATRELLA ,A. et al. Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes. **Int J Endocrinol**, v. 2013, p. 151975, 2013.

COLBERG, S.R.; CASTORINO, K.; JOVANOVIC, L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. **World J Diabetes**, v. 4, n. 6, p. 256-62, 2013.

COMI, R.J. Approach to acute hypoglycemia. **Endocrinol Metab Clin North Am** v. 22, p. 247-262, 1993.

CROWTHER, C.A. et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. **N Engl J Med**, v. 352, n. 24, p. 2477-86, 2005.

CYPRYK, K. et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. **Med Sci Monit**, v. 10, n. 2, p. PI29-32, 2004.

DALFRÀ, M.G. et al. Diabetic pregnancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or NPH insulin: a multicenter retrospective Italian study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 29, n. 7, p. 1061-5, 2016.

DECHERNEY, A.H. et al. **Current - Obstetrícia e Ginecologia - Diagnóstico e tratamento**. 9. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 155-70. 2014.

DENNEDY, M.C.; DUNNE, F. The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 24, n 4:573–89, 2010.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6964, p. 1286-91, 1994.

DURNWALD, C.P.; LANDON, M.B. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 21, n. 5, p. 309-13, 2008.

EDSON, E.J. et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. **Endocr Pract**, v. 16, p.1020–27, 2010.

EGERMAN, R.S. et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. **Am J Perinatol**, v. 26, n. 8, p. 591-5, 2009.

EVENSEN, A.E. Update on gestational diabetes mellitus. **Prim Care**, v. 39, p. 83-94, 2012.

EVERS, I.M.; DE VALK, H.W.; VISSER, G.H. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. **BMJ**, 328, p. 915, 2004.

Fº LUNA, B. Seqüência Básica na Elaboração de Protocolos de Pesquisa. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 71, n. 6, 1998.

FANG, Y.M. et al. Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. **J Matern Fetal Neonatal Med,** v. 22, n. 3, p. 249-53, 2009.

FETITA, L.S.; SOBNGMI, E.; SERRADAS, P. Consequences of fetal exposures to maternal diabetes in offspring. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, p. 3714-24, 2006.

FALAGAS, M.E. et al. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. **FASEB J**. v. 22, n. 2, p. 338-42, 2008.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W. Revisões sistemáticas. In: FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W. **Epidemiologia Clínica Elementos Essenciais**. São Paulo: Artmed, 2006. cap. 12, p. 240-57.

GALLEN, I.W. et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. **Diabet Med**, v. 25, n. 2, p. 165-9, 2008.

GALERNEAU, F.; Inzucchi, S.E. Diabetes mellitus in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North A**, v. 31, p. 907-33, 2004.

GARCÍA-DOMÍNGUEZ, M. et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. **Med Clin (Barc),** v. 137, n. 13, p. 581-6, 2011.

GREY, S. **A selection of Web-based Resources in Grey Literature**. Disponível em: http://www.greynet.org/greysourceindex.html. Acesso em: 9 abr. 2017.

HALL, E.J.; GUYTON, A. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. Elsevier, 2011.

HANSON, U.; PERSSON, B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. **Am J Perinatol**, v. 10, n. 4, p. 330-3, 1993.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. **Bjog**, v. 117, p. 575-84, 2010.

HEALY, K.; JOVANOVIC-PETERSON, L; PETERSON, C.M. Pancreatic disorders of pregnancy. Pregestational diabetes. **Endocrinol Metab Clin North Am**. v. 24, p. 73-101, 1995.

HELLER, S. et al. Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 473–477, 2010.

HENRIKSEN, T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. **Acta Obstet. Gynecol**. Scand. v. 87, n 2, p. 134–45, 2008.

HENRY, O.A.; BEISCHER, N. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. **Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 5, p. 461, 1991.

HERRERA, K.M. et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 213 (3), p. 426, e1-7, 2015.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [atualizado em março de 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 30 mar. 2017.

HIGGINS, J.P.T. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [atualizado em maio de 2005]. Em: **The Cochrane Library**, v. 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltda. 2005.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 21, p. 1539-58, 2002.

HOD, M. et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 27, n. 1, p. 7-13, 2014.

HOD, M. et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. **Am J Obstet Gynecol**, v. 198, n. 2, p. 186, e1-7, 2008.

IMBERGAMO, M.P. et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. **Clin Ther**, v. 30, n. 8, p. 1476-84. 2008.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, p. 676-82, 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8a ed. Brussels: **International Diabetes Federation, 2017**. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 01 dez. 2017.

INZUCCHI, S.E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 35, p. 1364-79, 2012.

JAMES, L; MILL, S. Malformations in Infants of Diabetic Mothers. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 88, n. 10, p. 769–778, 2010.

JENSEN, D.M. et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2819–2823, 2004.

JIANG, Y.F. et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 5, p. 2071-80, 2015.

JOVANOVIC, L. et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, n. 9, p. 1422-7, 1999.

KERCHE, L.T.R.L. et al. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabete ou hiperglicemia diária. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 10, p. 580-7, 2005.

KICKLIGHTER, S.D. Infant of diabetic mothers. **Pediatr Clin North Am**. v. 51, p. 619-37, 2004.

KIM, C.; NEWTON, K.M.; KNOOP, R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1862, 2002.

KITZMILLER, J.L. et al. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. **Diabetes Care**, v. 19, n. 5, p. 514-41, 1996.

KUMARESWARAN, K. et al. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? **Diabetes Care**, v. 36, p. 1095-101, 2013.

LAMBERT, K.; HOLT, R.I. The use of insulin analogues in pregnancy. **Diabetes Obes Metab**, v. 15, n. 10, p. 888-900, 2013.

LAPOLLA, A. et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. **Acta Diabetol**, v. 45, n.1, p. 61-6, 2008.

LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.; GOTLIEB, S.L.D. Maternal mortality in Brazilian state capitals: some characteristics and estimates for an adjustment factor. **Rev Bras Epidemiologia**. v. 7, n 4, p. 449-60, 2006.

LEFEBVRE, C.; MCDONALD, S. Development of a sensitive search strategy for reports of randomized controlled trials in EMBASE. Em: **Fourth International Cochrane Colloquium**; Oct 20-24. Adelaide (Australia), 1996.

LEGUIZAMÓN, G; VON STECHER, F. Third trimester glycemic profiles and fetal growth. **Curr Diab Rep**. v. 3, n 4, p. 323-6, 2003.

LOUKOVAARA, S. et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. **Diabetes Care**, v. 26, n. 4, p.1193-8, 2003.

MATHIESEN, E.R. et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 35, n. 10, p. 2012-7, 2012.

MATHIESEN, E.R. et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 771-6, 2007.

MAGANHA, C.A. et al. Tratamento do diabetes melito gestacional. **Rev. Assoc. Med. Bras**. vol.49 n. 3, 2003.

METZGER, B.E. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676-82, 2010.

METZGER, B.E; BUCHANAN, T.A.; COUSTAN, D.R. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 30, suppl 2, p. S251–60, 2007.

MONAMI, M.; MARCHIONNI, N.; MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Obes Metab**, 11, n. 4, p. 372-8, 2009.

MONTENEGRO JÚNIOR, R.M. et al. Evolução materno fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 45, n 5, p. 467-74, 2001.

NAKABUYE, B.; BAHENDEKA, S.; BYARUHANGA, R. Prevalence of hyperglycaemia first detected during pregnancy and subsequent obstetric outcomes at St. Francis Hospital Nsambya. **BMC Res Notes**, v. 10, n. 1, p. 174. 2017.

NEGRATO, C.A.; ZAJDENVERG, L. Diabetes e Gestação. In: **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2016. p. 1148-70.

NEGRATO, C.A. et al. Dysglicemia in pregnancy: from diagnosis to treatment. **Diabetol Metab Syndr**, v. 2, p. 27, 2010.

NEGRATO, C.A. et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 89, n. 1, p. 46-51, 2010.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_ epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 30 mar. 2017.

NICE GUIDELINE (NG3). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>. Acesso em: 30 mar. 2017.

OLIVEIRA, J.E.P.; MONTENEGRO JUNIOR, R.M.; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017 – 2018**. São Paulo: Ed. Clanad, 2017. p. 1-383.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – CID-10**. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acesso em: 30 mar. 2017.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUDE – OPS. Salud materno infantil y atención primária en las Américas. Washington, DC(USA); 1994.

Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério 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: Organização Pan-Americana da Saúde; 2016.

PERSSON, B. et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 58, n. 2, p. 115-21, 2002.

PERSSON, M.; NORMAN, M.; HANSON, U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. **Diabetes Care**, 32, p. 2005–9, 2009.

PETTITT, D.J. et al. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. **Diabet Med**, v. 24, n. 10, p. 1129-35, 2007.

PÖYHÖNEN-ALHO, M. et al. Use of insulin glargine during pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 86, n.10, p. 1171-4, 2007.

PRICE, N.; BARTLETT, C.; GILLMER, M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. **BJOG**, v. 114, n. 4, p. 453-7, 2007.

RASSI, N. et al. Insulinoterapia no Diabetes Melito tipo 1. In: **Endocrinologia Clínica.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2016. p.1116-35.

RAY, J.G.; O'BRIEN, T.E.; CHAN, W.S. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. **QJM**, v. 94, p. 435-44, 2001.

REVIEW MANAGER (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen. The Nordic Cochrane Centre. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman/>. Acesso em: 30 mar. 2017.

ROSSETTI, P. et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. **Arch Physiol Biochem**, v. 114, p. 3-10, 2008.

ROSEN, B.M.; MIODOVNIK, M. Pregnancy and complications of type I diabetes: maternal and fetal implications. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus.1. ed. p. 695-710. 1996.

SACKS, D.A. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care, v. 35 (3), p. 526-8, 2012.

SALSALI, A.; NATHAN, M. A review of types 1 and 2 diabetes mellitus and their treatment with insulin. **Am J Ther**, v. 13, p. 349-61, 2006.

SCOPUS. What does it cover? Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus>. Acesso em: 30 mar. 2017.

SIEBENHOFER, A. et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, p. CD003287, 2006.

SOUSA, M.R.; RIBEIRO, A.L. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

TOLEDANO, Y.; HADAR, E.; HOD, M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. **Expert Opin Drug Saf**, v. 15, n. 7, p. 963-73, 2016.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet**, v. 352, n.9131, p. 837-53, 1998.

USP – Departamento de Biblioteconomia e Documentação. Disponível em: <http://www.eca.usp.br/departam/cbd/lina/recurso2/isi.htm>. Acesso em: 03 abr. 2017.

VELLANKI, P.; UMPIERREZ, G. Detemir is non-inferior to NPH insulin in women with pregestational type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus. **Evid Based Med**, v. 21, n. 3, p. 104-5, 2016.

WANG, H. et al. Insulin analogues use in pregnancy among women with pregestational diabetes mellitus and risk of congenital anomaly: a retrospective population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 8, n. 2, p. 1-9, 2018.

WEISSMANN-BRENNER, A. et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. **Acta Obstet. Gynecol**. Scand. 2012;91(7):844–9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneve: WHO, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. Geneva, 2013.

YAMASHITA, H.; SHAO, J.; FREIDMAN, J. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. **Clin Obstet Gynecol**, v. 43, p. 87, 2000.

ANEXOS

Anexo A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE NEWCASTLE – OTTAWA - ESTUDOS DE CASO CONTROLE

SELEÇÃO

1) A definição do caso é adequada?
A) sim, com validação independente *
B) sim, por exemplo, ligação de registos ou com base em auto-relatórios
C) nenhuma descrição

2) Representatividade dos casos
A) série de casos consecutiva ou obviamente representativa
B) potencial de vieses de seleção ou não

3) Seleção de controles
A) controles comunitários *
B) controles hospitalares
C) nenhuma descrição

4) Definição de Controles
A) nenhum histórico de doença (endpoint) *
B) nenhuma descrição da fonte

COMPARABILIDADE

1) Comparabilidade dos casos e dos controlos com base na concepção ou na análise
A) controles de estudo para _____ *
B) controles de estudo para qualquer fator adicional *

EXPOSIÇÃO

1) Determinação da exposição
A) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos) *
B) entrevista estruturada onde cegou o status de caso/controle *
C) entrevista não cega ao status de caso/controle
D) auto-relatório escrito ou registro médico somente
E) nenhuma descrição

2) O mesmo método de verificação para casos e controles
A sim B) não

3) Taxa de não-resposta
A) mesma taxa para ambos os grupos *
B) não respondentes descritos
C) taxa diferente e nenhuma designação

Anexo B - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE NEWCASTLE – OTTAWA - ESTUDOS DE COORTE

SELEÇÃO

1) Representatividade da coorte exposta

A) média verdadeiramente representativa _____ na comunidade *
B) média um pouco representativo _____ na comunidade *
C) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários.
D) nenhuma descrição da derivação da coorte

2) Seleção da coorte não exposta

A) provenientes da mesma comunidade que a coorte exposta *
B) provenientes de uma fonte diferente
C) nenhuma descrição da derivação da coorte não exposta

3) Determinação da exposição

A) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos) *
B) entrevista estruturada *
C) auto-relatório escrito
D) nenhuma descrição

4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo

A sim* B) não

COMPARABILIDADE

1) Comparabilidade das coortes com base na concepção ou análise

A) controles do estudo para _____ *
B) controles de estudo para qualquer fator adicional *

RESULTADO

1) Avaliação do resultado

A) avaliação cega independente *
B) ligação de registos *
C) auto-relato
D) nenhuma descrição

2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem

A) sim (selecionar um período de acompanhamento adequado para o desfecho de interesse) *
B) não

3) Adequação do acompanhamento das coortes

A) acompanhamento completo - todos os sujeitos responderam por *
B) sujeitos perdidos no seguimento improvável de introduzir viés - pequeno número perdido -> ____% acompanhamento, ou descrição fornecida dos perdidos) *
C) taxa de acompanhamento <____% e nenhuma descrição das perdas
D) nenhuma declaração

Anexo C – TABELA PARA RISCO DE VIÉS (TRV)

1. Alocação (escolha da sequência da alocação) – *Sequence generation*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

2. Alocação (sigilo da alocação) – *Allocation Concealment*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

3. Mascaramento - *Blinding*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

4. Dados incompletos dos resultados das variáveis - *Incomplete outcome data*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

5. Relato incompleto das variáveis - *Selective reporting*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

6. Outras fontes potenciais de viés - *Other potential sources of bias*

[ ] Sim [ ] Não [ ] Não sei

Anexo D - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA TABELA PARA O RISCO DE VIÉS

Interpretação dos Resultados da Tabela para o Risco de Viés			
Risco de viés	**Interpretação**	**Dentro de um estudo**	**Entre os estudos**
Baixo	O viés pode ocorrer, mas é improvável que comprometa resultados	Baixo risco de viés para todos os itens	A maioria das informações é de estudos com baixo risco de viés
Indeterminado	Presença de viés que torna o resultado duvidoso	Risco indeterminado para um ou mais itens	A maioria das informações é de estudos com baixo e indeterminado risco de viés
Alto	Presença de viés que compromete o resultado	Alto risco para um ou mais itens	A proporção de informações provenientes de estudos com alto risco de viés é suficiente para comprometer a interpretação dos resultados

Fonte: Higgins et al., 2011.

Anexo E - Critérios para considerar indeterminado risco de viés para as respostas dos itens da TRV

Os critérios para considerar como sendo indeterminado risco de viés para as respostas dos itens da TRV são:

- Método de escolha da sequência de alocação: informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Sigilo da alocação: quando a descrição é incompleta ou inadequada ou quando informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Mascaramento, vendamento ou ocultamento: quando o estudo não cita ou quando as informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Dados incompletos dos resultados das variáveis: quando os resultados das variáveis citadas no método não estiverem presentes nem parcialmente ou quando as informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não
- Relato incompleto das variáveis: informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Outras fontes potenciais de viés: relato insuficiente para perceber que existe risco de viés por algum problema.

APÊNDICES

Apêndice A – Formulário de Coleta de Dados

Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS
ID do estudo:
Título

Tipos de estudos

O tipo de estudo responde a pergunta da revisão?

	Sim Não Indeterminado

Tipos de participantes
Os participantes eram apropriados para a resposta da pesquisa?

	Sim Não Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

Tipos de tratamento

Os participantes eram apropriados tratados para responder a pergunta da pesquisa?

	Sim Não Indeterminado

Ao menos uma das variáveis responde a pergunta da pesquisa?

	Sim Não Indeterminado

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo:
Título

Seção	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) Pergunta da pesquisa: 1.2) Hipóteses: 1.3) Objetivos: 1.4) Randomização: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) Cegamento: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) Seguimento após a intervenção: 1.6.1 Perdas: 1.6.2 Exclusões: 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) Número de participantes que receberam o tratamento desejado 1.8) Número de participantes que foram analisados: 1.9) Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo: 1.10) Tipo de estudo: 1.11') Cálculo do tamanho da amostra:

2. Participantes	2.1) Critérios de inclusão: 2.2) Idade (no resultado): 2.3) Sexo: 2.4) Número de participantes 2.5) Critérios de exclusão: 2.6) Duração do estudo: 2.7) Local do estudo:
3. Grupos analisados	3.1) Grupo de intervenção: 3.1.1 Insulina análoga: 3.1.2 Esquema utilizado: 3.2) Grupo controle: 3.2.1 Insulina humana: 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) Os grupos eram comparáveis?
4. Variável	4.1) Variável primária:
5. Notas	Fonte de fomento, comissão de ética, conflito de interesses.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo?

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo:
Título

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N

Legenda: N= número de participantes.

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N

Legenda: DES PAD = desvio padrão; N = número de participantes

APÊNDICE B – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Aydın, 2008
Título resumido**: Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers?**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: We aimed to compare perinatal outcomes in diabetic women treated either with ILYS or RHI during pregnancy. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: We determined that 27 patients had used LISPRO (ILYS) and 59 patients had used REGULAR HUMAN INSULIN (RHI).

	1.8) **Número de participantes que foram analisados**: So, 86 women's results were available for analysis totally. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: We also checked the glycemic control of these patients in our out patient clinic monthly during pregnancy period. 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte. retrospective study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: including women with pregestational or gestational diabetes who are using insulin. 2.2) **Idade (no resultado)**: LISPRO: 32.0 +/- 6.7 REGULAR: 32.49 +/- 6.07 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: One hundred and ten (110) patients' files were examined. We could not reach the 24 of those women's results after birth. So, 86 women's results were available for analysis totally. We determined that 27 patients had used ILYS and 59 patients had used RHI during pregnancy period. 2.5) **Critérios de exclusão**: - 2.6) **Duração do estudo**: between 2003 and 2006. 2.7) **Local do estudo**: In endocrinology and metabolism department for blood glucose regulation. Ankara, Turkey.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO. 3.1.2 Esquema utilizado: Não tem. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR. 3.2.2 Esquema utilizados: Não tem. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.

4. Variável	4.1) **Variável primária**: We collected the data of mother's age, type and duration of diabetes, smoking habit, HbA1c levels, number of offsprings,neonatal outcome for each offspring or birth, miscarriage and Stillbirths, mode of delivery, gestational age, birth weight and the presence or absence of any anomalies.
5. Notas	The authors state that they have no conflict of interest. This study had not been supported by any medical drug company.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 30

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim [x] Não [ ] Não sei responder
Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Aydın, 2008
Título resumido**: Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers?**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Abortus number	N	1	17	0	36
Number of macrosomic baby	N	1	17	5	36
Number of congenital anomalies	N	0	17	6	36

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana			
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Delivery week	Weeks	33.48 +/- 9.9		27	32.86 +/- 9.8		59
Birth weight	G	3203 +/- 702		27	3168 +/- 741		59
HbA1c	%	5.25 +/- 077		17	6.50 +/- 2.01		36

APÊNDICE C – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Balaji, 2012
Título resumido: **Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: to evaluate the efficacy, safety and fetal outcome for BIAsp 30 compared with BHI 30 in GDM management. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Were randomly allocated (1:1 ratio) to receive either BIAsp 30 (Group A) or BHI 30 (Group B) using sealed random allocation slips. 1.4.2 Sigilo da alocação: Upon participant consent, the envelopes were opened serially by the investigator and the treatment arm found on the slip was administered. Differences in injection devices necessitated an open-label trial. 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Reported data are based on 320 women, as three women from Group B migrated to their maternal home for childbirth and were lost to follow-up

	1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não . 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Não. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Group A (BIAsp 30) (*n* = 163) 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Reported data are based on 320 women 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: HbA1c was measured at study entry and again at the last visit prior to onset of labor (36–38 weeks). 1.10) **Tipo de estudo**: Randomizado Single-center open-label, randomized, parallel-group study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Age ≥20 years and ≤30 years, 12–28 gestational weeks, body mass index ≤35 kg/m2 at first visit, and confirmation of GDM by 75 g oral glucose-tolerance test response. 2.2) **Idade (no resultado)**: Group A (BIAsp 30): 29.15 ± 3.97 Group B (BHI 30): 29.64 ± 4.52 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): Of the total 323 study participants, 163 were assigned to BIAsp 30 (Group A) and 160 to BHI 30 (Group B). 2.5) **Critérios de exclusão**: Women with a history of pregestational diabetes, type 1 diabetes, ketoacidosis, severe kidney disease, cardiovascular disease (coronary artery disease and peripheral vascular disease), stroke, cancer, severe psychological disorders (schizophrenia and dementia), or hypothyroidism, anemia, antibiotic treatments or currently taking insulin were excluded. 2.6) **Duração do estudo**: Participants were recruited between April 2008 and September 2009 2.7) **Local do estudo**:

	Conducted at the Diabetes Care and Research Institute, Chennai, India.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Biphasic insulin aspart (BIAsp 30) comprising rapid-acting insulin aspart combined with protamine crystallized insulin aspart in a 30:70 ratio. 3.1.2 Esquema utilizado: Groups A and B were initiated on 6 U of either BIAsp 30 or BHI 30, respectively, administered at the clinic visit before breakfast. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Premixed human insulin 30 (biphasic human insulin [BHI] 30) comprises 30% short-acting and 70% intermediate-acting human insulin neutral protamine hagedorn (NPH). 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The primary end point in the study was the degree of neonatal macrosomia (neonatal birth weight >90th percentile). The secondary end point was achievement of FPG and PPG targets (FPG <90 mg/dL and 2-hour PPG <120 mg/dL, respectively) and HbA1c <6%, by the last measurement before labor.
5. Notas	Independent ethics committee clearance was obtained for recommending BIAsp 30 to pregnant women, and study practices complied with the principles set out in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants in accordance with International Conference on Harmonisation Good Clinical practice guidelines. **Declaration of Interest:** The authors report no conflict of interest.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 15

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim [x] Não [ ] Não sei responder

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Balaji, 2012
Título resumido: **Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational week at delivery	semanas	38.28 ± 1.63	163	37.61 ± 1.46	157
Stillbirth/fetal loss incidence	N/%	0	163	0	157
Percentile rank >90 (macrosomia)		6.30%		6.90%	

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c at entry	%	6.05 ± 0.82		163	6.21 ± 0.96		157
HbA1c at confinement	%	5.81 ± 0.62		163	5.95 ± 0.70		157
Weight neonatal	g	3.20 ± 0.42		163	3.19 ± 0.52		157
>90 (macrosomia)		6.30%			6.90%		
fasting plasma glucose at entry	(mg/dL)	103.77 ± 17.94		163	108.24 ± 24.88		157
FPG at confinement (end)	(mg/dL)	92.97 ± 14.44		163	95.43 ± 18.96		157

APÊNDICE D – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Banerjee, 2009
Título resumido: **Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Our study tested the hypothesis that 'feto-maternal outcomes with Insulin lispro were better when compared with human insulin' in a large retrospective case-control study in women with pregestational diabetes. 1.3) **Objetivos**: Não tem. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes The medical, obstetric and paediatric records of 153 women with pregestational diabetes. 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Não tem.

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 83 were treated with IL. 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 153 women 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Booking visit; At delivery 1.10) **Tipo de estudo**: Retrospective case control study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Não tem 2.2) **Idade (no resultado)**: Human insulin 29.3 (28.0–30.6) Insulin lispro 29,8 (28.6–30.8) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): 83 of whom were treated with insulin lispro and 70 t with human insulin 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem 2.6) **Duração do estudo**: Between 1997 and 2001 2.7) **Local do estudo**: Attending the antenatal diabetes clinic of Lancashire Teaching Hospitals NHS Trust.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Insulin lispro (IL) 3.1.2 Esquema utilizado: All insulin treatments were based on multiple daily injections using regular insulin or lispro before meals and human NPH insulin at bedtime. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Human insulin (HI) 3.2.2 Esquema utilizados: All insulin treatments were based on multiple daily injections using regular insulin or lispro before meals and human NPH insulin at bedtime. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.

4. Variável	4.1) **Variável primária**: The main outcome measures were: maternal glycaemic control at term, conclusion of pregnancy, Caesarean section rate, birth weight, neonatal intensive care unit (NICU) admission, neonatal jaundice, congenital anomalies and neonatal hypoglycaemia.
5. Notas	There are no conflicts of interest.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 24

Existe alguma que sirva para a revisão?
[X] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, *et al*. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58(2): 115–121.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Banerjee, 2009
Título resumido: **Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
Gestational age at delivery	weeks	36.1 (35.5–36.6)	83	36.8 (35.9–37.7)	70

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c at booking at booking visit	%	6.9 (6.6–7.2)		83	6.8 (6.6–7.1)		70
HbA1c at term	%	6.1 (5.8–6.3)		83	6.6 (6.4–6.9)		70

APÊNDICE E – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Bhattacharyya, 2001
TÍTULO RESUMIDO: INSULIN LISPRO AND REGULAR INSULIN IN PREGNANCY.

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: Assess maternal and fetal outcomes in pregnant women who used IL as their short-acting insulin along with isophane insulin in a twice daily (free-mixed) or basal-bolus regimen, compared to outcomes in women using regular insulin in similar regimem. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): IR: 131 (-7) IL: 89 (+ 14) 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Não 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: IL: 89.

	1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 138 with IR and 75 with IL as their short-acting insulin. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Pre-delivery At delivery 1.10) **Tipo de estudo**: Study cohort 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Não tem. 2.2) **Idade (no resultado)**: DMG: IR = 30 (17-40) IL = 30 (19-41) DM: IR = 29 (19-40) IL = 29 (22-37) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: A total of 538 pregnancies were available for analysis: 325 were managed with diet only, 138 with IR and 75 with IL as their short-acting insulin. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: We have analysed the diabetics pregnancies for the last 7 years seen and followed at our clinic. 2.7) **Local do estudo**: The Preston Acute Hospital NHS Trust in the northwest os UK.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO 3.1.2 Esquema utilizado: Não tem. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR 3.2.2 Esquema utilizados: Não tem. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Patient satisfaction
5. Notas	The local research and Ethical committee approved this anonymous postal survey.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 30

Existe alguma que sirva para a revisão?
[X] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?
MATERNAL AND FOETAL OUTCOMES BETWEEN HUMAN REGULAR AND HUMALOG INSULIN TREATED PREGNANCIES IN TYPE 1 DIABETES

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Bhattacharyya, 2001
TÍTULO RESUMIDO: INSULIN LISPRO AND REGULAR INSULIN IN PREGNANCY.

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Mean gestational age (DMG)	weeks	37.4	68	38.1	89
Mean gestational age	weeks	37.4	21	36.5	42
Hypoglicemia (DMG)	%	17	68	30	89
Hypoglicemia (DM)	%	20	21	19	42
Anomalies (DMG)	%	5	68	11	89
Anomalies (DM)	%	1	21	9	42

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Birth weight (DMG)	Kg	3.29 +/- 0.57			3.31 +/- 0.58		
Birth weight(DM)	Kg	3.27 +/- 1.04			3.26 +/- 0.81		

APÊNDICE F – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Chico, 2010
Título resumido: **Glycemic Control and Perinatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes: Influence of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Lispro Insulin**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The objective of the present study was to compare metabolic control and maternal and fetal outcomes in a cohort of women with T1DM having singleton pregnancies, according to whether they received CSII and/or LP versus neither of them. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não.

	1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: MDI (multiple daily injections) with RI (regular) (n=196), MDI with LP (lispro) (n=16), CSII (continuous subcutaneous insulin Infusion) with RI (n=44), and CSII with LP (n=59). 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Three hundred fifteen consecutive pregnant women with T1DM. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Blood pressure and weight were measured at each visit. Standard hematology and biochemistry, including HbA1c (by high-performance liquid chromatography, reference value 4.6–5.8%), and albumin excretion rate (AER), were measured monthly. MBG, HbA1c, and insulin requirements were recorded weekly, and average values were calculated for each trimester of pregnancy. 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte retrospectivo. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: The selection criteria were that pregnancies were singleton and that the patients were receiving the same modality of basal-bolus insulin treatment (LP/regular insulin [RI], MDI/CSII) as before pregnancy. 2.2) **Idade (no resultado)**: MDI: RI-NPH = 30 (18, 43) LP-NPH = 30.5 (26, 39) CSII: RI = 30 (25, 43) LP= 31 (25, 42) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): MDI with RI (n=196), MDI with LP (n=16), CSII with RI (n=44), and CSII with LP (n=59). 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: between 1984 and 2006. 2.7) **Local do estudo**: Attended the Diabetes and Pregnancy Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO 3.1.2 Esquema utilizado:

	Insulin requirements were calculated as IU/kg/day (current weight) 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR 3.2.2 Esquemas utilizados: Insulin requirements were calculated as IU/kg/day (current weight). 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Variables of glycemic control assessed included glycated hemoglobin, mean blood glucose (MBG), and insulin doses in each trimester, diabetic ketoacidosis, and hypoglycemic comas. Variables of pregnancy outcome included miscarriage, preterm birth, large or small for gestational age (LGA or SGA, respectively) newborns, and perinatal mortality.
5. Notas	The present study has been developed with the support of the Spanish Ministry of Health A.C. declares that she has received reimbursement for attending a symposium and/or a fee for speaking from Lilly, NovoNordisk Pharma, Sanofi-Aventis, Novalab Iberica, Medtronic, and Roche Diagnostics. I.S. declares that he has received reimbursement for attending a symposium from Lilly, NovoNordisk Pharma, Sanofi-Aventis, and Pfizer. A.G.-P. declares that she has received reimbursement for attending a symposium from Lilly, NovoNordisk Pharma, Sanofi-Aventis, and Roche. L.S. declares that she has received reimbursement for attending a symposium from Lilly, NovoNordisk Pharma, Sanofi-Aventis, and Pfizer. J.M.A., G.G., and A.L. have no competing interests. R.C. declares that she has received reimbursement for attending a symposium and/or fee for speaking from Lilly, NovoNordisk Pharma, Sanofi-Aventis, Novalab Ibe´rica, Medtronic, and Roche Diagnostics.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 32

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Chico, 2010
Título resumido: **Glycemic Control and Perinatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes: Influence of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Lispro Insulin**

Variáveis dicotômica

MDI

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational age at booking	weeks	1 (1, 28)	16	1 (1, 37)	196
Women suffering one or more episodes of hypoglycemic events	%	6.7	16	10.3	196
Miscarriage	%	18.8	16	24.5	196
Macrosomia	%	15.4	16	10.8	196
Major malformations	%	0	16	6	196
Neonatal hypoglycemia	%	0	16	11.6	196
Neonatal mortality	%	0	16	0	196
Perinatal mortality	%	0	16	0	196

CSII

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational age	Weeks	1 (1, 23)	59	1 (1, 7)	44

at booking					
Women suffering one or more episodes of hypoglycemic events	%	5.1	59	14	44
Miscarriage	%	37.3	59	20.5	44
Macrosomia	%	27	59	8.6	44
Major malformations	%	5.4	59	8.6	44
Neonatal hypoglycemia	%	2.8	59	8.8	44
Neonatal mortality	%	2.7	59	0	44
Perinatal mortality	%	2.9	59	2.7	44

MDI

Variável	**Unidade de Medida**	**Grupo análogo da insulina**			**Grupo insulina humana**		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c Initial	**%**	6.3 (6, 8.1)		**16**	6.03 (4.3, 9.5)		**196**
HbA1c 1st trimester	**%**	6.1 (5.9, 7.1)		**16**	6 (4.5, 8.7)		**196**
HbA1c 2nd trimester	**%**	5.8 (5.3, 6.2)		**16**	5.6 (4.5, 8.1)		**196**
HbA1c 3rd trimester	**%**	5.9 (5.6, 6.4)		**16**	5.7 (4.6, 7.3)		**196**
mean blood glucose 1º trim	mmol/L	6.66 (5.1, 8.8)		**16**	6.50 (4.6, 9.6)		**196**
mean blood glucose 2º trim	mmol/L	6.50 (5.7, 9.8)		**16**	6.22 (4.8, 9.0)		**196**
mean blood glucose 3º trim	mmol/L	6.00 (5.4, 7.3)		**16**	6.00 (4.7, 9.2)		**196**

CSII

Variável	**Unidade de Medida**	**Grupo análogo da insulina**			**Grupo insulina humana**		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c	%	6.5 (5.4,		59	6.3 (4.9,		44

Initial		9.4)			8.3)		
HbA1c 1st trimester	%	6.3 (5.4, 9.2)		59	6.1 (4.9, 7.4)		44
HbA1c 2nd trimester	%	6 (5.4, 8)		59	5.7 (4.6, 6.7)		44
HbA1c 3rd trimester	%	6.3 (5.3, 7.8)		59	5.7 (4.6, 7.0)		44
mean blood glucose 1º trim	mmol/L	6.83 (5.5, 8.1)		59	6.83 (4.9, 8.7)		44
mean blood glucose 2º trim	mmol/L	6.83 (5.5, 8.2)		59	6.61 (5.7, 7.8)		44
mean blood glucose 3º trim	mmol/L	6.44 (5.6, 7.6)		59	6.16 (5.1, 7.0)		44

APÊNDICE G – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Chico, 2016
Título resumido: **Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin.**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The objective of the present study was to compare three basal insulin regimens in pregnant women with T1DM in terms of glycaemic control and maternal and foetal outcomes. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes: women with T1DM 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): - 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): - 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: - 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** (envolvidos no estudo) glargine = 356

	1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 1534 pregnancies were included. NPH was used as basal insulin by 55.6% of women (n = 854), glargine by 23.2% (n = 356), and CSII by 21.1% (n = 324). 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: (before pregnancy, first, second and third trimester). 1.10) **Tipo de estudo**: An observational, retrospective, multicentre cohort study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Inclusion criteria were: (1) T1DM; (2) singleton pregnancy; (3) MDI or CSII; (4) entire pregnancy followed at the same hospital; and (5) the same basal and prandial insulin from before pregnancy until delivery. 2.2) **Idade (no resultado)**: NPH 31 (28,34) GLARGINE: 32 (29,35) CSII: 32 (30,35) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): A total of 1534 pregnancies were included. NPH was used as basal insulin by 55.6% of women (n = 854), glargine by 23.2% (n = 356), and CSII by 21.1% (n = 324). 2.5) **Critérios de exclusão**: Use of detemir and glulisine was not considered due to infrequent use and lack of authorization for pregnancy respectively in the study period. No additional exclusion criteria were used. 2.6) **Duração do estudo**: between 2002 and 2010 2.7) **Local do estudo**: at 18 tertiary university hospitals in Spain
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: GLARGINA 3.1.2 Esquema utilizado: - 3.2) **Grupo controle**: Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: - 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? SIM
4. Variável	4.1) **Variável primária**:

	Maternal outcomes were: glycaemic control (glycated haemo-globin (HbA1c), insulin dose and severe hypoglycaemia (events requiring third party assistance)), weight gain (difference between prepregnancy weight and weight at the end of pregnancy), pregnancy-induced hypertension (PIH, blood pressure _ 140/ 90 mmHg [7]), preeclampsia (blood pressure _ 140/90 mmHg plus proteinuria _ 300 mg/day [7]) and caesarean section. Foetal outcomes were: miscarriage (foetal death < 22 weeks [8]), preterm birth (delivery < 37 weeks [8]), small-for-gestational age infant (SGA, birth weight <10th centile according to Spanish foetal growth charts that take into account sex and gestational age [9]), large-for-gestational age infant (LGA, birth weight >90th centile), macro-somia (birth weight _ 4000 g [8]), stillbirth (foetal death _ 22 weeks [8]), perinatal mortality (foetal and infant death from 22 weeks of gestation to 4 weeks after birth [8]), neonatal hypoglycaemia (glycemia < 40 mg/dl in the first 24 h after delivery requiring treatment [10]), respiratory distress (any distress requiring treatment [8]), neonatal sepsis (confirmed or suspected systemic infection treated with antibiotics), umbilical cord blood pH, Apgar score at 1 and 5 min, and major and minor malformations classified according the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) [11], based on the International Working Group [12]. The primary outcome was defined as the combination of perinatal mortality and/or major malformation. This outcome was defined to capture two severe foetal outcomes with a single variable.
5. Notas	The study was approved by the ethics committee at each participating centre. Information was obtained from medical records or databases in place. Most of these databases had a prospective design. A. Chico declares that she has received honoraria and/or financial support to attend scientific meetings from Sanofi,Novo- Nordisk, Lilly, Medtronic, Roche Diagnostics and Novalab and is member of an Advisory Board of Abbott. R. Corcoy declares that she has received honoraria and/or financial support to attend scientific meetings from Sanofi, Novo- Nordisk, Roche and Medtronic. J. López-López have received support for attending scientific meetings and phase III studies from Sanofi, Lilly, Novo-Nordisk, Abbott, Ferrer, MSD Almirall. L. Herranz, O. Ramírez, M.M. Goya, J. Bellart, S. González- Romero, M. Codina, P. Sánchez, A. Cortázar, D. Acosta, M.J. Picón, J.A. Rubio, A. Megía, M.A. Sancho, M. Balsells, E. Solá, N.L. González declare not having conflicts of interest.

Referências para outros estudos
Quantas referências existem neste estudo? 25
Existe alguma que sirva para a revisão?
[X] Sim [ ] Não [ ] Não sei responder **Se sim, Qual(s)?**
Hod M, Mathiesen ER, Jovanovi9c L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27(1):7–13.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Chico, 2016
Título resumido: **Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Severe hypoglycemia TOTAL	%	11.6	356	12.9	854
Abortions Spontaneous	%	9.6	356	7.6	854
Abortions Non spontaneous	%	1.4	356	2.2	854
Gestational age at delivery	Weeks	38 (37,38)	356	38 (37,38)	854
Macrosomia	%	19.2	356	21.3	854
Major malformations	%	4.0	356	4.9	854
Minor malformations	%	3.7	356	1.1	854
Stillbirth	%	0.6	356	1.7	854
Perinatal mortality	%	1.3	356	2.1	854
Neonatal hypoglycemia	%	23.6	356	20.7	854

Variável	Unidade de	Grupo análogo da insulina	Grupo insulina humana

	Medida						
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c Before pregnancy	% [P50 (P25,P75)]	6.38 (5.79,7.15)		356	6.44 (5.79,7.63)		854
HbA1c First trimester	%	6.16 (5.63,6.97)		356	6.33 (5.71,7.28)		854
HbA1c Second trimester	%	5.70 (5.29,6.23)		356	5.79 (5.25,6.32)		854
HbA1c Third trimester	%	5.70 (5.32,6.33)		356	5.83 (5.3,6.38)		854
Birth weight	G	3495 (3120,3905)		356	3495 (3097,3920)		854

APÊNDICE H – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Colatrella, 2013
Título resumido: **Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: Our primary objective was to compare the main maternal outcomes (mode and time of delivery, preterm delivery, and hypertensive disorders) and perinatal outcomes (birth weight and weight class, congenital malformations, neonatal hypoglycaemia, and other perinatal morbidities). As a secondary objective, we evaluated other clinical and glycaemic outcomes (fasting blood glucose and HBA1C, hypoglycemic episodes, Insulin need, and weight gain) between the two therapeutic approaches (ILPS or NPH insulin). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes Pregnant women affected by type 2 or gestational diabetes mellitus 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não

	1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: - 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: ILPS: 53 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Eighty-nine pregnant women 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: All data (HGT) was recorded in a diary kept by the patients at each control visit. Maternal glycohemoglobin (HbA1c) was checked every 4–6 weeks. The diabetic women were visited at regular intervals (1-2 weeks). At each visit, home capillary blood glucose profiles was recorded. 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte retrospectivo. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: - Pregnant women affected by type 2 or gestational diabetes mellitus (GDM) which was not being effectively controlled with MNT and/or rapid insulin analogues, who were additionally treated with an intermediate-acting insulin (ILPS or NPH). 2.2) **Idade (no resultado)**: ILPS: 34.7 +/- 5.8 NPH 34.2 +/- 4.8 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): ILPSg, n = 53 NPHg, n = 36 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: All women were recruited consecutively from January 2008 to August 2010. 2.7) **Local do estudo**: Two hospitals located in Rome (S. Andrea and Sandro Pertini).
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Insulin lispro protamine suspension (ILPS). 3.1.2 Esquema utilizado:

	ILPS or NPH were prescribed at bed time; in those few cases in which preprandial glucose values were higher than targets, ILPS or NPH was added before breakfast as well. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: ILPS or NPH were prescribed at bed time; in those few cases in which preprandial glucose values were higher than targets, ILPS or NPH was added before breakfast as well. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? SIM
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Maternal outcomes (mode and time of delivery, preterm delivery, and hypertensive disorders) and perinatal outcomes (birth weight and weight class, congenital malformations, neonatal hypoglycaemia, and other perinatal morbidities).
5. Notas	The authors declare that they have no conflict of interests. Women gave theirwritten consent for the anonymous use of their clinical data at the first visit, as previously approved by our ethics committee.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 41

Existe alguma que sirva para a revisão?
[x] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

B. Persson, M. L. Swahn, R. Hjertberg et al., “Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 58, no. 2, pp. 115– 121, 2002.

M. P¨oyh¨onen-Alho, T. R¨onnemaa, J. Saltevo, U. Ekblad, and R. J. Kaaja, “Use of insulin glargine during pregnancy,” *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 86, no. 10, pp. 1171–1174, 2007.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: Colatrella, 2013

Título resumido: **Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational week at delivery	Semanas	38.3 +/- 1.4	53	38.6 +/- 1.0	36
Congenital malformations	%	3.8	53	2.8	36
Neonatal hypoglycemia	%	7.5	53	8.3	36
large for gestational age	%	15.1	53	22.2	36

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Newborn weight	G	3328.5	517.1	53	3376.3 •	604.2	36
HbA1c% At the end of pregnancy	mmol/L	5.4	1.1	34?	5.3	0.7	33

APÊNDICE I – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Cypryk, 2004
Título resumido: **Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: In the present study we decided to compare the obstetrical and perinatal outcomes in diabetic women treated during pregnancy either with insulin lispro or with regular human insulin. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção:

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** (envolvidos no estudo): HUMALOG 25. 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 71 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Não tem. 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte prospectivo. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: - 2.2) **Idade (no resultado)**: HUMALOG LISPRO: 25.9 ± 5.5 REGULAR: 26.1±3.7 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes:** The study groups consisted of 25 women treated with insulin lispro (group A) and the control group (group B) of 46 women treated with regular human insulin. 2.5) **Critérios de exclusão**: não tem. 2.6) **Duração do estudo**: não tem. 2.7) **Local do estudo**: The study was performed in a university teaching hospital. All women included in the study were patients of the Diabetic Outpatient Clinic associated with the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases and the Department of Fetal-Maternal Medicine at the Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute in Lodz, Poland.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO: 25 3.1.2 Esquema utilizado: não tem. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR: 46 3.2.2 Esquema utilizados: não tem. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Fetal data (miscarriage, fetal loss >24 weeks gestation, infant birth

	weight, neonatal death during first 28 days of life, perinatal mortality and morbidity, ie. congenital malformation) and maternal data (age, duration of diabetes, presence of chronic diabetic complications, body mass index – BMI, mode and time of delivery).
5. Notas	Written consent was obtained from each of patient enrolled in the study.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 18

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Cypryk, 2004
Título resumido: **Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy**

Variáveis dicotômica

Variável	**Unidade de medida**	**Grupo análogo da insulina**		**Grupo insulina humana**	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
Pregnancy duration	(weeks)	36.4±3.9	25	37.1±1.9	46
Abortion	N	2	25	3	4646
Neonatal hypoglycaemia (<40 mg/dl)	mg/dl	4	25	10	

Variável	**Unidade de Medida**	**Grupo análogo da insulina**			**Grupo insulina humana**		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c – 1st trimester	%	7.8±1.4		25	7.5±1.5		46
HbA1c – 2nd trimester	%	6.4±0.8		25	6.5±1.6		46
HbA1c – 3rd trimester	%	6.7±0.7		25	6.3±1.2		46
Birth weight	G	3467±790		25	3367±666		46

APÊNDICE J – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Dalfra, 2015
Título resumido: **Diabetic pregnancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or NPH insulin: a multicenter retrospective Italian study**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of this study was to study the efficacy and safety of long-acting insulin analog insulin lispro protamine suspension (ILPS) in diabetic pregnant women. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes Women with pregestational diabetes and gestational diabetes (GDM) during pregnancy. 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: - 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** (envolvidos no estudo) DM1 ILPS 58 DMG LPS 572 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Todos

	1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: DM1: preconception, 1º, 2º e 3º trimester Dmg: at diagnosis, 3º trimester 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte retrospectivo. Multicenter observational retrospective study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Não tem 2.2) **Idade (no resultado)**: Women with DMG: Age (years) ILPS 34.6 X NPH 34.1 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): 119 women with type 1 diabetes included in the study. Of these women, 58 were treated with basal ILPS and 61 with NPH insulin. 814 women with GDM included in the study, 572 treated with ILPS and 242 with NPH insulin. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: Between January 2007 and December 2012 2.7) **Local do estudo**: At eight Italian Diabetes Units (DPT of Medicine, Padua University, DPT of Medicine, Verona University, Unit of Diabetology and Endocrinology, ULSS 5 Veneto, Unit of Diabetology ULSS 10 Veneto, Unit of Diabetology ULSS 13 Veneto, Unit of Diabetology Hospital of Trento, Unit of Diabetology Hospital Niguarda Ca' Granda of Milan, DPT Clinical and Sperimental Medicine, Catania University).
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Insulin lispro protamine suspension (ILPS) 3.1.2 Esquema utilizado: At bedtime or twice a day, as necessary. Insulin needs (U/kg/day) were calculated as the total basal insulin doses at the last check-up before delivery. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: At bedtime or twice a day, as necessary. Insulin needs (U/kg/day) were calculated as the total basal insulin doses at the last check-up

	before delivery. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The clinical and metabolic characteristics recorded in these women were: fasting plasma Glucose, HbA1c, weight gain during pregnancy, severe hypoglycemic episodes, ketoacidosis episodes and insulin needs. The maternal outcomes considered were the timing and mode of delivery. As regards the neonatal outcomes, we recorded length and weight at birth, congenital malformations, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, obstetric trauma, respiratory disorders, NICU admission, stillbirth and neonatal mortality.
5. Notas	All procedures were approved by our institutional Ethical Committee (approval no. 805, 16 October 2012) and followed the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The authors declare that they have not conflict of interest.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 37

Existe alguma que sirva para a revisão?
[x] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?
Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, et al. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. Diabetic Med 2007;24:1129–35.

Hod M, Mathiesen E, Jovanovic L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine hagedon in type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:7–13.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Dalfra`2015
Título resumido: **Diabetic pregnancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or NPH insulin: a multicenter retrospective Italian study**

Variáveis dicotômica

PREGESTATIONAL TYPE 1 DIABETES

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycemic episodes	%	52	58	13.1	61
Macrosomia (44000 g)	%	18.9	58	16.3	61
large for gestational age	%	43.1	58	37.7	61
Congenital malformations	%	6.9	58	6.5	61
Neonatal hypoglycemia	%	8.6	58	4.9	61

PREGESTATIONAL TYPE 1 DIABETES

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c preconception	mmol/mol	61.7 [11.9]		58	57.4 [13]		61
HbA1c 1st trimester	mmol/mol	56.3 [11.9]		58	56.3 [11.9]		61
HbA1c 2nd trimester	mmol/mol	48.6 [7.5]		58	47.5 [7.5]		61
HbA1c 3rd trimester	mmol/mol	49.7 [6.4]		58	47.5 [8.6]		61
Fasting glucose 3rd trimester	mmol/l	6.0 [1.4]		58	7.7 [2.2]		61
Birth weight	g	3372 [788]		58	3304 [745]		61

Variáveis dicotômica

DMG

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycemic episodes	%	0.3	58	2.1	61
Macrosomia (44000 g)	%	6.1	58	5.3	61
large for gestational age	%	16.6	58	19.4	61
Congenital malformations	%	0.5	58	1.6	61
Neonatal hypoglycemia	%	2.3	58	4.1	61

DMG

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c at diagnosis	mmol/mol	36.6	[4.2]	572	35.5	[3.1]	242
HbA1c 3rd trimester	mmol/mol	36.3	[6.4]	572	35.6	[4.2]	242
Fasting glucose 3rd trimester	(mmol/l)	4.9	[0.7]	572	6.3	[1.5]	242
Birth weight	g	3304	[505]	572	3286	[567]	242

APÊNDICE K – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: DURNWALD, 2008
Título resumido: **A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy.**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The objective of this study was to compare perinatal outcomes of women with pregestational diabetes treated with short-acting regular insulin and the short-acting insulin analogue, lispro. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes Women with pregestational diabetes enrolled in the Diabetes in Pregnancy Program at The Ohio State University. 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 0 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 0 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 49 were maintained on regular insulin and 58 women were maintained on the insulin analogue, lispro. 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Of 107 women studied.

	1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: A hemoglobin A1c was measured upon initiation of prenatal care and repeated once in either the late second trimester in 10 women (24–28 weeks) or in the third trimester of pregnancy for the remainder of the study population. Delivery outcomes were analyzed. 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte prospectivo. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Não tem. 2.2) **Idade (no resultado)**: REGULLAR: 29+5.9 LISPRO: 29.7+6.0 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: REGULAR: 49 LISPRO: 58 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: All women receiving prenatal care in our comprehensive diabetic clinic, who delivered a viable pregnancy at our institution between 2004 and 2006, were included. 2.7) **Local do estudo**: Diabetes in Pregnancy Program at The Ohio State University.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO. 3.1.2 Esquema utilizado: Total insulin requirements for each trimester and rate of insulin change between trimesters were calculated as units/kg for each woman studied. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR. 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: HbA1c Delivery outcomes such as preeclampsia, spontaneous preterm birth, and primary and repeat cesarean delivery were analyzed. Neonatal outcomes including gestational age at delivery, birth weight,

	malformation, neonatal intensive care unit (NICU) admission, 5-minute Apgar score, and neonatal length of stay were collected. Morbidities such as respiratory distress syndrome, transient tachypnea of newborn, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia requiring phototherapy were recorded following review of neonatal records. Neonatal hypoglycemia
5. Notas	The study protocol was approved by the institutional review board. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo?
16

Existe alguma que sirva para a revisão?
[X] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?
Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Norlander E, Hansson LO. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:115–121.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: DURNWALD, 2008
Título resumido: **A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy.**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational age at delivery	Semanas	37.4+1.4	58	36.9+2.0	49
Birth weight >4000	%	19.0	58	22.4	49
Malformation	%	3.4	58	4.1	49
Hypoglycemia neo	%	41.4	58	38.8	49
large for gestational age	%	32.8	58	20.4	49

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HBA1c initial	%	7.1	2.2	58	8.3	2.6	49
HBA1c 2nd/3rd trimester	%	5.9	1.0	58	6.7	1.3	49
Birth weight	G	3569	526	58	3246	764	49

APÊNDICE L – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Egerman, 2009
Título resumido: **Perinatal Outcomes in Pregnancies Managed with Antenatal Insulin Glargine**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: Our purpose was to assess maternal medical and obstetric complications associated with its use (glargine). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 5 Patients managed with insulin glargine 1.8) **Número de participantes que foram analisados**:

	114 pregnant patients with diabetes 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: At entry; At delivery 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte retrospective. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: We identified obstetric patients with a diagnosis of diabetes during their pregnancy 2.2) **Idade (no resultado)**: Glargine: 29.7 +/- 6.5 NPH: 28.2 +/- 5.6 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes:** In the present analysis, 65 patients managed with insulin glargine were compared with 49 other patients managed with NPH insulin. 2.5) **Critérios de exclusão**: 2.6) **Duração do estudo**: managed between January 2004 and August 2006 2.7) **Local do estudo**: High Risk Clinic at the University of Tennessee Health Science Center at Memphis
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Glargine. 3.1.2 Esquema utilizado: Both groups were also treated with a shorter-acting insulin preparation: either regular, lispro, or aspart insulin. Insulin dosing was adjusted to maintain the fasting blood glucose <95 mg/dL and the 2-hour postprandial <120 mg/dL or the 1-hour postprandial <140 mg/ dL. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH. 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Maternal characteristics, obstetric complications, and neonatal

	outcomes were obtained from the respective medical records; Preeclampsia; shoulder dystocia; Cesarean section for obstetric indications included any malpresentation, labor abnormality, suspected macrosomia (sonographic estimated weight _4500 g), or nonreassuring fetal heart rate pattern. Neonatal complications included hypoglycemia (glucose <40 mg/dL), hyperbilirubinemia; respiratory distress syndrome of the newborn, patent ductus arteriosus, and major congenital anomalies diagnosed either ante- or postnatally. Maternal age, parity, prepregnancy weight, body mass index, duration of diabetes, hemoglobin A1C (at entry and final recorded) and gestational age. shoulder dystocia; Regarding neonatal outcomes, gestational age at delivery, birth weight, Apgar scores, admission to the neonatal intensive care unit, respiratory distress syndrome, hypoglycemia, and congenital anomalies.
5. Notas	After institutional review board approval from the University of Tennessee Health Science Center at Memphis was obtained.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 15

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Egerman, 2009
Título resumido: **Perinatal Outcomes in Pregnancies Managed with Antenatal Insulin Glargine**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational age delivery	semanas	37.3 +/- 2.8	65	37.7 +/- 3.3	49
Hypoglycemia NEO	%	29%	65	25%	49
Patent ductus arteriosus	%	13%	65	13%	49
Major anomalies	%	16%*	65	15%	49

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HgB A1c at entry	%	8.0 +/- 2.4		65	8.3+/-2.9		49
HgB A1c final	%	7.04+/-1.4		65	7.48+/-2.09		49
Birth weight	G	3415 +/- 1231		65	3351 +/- 1083		49

APÊNDICE M – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: FANG, 2009
Título resumido: **Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The objective of our study was therefore to determine if any differences exist in maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetics treated with insulin glargine when compared with NPH insulin. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não. 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Não tem.

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 52 with insulin glargine 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 112 pregnant diabetic women 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: The pregnancies of all diabetic women were managed according to an established protocol at our institution which included measurement of capillary glucose values four times daily with adjustments to their insulin dosage as necessary to achieve glycemic control, frequent office visits, serial growth ultrasounds, twice weekly fetal testing in the 3rd trimester, and delivery by 39 completed weeks or earlier as indicated. 1.10) **Tipo de estudo**: retrospective cohort study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: All pregnant women with diabetes (pregestational and gestational), who were presented for care at the Saint Francis Hospital and Medical Centre during the specified time period, were identified using an outpatient diabetic database. All pregestational and gestational diabetic women with singleton pregnancies who were treated with either insulin glargine or NPH insulin as part of their basal (intermediate/long acting) insulin regimen were included in the study. 2.2) **Idade (no resultado)**: Pregestational diabetics = NPH: 30.8+4.9 GLARGINE = 30.5+5.6 Gestational diabetics = NPH = 30.1+5.5 GLARGINE = 31.0+5.5 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): There were 112 pregnant diabetic women identified for analysis, of whom 60 were treated with NPH insulin and 52 with insulin glargine. 2.5) **Critérios de exclusão**: Gestational diabetics, who were treated only with diet modification or oral glyburide, were excluded. Diabetic women with multiple gestations were also excluded. 2.6) **Duração do estudo**: from January 2003 to April 2008. 2.7) **Local do estudo**: Examining records from a single institution - Saint Francis Hospital and Medical Centre.

3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Glargine. 3.1.2 Esquema utilizado: All women in the study also received regular insulin or insulin lispro (Humalog) as part of their prandial (short acting) insulin regimen. The pregnancies of all diabetic women were managed according to an established protocol at our institution 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: Established protocol at our institution 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The following data were abstracted from the medical records of all eligible women: maternal age, parity, type of insulin used, gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight of infant, Apgar score at 1 and 5 min, hypoglycemic episodes, total weight gain during pregnancy, maternal weight at delivery, polyhydramnios, development of pre-eclampsia and development or progression of retinopathy during her pregnancy. Third trimester hemoglobin A1C values. Neonatal data were: presence of congenital malformations, neonatal intensive care unit (NICU), admission, hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome (RDS), episodes of neonatal hypoglycemia, and if death occurred before neonatal discharge.
5. Notas	The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 17

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: FANG, 2009
Título resumido: **Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics.**

Variáveis dicotômica

Pregestational diabetics

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycemia maternal	%	2.7 (n¼1)	37	0	16
Gestational age at delivery	Weeks	37.6+0.8	37	36.4+3.3	16
large for gestational age	%	18.92 (n=7)	37	50.00 (n=8)	16
Neonatal hypoglycemia	%	0	37	25.00 (n=4)	16

Gestational diabetics

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycemia maternal	%	0	15	0	44
Gestational age at delivery	Weeks	38.0+1.0	15	37.5+1.2	44
large for gestational age	%	20.00 (n=3)	15	15.91 (n=7)	44
Neonatal hypoglycemia	%	6.67 (n=1)	15	4.55 (n=2)	44

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
average 3rd trimester hA1C pregestational diabetics treated	%	6.55		11		6.70	7

APÊNDICE N – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: García-Domínguez, 2011
Título resumido: **Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of our study is to retrospectively assess the efficacy and safety of various IA during pregnancy in women with pregestational diabetes. We compared congenital malformation rates and maternal and neonatal outcomes between women on IA and women on human insulin (HI). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento**

	desejado (envolvidos no estudo) IA first trimester, N= 110 IA whole pregnancy, N= 86 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: The final size of the sample was 351 women 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: ? 1ST, 2nd AND 3RD trimester 1.10) **Tipo de estudo**: Estudo observacional tipo caso controle 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: - 2.2) **Idade (no resultado)**: HUMAN INSULIN: 32.0 (3.9) insulin analogues first trimester: 32.4 (4.0) IA whole pregnancy: 32.5 (3.8) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: Of the 351 women, 241 were treated with neutral protamine Hagedorn (NPH) and regular insulin (control group) and 110 women were treated with IA. 2.5) **Critérios de exclusão**: Spontaneous abortions and multiple pregnancies were excluded. 2.6) **Duração do estudo**: January 1998 and April 2008 2.7) **Local do estudo**: Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: The group treated with an IA during the whole pregnancy included only lispro and aspart insulin 3.1.2 Esquema utilizado: 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Hagedorn (NPH) and regular insulin (control group) 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas,**

	diagnósticas e prognósticas)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Congenital malformations; Glycaemic control and insulin dose; Maternal and foetal outcome.
5. Notas	The authors declare no conflicts of interest. Ethical approval for this research was provided by the Hospital Ethical Committee and all mothers gave their informed consent.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo?
30

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: García-Domıínguez, 2011
Título resumido: **Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Total infants with major malformations		IA first trimester,: 4 (3.6%)	110	8 (3.3%)	241
Maternal severe hypoglycemia		2 (2.3%)	86	24 (10%)	241
Week of delivery		37.6 (1.5)	86	37.3 (1.6)	241
Neonatal hypoglycaemia		30 (34.9%)	86	56 (23.6%)	241

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c at conception	%	first trimester: 7.0 (1.2) whole pregnancy: 6.8 (1.1)		110 86	6.8 (1.1)		241
HbA1c second trimester		6.2 (0.6)		86	6.1 (0.7)		241
HbA1c third trimester		6.0 (0.6)		86	6.1 (0.5)		241
Infant weight	G	3,493 (617.2)		86	3,365 (614.3)		241
Macrosomic infant		15 (17.4%)		86	34 (14.3%)		241

APÊNDICE O – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Herrera, 2015
Título resumido: Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: We hypothesize that glycemic control (GC) in women using IDet is not worse than control achieved with NPH. 1.3) **Objetivos**: We sought to determine if IDet is noninferior to insulin NPH in the treatment of hyperglycemia in pregnant patients with GDM and T2DM. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: The randomization sequence generation was obtained by nQuery Advisor (Statistical Solutions, Boston, MA) assignment by the statistician using a blocked randomization scheme (stratified by GDM and T2DM) with a varying block size (2,4,6,8) sequence to produce a computer-generated list. 1.4.2 Sigilo da alocação: The allocation of assignment was concealed and prepared by placement in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes that were kept in the DIPP office; envelopes were drawn in consecutive order. 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes Participants, care providers, and those assessing outcomes were not blinded or masked. 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados

	1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 52 to the detemir group). In the detemir group, 46 patients received the allocation for the duration of treatment and 6 patients did not as they had an allergic reaction. Two patients were lost to follow-up, and 2 discontinued the detemir due to personal preference and switched to an oral hypoglycemic regimen or diet therapy. This left 42 patients for analysis, with 10 patients excluded (6 not receiving the allocated drug, 2 lost to follow-up, 2 discontinued). NPH group, 51 patients received the allocated treatment, and 2 patients did not as their insurance did not cover NPH. Two patients were lost to follow-up. Four patients discontinued NPH and switched to diet or oral hypoglycemic agents. This left 45 patients for analysis, with 8 patients excluded (2 did not receive the allocation, 2 lost to follow-up, and 4 discontinued) 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): NPH 8 DETEMIR 10 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** NPH 45 DETEMIR42 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 87 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: 1.10) **Tipo de estudo**: Randomizado. Open-label, noninferiority, randomized study 1.11') **Cálculo do tamanho da amostra**: With a noninferiority margin of 7 mg/dL (SD _ 10) (deemed feasible based on prior retrospective data10) and a significance level of .05, a sample size of 36 patients per group is required. To account for a potential 20% incomplete/ dropout rate, 44 patients per group (total of 88 patients) were targeted for recruitment.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Eligible subjects were all pregnant women with a viable singleton or twin gestation, with either preexisting T2DM or GDM at _34 weeks, in need of medical therapy, who received care at our institution. 2.2) **Idade (no resultado)**: DETEMIR: 35 [31-38] NPH: 35 [32-38] 2.3) **Sexo**: feminino;

	2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): 105 women consented for randomization (53 to the NPH group, and 52 to the detemir group). 2.5) **Critérios de exclusão**: Exclusion criteria included patients <18 years of age, with type 1 diabetes, and with a known allergy/ prior adverse reaction to NPH or IDet. 2.6) **Duração do estudo**: Between March 2013 and January 2015 Study period of March 2013 through October 2014 2.7) **Local do estudo**: Mount Sinai Roosevelt Hospital, NY
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: DETEMIR 3.1.2 Esquema utilizado: Initial daily total insulin dose was determined based on patient weight (in kilograms) and trimester. In the firsttrimester, patient weight was multiplied by 0.7, in the second trimester by 0.8, and in the third trimester by 0.9 for the total daily dose of insulin (in units) 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The primary outcome of the study was overall mean glucose during the treatment with insulin therapy until delivery. Secondary outcomes included overall mean fasting BG, overall mean postprandial BG, time to achieve GC (sustained for 2 weeks), proportion of patients with GC overall and at specific gestational ages, maternal weight gain, and perinatal/neonatal outcomes.
5. Notas	The study was approved by the institutional review board (#12-166) of Mount Sinai Roosevelt Hospital and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT01837680). informed written consent obtained prior to randomization. They have no disclosures of financial funding.

Referências para outros estudos
Quantas referências existem neste estudo? 15

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim [x] Não [ ] Não sei responder **Se sim, Qual(s)?**

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Herrera, 2015
Título resumido: Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycemic events symptomatic	Episódios	28	42	102	45
median gestational age at delivery	semanas	(38.9 [37.6 - 39.3]	42	38.8 [38.1 - 39.1]	45

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Overall Blood glucose		109.5 +/- 10.0		42	107.4 +/- 7.1		45
Fasting BG		100.7 +/- 10.1		42	97.3 +/- 7.4		45
Postprandial BG		115.2 +/- 10.2		42	112.9 +/- 8.9		45

Legenda: DES PAD = desvio padrão; N = número de participantes

APÊNDICE P – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: HOD, 2008
Título resumido: **Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: A randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The objective of the study was a comparison of insulin aspart (IAsp) with human insulin (HI) in basal-bolus therapy with neutral protamine Hagedorn for fetal and perinatal outcomes of type 1 diabetes in pregnancy. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Randomization was implemented with a block size of 4. Subjects were randomized to IAsp or HI on a 1:1 basis. At the randomization visit, the investigator assigned the lowest available subject number at the site and then revealed the assigned treatment by scratching off the protective surface of the sealed code. 1.4.2 Sigilo da alocação: Não houve mascaramento (open label) 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes Subjects were pregnant (gestational age; _10 weeks) or planning pregnancy at enrollment. 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não tem. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): IAsp (n = 157) = 44 HI (n = 165) = 46 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: - 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** (envolvidos no estudo)

	IAsp, 201 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 412 subjects were randomized and treated (IAsp, 201; HI, 211). 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: - 1.10) **Tipo de estudo**: Randomizado A randomized, parallel, open-label, controlled, multicenter, multinational study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: A total of 380 pregnant women were planned to be included (allowing for a dropout rate of 15% including miscarriages), and a minimum of 100 women were required to be enrolled before pregnancy to ensure data on exposure to study products during the entire gestational period, including organogenesis.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women aged 18 years or older, with type 1 diabetes for 1 year or longer 2.2) **Idade (no resultado)**: IAsp = 29 HI = 29 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): Three hundred twenty-two women with type 1 diabetes received IAsp (n 157) or HI (n 165) 2.5) **Critérios de exclusão**: Exclusion criteria were multiple pregnancy; HbA1c value greater than 8.0% on confirmation of pregnancy; insufficient glycemic control that might compromise safety of mother or child; more than 2 previous miscarriages or stillbirths; previous birth of a child with major congenital malformation; clinically significant impaired renal (diabetic nephropathy, S-creatinine 125 _mol/L or greater or macroalbuminuria) or hepatic function; proliferative retinopathy requiring acute treatment; severe hyperemesis gravidarum requiring hospitalization; current fertility treatment; other endocrinopathy; or the use of concomitant medications contraindicated in pregnancy according to local labeling. Women with more than 2 previous miscarriages or stillbirths or the previous birth of a child with major congenital malformations were excluded in order to minimize any potential bias with regard to an unbalanced distribution of patients who have a substantially increased risk of pregnancy complications.

	2.6) **Duração do estudo**: Carried out between September 2002-April 2005 2.7) **Local do estudo**: Subjects were recruited at 63 study sites in 18 countries.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Insulin aspart (IAsp) = 157 3.1.2 Esquema utilizado: During the study, subjects were allowed to adjust their total daily insulin dose according to their needs. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Human insulin (HI) = 165) 3.2.2 Esquema utilizados: During the study, subjects were allowed to adjust their total daily insulin dose according to their needs. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The following safety endpoints were used to assess pregnancy outcomes and perinatal health: live births/fetal losses; miscarriage (12 weeks or less); late spontaneous abortion (12-21 weeks); stillbirth (22 weeks or longer); gestational age at delivery; preterm delivery (less than 37 weeks); birthweight and weight class (macrosomic [more than 4000 g], small, appropriate, or large for GA (less than the 10th, 10th-90th,_the 90th percentile; based on local growth curves); birth length; congenital malformations or neonatal hypoglycemia (plasma glucose [PG] less than 2.6 mmol/L) requiring treatment; other SAEs (such as unplanned cesarean section, preeclampsia, prolonged labor, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal asphyxia, or infection). Maternal assessments of major hypoglycemia and glycemic control are reported elsewhere.
5. Notas	The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committees and health authorities according to local regulations. Written informed consent was obtained from all subjects before the study start.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 27

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim [X] Não [ ] Não sei responder **Se sim, Qual(s)?**

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: HOD, 2008
Título resumido: **Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: A randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects**

Variáveis dicotômica

Variável	**Unidade de medida**	**Grupo análogo da insulina**		**Grupo insulina humana**	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
Gestational age at delivery, 268 live births	Semanas	37.6 (1.5)	157	37.4 (1.7)	165
Fetal loss (total)		14		21	
Miscarriage		12		15	
Late spontaneous abortion		1		1	
Neonatal death		1		0	
Number with congenital malformations		6		9	
Neonatal hypoglycemia requiring treatment		46 (33.6%)		52 (39.7%)	
Neonatal hypoglycemia not requiring treatment		8		12	

Variável	**Unidade de Medida**	**Grupo análogo da insulina**			**Grupo insulina humana**		
		MÉDIA	**D.PAD**	**N**	**MÉDIA**	**D PAD**	**N**
HbA1c, pregnant at screening	%	6.8	(0.7)	157	6.8	(0.8)	165
Birthweight, corrected for GA	G	3438	(71.5)	157	3555	(72.9)	165

APÊNDICE Q – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: HOD, 2014
Título resumido: **A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of this study was to compare the efficacy and safety of IDet with NPH in pregnant women with type 1 diabetes. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Eligible subjects were randomized 1:1 to receive either IDet (100 U/mL; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) or NPH. 1.4.2 Sigilo da alocação: An open-label trial design was chosen due to the differing appearances of the two treatments. 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): The majority of the 157 non-pregnant subjects were withdrawn because they met the withdrawal criteria of failure to reach A1C _8.0% [_64 mmol/mol] after 9 months (n=14 IDet; n=10 NPH) or failure to conceive within 12 months of randomization (n=44 IDet; n=32 NPH). 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento):

	1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: The subjects were stratified according to pregnancy status. Subjects received the trial drug from randomization until termination/ 6 weeks post-delivery. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Detemir: 89 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Of the total number of pregnancies, the composite pregnancy outcome was experienced by 62.7% (n=89) of IDet and 66.2% (n=96) of NPH-treated pregnancies 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Subjects pregnant at randomization (at 8–12 gestational weeks [GWs]) had the first trial visit at this point and subsequent visits at 14, 24 and 36 GWs, at delivery/ termination, and at 6 weeks post-delivery. Subjects not pregnant at randomization had visits every 3 months until conception and then followed the same visit schedule as detailed above. Non-pregnant subjects who did not reach A1C _8.0% [_64 mmol/mol] after 9 months were withdrawn, as were subjects who did not conceive within 12 months of randomization or who had A1C 48.0% [464 mmol/mol] at confirmation of pregnancy. 1.10) **Tipo de estudo**: Randomized, open-label, multinational, parallelgroup trial. 1.11') **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women (_18 years of age) with type 1 diabetes treated with insulin (any regimen) for at least 12 months who were either planning to become pregnant (screening A1C _9.0% [_75 mmol/mol]; A1C _8.0% [_64 mmol/mol] at confirmation of pregnancy) or were already pregnant with a singleton pregnancy at gestational age (GA) 8–12 weeks (A1C _8.0% [_64 mmol/mol] at pregnancy confirmation) were eligible for inclusion. 2.2) **Idade (no resultado)**: Não tem 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): A total of 470 subjects were randomized, of whom 313 were pregnant during the trial and 157 were not pregnant during the trial. Of the 313 pregnant subjects, 310 were exposed to the trial treatment and were pregnant during the trial (n = 152 IDet; n=158 NPH). Of the total

	number of pregnancies, the composite pregnancy outcome was experienced by 62.7% (n=89) of IDet and 66.2% (n=96) of NPH-treated pregnancies. Pregnant at randomization: IDet (n=79) NPH (n=83) Pregnant after randomization: IDet (n=73) NPH (n=75) 2.5) **Critérios de exclusão**: Subjects with impaired hepatic or renal function, uncontrolled hypertension (systolic blood pressure _140mmHg and/or diastolic blood pressure _90 mmHg), undergoing medical infertility treatment, or who had been previously randomized in this trial were excluded. 2.6) **Duração do estudo**: between May 2007 and August 2010. 2.7) **Local do estudo**: This trial was conducted at 79 sites in 17 countries.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Detemir. 3.1.2 Esquema utilizado: IDet or NPH was administered subcutaneously at the same time and with the same frequency as the basal insulin that was given prior to randomization. IAsp was administered 0–15 min before each main meal. Basal insulin doses were titrated according to fasting and pre-dinner plasma glucose (PG) values of 72–108 mg/dL (4.0–6.0 mmol/L). The bolus insulin doses were titrated according to preprandial values of 72–108 mg/dL (4.0–6.0 mmol/L) and 2-h post-prandial PG values of5126 mg/dL (57.0 mmol/L). 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH. 3.2.2 Esquema utilizados: IDet with NPH insulin, both used in combination with prandial IAsp in a basal–bolus regimen. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The primary endpoint was A1C at 36 GWs as an indicator of glycemic control. Secondary perinatal and obstetric pregnancy safety endpoints included: a composite pregnancy outcome, GA at delivery, small/large (510th or 490th percentile) for GA, birth weight, macrosomia (more than 4000 g), live births, early fetal death, perinatal mortality, neonatal mortality and induced abortions, neonatal hypoglycemia, congenital malformations, preterm delivery, preeclampsia and adverse events (AEs). AEs were recorded for the fetus/child until 6 weeks after birth. Maternal AEs were recorded from first trial-related activity until 6 weeks

	after giving birth. A serious AE included death of the fetus/neonate (miscarriage, stillbirth or neonatal death) and any congenital malformation. A severe AE was defined as an event that considerably interfered with the subject's daily activities.
5. Notas	The trial is registered as ClinicalTrials.gov number NCT00474045. The trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines, and was approved by respective ethics committees and health authorities according to local regulations. International review board approval was obtained prior to the start of the trial for each trial center. Written informed consent was obtained from the subjects prior to trial entry or any trial-related activities.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 30

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: HOD, 2014

Título resumido: **A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Spontaneous abortion	N	10	152	8	158
Perinatal death	N	2	152	1	158
Neonatal death	N	0	152	0	158
Macrosomia (44000 g)	N	24	152	35	158
Neonatal hypoglycemia524 hours post-delivery	N	15	152	24	158
gestational age	weeks	38.2		37.8	
malformations	n	8	142	8	145

Legenda: N= número de participantes.

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Birth weight	g	3504	645	152	3571	601	

APÊNDICE R – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Imbergamo, 2008
Título resumido: Use of Glargine in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of this study was to report a case-control study in which we retrospectively investigated neonatal outcomes and maternal metabolic parameters in pregnant women affected by TIDM treated with insulin glargine or neutral protamine Hagedorn (NPH) compared with healthy controls. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento**

	desejado: 15 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 73 pregnant women (30 with TIDM and 43 healthy [control]) were included in the study. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: First, second and third trimester 1.10) **Tipo de estudo**: Retrospective case control study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Pregnant women with TIDM who were followed up in the Diabetes and Pregnancy Outpatient Clinic at the University of Palermo, Palermo, Italy (2004-2007), within 8 -+ 3.4 weeks subsequent to a positive pregnancy test were included in the study. 2.2) **Idade (no resultado)**: NPH therapy: mean age, 30.1 [2.4] years; glargine therapy (mean [SD] age, 27.4 [5.2] years 43 healthy women (mean age, 26.7 [6.2] years) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): 15 received glargine therapy, 15 received NPH therapy, 43 women served as controls. 2.5) **Critérios de exclusão**: Patients who were transferred to other hospitals during pregnancy or follow-up, those who did not give their consent to continue glargine during pregnancy and therefore switched to NPH, and those who had spontaneous miscarriages during the first trimester were excluded from the study. 2.6) **Duração do estudo**: (2004-2007) 2.7) **Local do estudo**: Followed up in the Diabetes and Pregnancy Outpatient Clinic at the University of Palermo, Palermo, Italy.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Glargine therapy (mean [SD] age, 27.4 [5.2] years; IR = 0.22 [0.05] IU/kg of body weight [BW]), 3.1.2 Esquema utilizado: All patients were treated with conventional basal-bolus insulin therapy

	(glargine or NPH) (aspart or lispro analogs at the 3 main meals and at bedtime) 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**: In all women, metabolic status was determined daily by mean glycemic values (2-hour postprandial blood glucose) and glycosylated hemoglobin (HbAlc) values (at 3-month intervals). Fetal measurements (<50th and >90th centiles of the head circumference, abdomen circumference, and femoral length) were evaluated by ultrasound at second and third trimesters. Weight and femoral length were assessed at birth.
5. Notas	Fonte de fomento, comissão de ética, conflito de interesses.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 35

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Imbergamo, 2008
Título resumido: Use of Glargine in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Week of delivery, mean (SD)	Semanas	36.42 (2.21)	15	37.04 (1.27)	15
Mild hypoglycemia Sporadic	Episódios	9 (60.0)	15	8 (53.3)	15
Mild hypoglycemia Frequent	Episódios	5 (33.3)	15	7 (46.7)	15
Severe hypoglycemia	Episódios	1(6.7)	15	-	15
large for gestational age (LGA)		7 (46.7%)	15	4 (26.7%)	15

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbAlc% At conception	%	7.40 (0.88)		15	8.20 (1.40)		15
HbAlc% First trimester	%	*6.86* (0.95)		15	7.79 (1.13)		15
HbAlc% Second trimester	%	*6.16* (0.67)		15	*6.62* (0.80)		15
HbAlc% Third trimester	%	6.23 (0.86)		15	6.47 (0.95)		15
Fasting	mmol/L	7.54 (2.22)		15	11.14		15

glucose First trimester					(4.00)		
Fasting glucose Second trimester	mmol/L	6.83 (1.41)		15	9.17 (2.80)		15
Fasting glucose Third trimester	mmol/L	7.05 (1.55)		15	*Z96* (2.22)		15
Neonatal weight, mean (SD),	g	3278 (756)		15	3503 (455)		15

APÊNDICE S – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: JOVANOVIC, 1999
Título resumido: **Metabolic and Immunologic Effects of Insulin Lispro in Gestational Diabetes**

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The primary objective of this study was to c o m p a re immunologic effects of insulin l i s p ro, as a safety concern, with those of regular human insulin in the treatment of patients with gestational diabetes, while at the same time assuring efficacy at least equal to that of regular insulin. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: If the ultrasonic examination documented an anatomically normal fetus, computer- g e nerated random numbers assigned the women to receive either subcutaneous insulin lispro (*n* = 19) or regular insulin t reatment (*n* = 23). 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes Because the two insulin preparations need to be injected at diff e rent times in relation to the meal, the study was not blinded. 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): but one of the women randomized to regular insulin decided not to continue

	1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: To receive either subcutaneous insulin lispro (*n* = 19). 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 42 women were recruited to participate in the study. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Baseline, 6 weeks after enro l l m e n t, at delivery, P o s t p a rtum. Heel stick glucose determinations were then p e rf o rmed at 2, 4, and 6 h after birth. 1.10) **Tipo de estudo**: This study was a randomized open-label parallel - group design. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women with gestational diabetes diagnosed at 14–32 weeks of gestation using the Carpenter and Coustan modification of the National Diabetes Data Group (NDDG) criteria (13), who failed to obtain adequate glucose control with diet and exercise, were recruited to participate in the study. 2.2) **Idade (no resultado)**: Lispro: 34.2 ± 1.3 Regular: 29.8 ± 1.0 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): To receive either subcutaneous insulin lispro (*n* = 19) or regular insulin t reatment (*n* = 23). 2.5) **Critérios de exclusão**: Patients were excluded if they had received prior treatment with insulin, had p regestational diabetes, or demonstrated s i g n i ficant concurrent organic disease. 2.6) **Duração do estudo**: 2.7) **Local do estudo**: Santa Barbara, California.
3. Grupos	3.1) **Grupo de intervenção**:

analisados	3.1.1 Insulina análoga: Insulin lispro (Humalog) 3.1.2 Esquema utilizado: The initial total daily insulin dose was calculated according to the following formula: 0.7 U k g2 1 day 21 if insulin therapy was initiated by 21 weeks of gestation; 0.8 U k g21 day 21 if initiated between 21 and 26 weeks of gestation; and 0.9 U k g21 d a y21 if initiated at 26 weeks of gestation or later. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Regular human insulin (Humulin R) 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Neonates were weighed and Apgar scores (22), plasma glucose concentrations, complete blood counts, and bilirubin concentrations were determined. Baseline blood determinations included HbA1c, chemistry panel, hemoglobin, hematocrit, and anti-insulin antibody binding. Serum insulin, blood glucose, and C-peptide concentrations were measured .
5. Notas	Subjects signed informed consent approved by the Institutional Review Board.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 33

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: JOVANOVIC, 1999
Título resumido: **Metabolic and Immunologic Effects of Insulin Lispro in Gestational Diabetes**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
HIPOGLICEMIA TOTAL materna	n	0.88 ± 0.25	19	2.20 ± 0.86	23
Gestational week at delivery	Week	38.8 ± 0.3	19	38.8 ± 0.2	22
Neonatal Weight (g)	G	3,098 ± 202	19	3,169 ± 78	22
Plasma glucose (mg/dl) fasting	(mg/dl)	79.8 ± 2.9	19	81.5 ± 2.8	23?

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
Maternal HbA1c At enrollment		5.47 ± 0.09		19	5.24 ± 0.09		23?
6 weeks later		5.12 ± 0.11		19	5.16 ± 0.12		23?
Difference from baseline		0.35 (5.7%)		19	0.07 (2.8%)		23?

APÊNDICE T – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Lapolla, 2008
Título resumido: **Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: This study aims to analyze Italian data emerging from a multicenter, retrospective study comparing mothers with type 1 diabetes mellitus before pregnancy who were attending the same Diabetes Centers during the same period and were treated with either insulin lispro or regular insulin. We focused mainly on maternal and fetal outcome and particularly on congenital malformations. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): LISPRO: MATERNO: 72; FETO: 72 -> 69 = 3 PERDAS REGULAR: MATERNAL: 298; FETO: 298 -> 269 = 29 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção:

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 72 pregnant women with type 1 diabetes treated with insulin lispro 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 2 pregnant women with type 1 diabetes treated with insulin lispro and 298 treated with regular insulin. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: At conception, 1st trimester, 3rd trimester 1.10) **Tipo de estudo**: Coorte retrospectivo. Multicenter, retrospective study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women with diabetes before pregnancy. 2.2) **Idade (no resultado)**: REGULAR: 30.6 ± 4.6 LISPRO: 31.1 ± 4.8 2.3) **Sexo**: feminino. 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): The study involved 72 pregnant women with type 1 diabetes treated with insulin lispro and 298 treated with regular insulin; all patients were on intensive insulin treatment. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem 2.6) **Duração do estudo**: between January 1st, 1998 and December 31st, 2001. 2.7) **Local do estudo**: 15 Italian Diabetes Centers.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Lispro. 3.1.2 Esquema utilizado: 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Regular 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**:

	HbA1c at conception and during the first and third trimesters, frequency of severe hypoglycemic episodes, spontaneous abortions, mode and time of delivery, fetal malformations and mortality. To assess neonatal outcome, we recorded weight at birth and any macrosomia, babies large or small for gestational age (LGA, SGA), congenital malformations and neonatal mortality
5. Notas	The study, made in accordance with the Helsinki Declaration, was approved by the local Ethics Committee. All the patients contacted agreed to take part in the study.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 34

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Lapolla, 2008
Título resumido: **Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Severe hypoglycemic episodes [(95% CI)]	%	2.8 (0.3–9.7)	72	5.4 (3.1–8.6)	298
Spontaneous abortions [% (95% CI)]	%	2.8 (0.3–9.7)	72	7.4 (4.7–11)	298
Delivery (gestational) (M ± SD)	Week	37 ± 2	72	36.5 ± 3.9	298
Mortality (% (95% CI))	%	0	69	1.0 (0.2–2.9)	269
malformations	n	3 (4.3%)	69	12 (4.5%)	269

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c At Conception	**%**	7.4 ± 1.7		**72**	7.4 ± 1.5		**193**
1st rimester	**%**	6.7 ± 1.4*		**39**	7.3 ± 1.4		**243**
3rd trimester	**%**	6.0 ± 1.0		**68**	6.2 ± 1.2		**244**
Newborn weight (g), (M ± SD)	**G**	3,404 ± 611		**69**	3,288 ± 662		**269**
Macrosomia[4,000 g (% (95% CI))	**G**	14.5 (7.2–25.0)		**69**	11.5 (7.3–15.1)		**269**

APÊNDICE U – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: MATHIESEN, 2007
Título resumido: **Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy.**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: We hypothesized that use of the rapid-acting insulin analog, insulin aspart (IAsp), for meal-related insulin replacement may be of benefit during pregnancy complicated by diabetes by providing better control of postprandial hyperglycemia with less hypoglycemia, compared with regular human insulin (HI). 1.3) **Objetivos**: The aim of this study was to evaluate the risk of major maternal hypoglycemia, metabolic control, and safety, including perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes on IAsp. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Subjects were randomized (1:1) to IAsp (100 units/ml; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) or HI (100 IU/ml; Novo Nordisk) in combination with NPH insulin (Novo Nordisk) one to four times per day. Subjects were allocated to the lowest available treatment number at each center. 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**:

	1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Follow-up visit 6 weeks postdelivery. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Iasp: 157 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: A total of 417 women with type 1 diabetes participated in this study. In total, 412 subjects were randomized and treated. Of these, 322 (IAsp, 157; HI, 165) were pregnant during the study (ITTpregnant cohort). In total, 223(IAsp, 113; HI, 110) were pregnant at screening, and 99 (IAsp, 44; HI, 55) became pregnant after screening. 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Subjects pregnant at screening attended a first-pregnancy assessment/ randomization (P1) visit (_2 weeks after screening); clinic visits at the end of the first, second, and third trimester (P2–P4) (12, 24, and 36 weeks' gestation); delivery/termination (T); and follow-up visit 6 weeks postdelivery. 1.10) **Tipo de estudo**: Randomizado. Open-label, randomized, parallel-group study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Eligible subjects were aged_18 years with insulin-treated type 1 diabetes for _12 months and were either pregnant with a singleton pregnancy (gestational age _10 weeks) or planning to become pregnant. A1C was _8% at confirmation of pregnancy. 2.2) **Idade (no resultado)**: IAsp: 29.0 +/- 4.7 HI: 29.0 +/- 4.5 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes:** In total, 412 subjects were randomized and treated. Of these, 322 (IAsp, 157; HI, 165) were pregnant during the study (ITTpregnant cohort). In total, 223 (IAsp, 113; HI, 110) were pregnant at screening, and 99 (IAsp, 44; HI, 55) became pregnant after screening. Withdrawal patterns in pregnant women were similar between treatments. Overall, 190 (IAsp, 102; HI, 88) of those pregnant and 74 (IAsp, 31; HI, 43) of those not pregnant at screening completed pregnancy and the trial

	intervention. 2.5) **Critérios de exclusão**: Subjects not pregnant at screening were withdrawn if not pregnant _12 months after randomization. Subjects with multiple pregnancy, fertility treatment, clinically significant gynecological conditions, diabetic nephropathy; or medical problems; a previous child born with major congenital malformations; multiple miscarriage; or stillbirths (more than two) were excluded. 2.6) **Duração do estudo**: Subjects were recruited between September 2002 and August 2004 2.7) **Local do estudo**: Conducted at 63 sites in 18 countries, mainly within Europe.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Insulin aspart (IAsp) 3.1.2 Esquema utilizado: IAsp was injected immediately before meals and HI within 30 min before the meal. All insulins were injected subcutaneously using the NovoPen 3.0 (Novo Nordisk). Because study insulin injection timing varied, an open-label approach was used. The starting dose for both study insulins was 100% of dose at study entry. Insulin doses were titrated to optimal levels throughout the study based on selfmonitored plasma glucose levels and the targets for blood glucose control: preprandial 4.1– 6.1 mmol/l, 1 h postprandial _8.6 mmol/l, 2 h postprandial _7.5 mmol/l (according to American Diabetes Association guidelines), and A1C_6.5%. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: Regular human insulin (HI). 3.2.2 Esquema utilizados: Subjects pregnant at screening attended a first-pregnancy assessment/randomization (P1) visit (_2 weeks after screening); clinic visits at the end of the first, second, and third trimester (P2–P4) (12, 24, and 36 weeks' gestation); delivery/termination (T); and follow-up visit 6 weeks postdelivery. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: This study presents data on maternal hypoglycemia, glycemic control, and safety. Primary study end point was major (requiring third-party assistance with plasma glucose _3.1 mmol/l or reversal of symptoms after food, glucagon, or intravenous glucose) hypoglycemia during pregnancy. Minor (plasma glucose _3.1 mmol/l with or without

	symptoms) and symptoms-only (no plasma glucose measurement or plasma glucose _3.0 mmol/l) hypoglycemia were also recorded by subjects in their diaries. Nocturnal hypoglycemia was taken as episodes between midnight and 0600 h. Efficacy end points were A1C and self-measured 8-point plasma glucose profile. Subjects were asked to perform an 8-point plasma glucose profile during the week before randomization and clinic visits P1–P4 using a Medisense (Maidenhead, U.K.) blood glucose meter. Other safety assessments included maternal adverse events, obstetric complications, diabetes complications, pregnancy outcomes, and delivery details.
5. Notas	The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by respective ethics committees and health authorities according to local regulations. Written informed consent was obtained from subjects before study start.

Referências para outros estudos: 39

Quantas referências existem neste estudo?

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: MATHIESEN, 2007
Título resumido: **Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hipoglicemia major	N	38	157	35	165
All Hipoglicemia	n	149	157	150	165

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
A1C	(%)	7.0 +/- 0.8		157	6.9 +/- 1.0		165

APÊNDICE V – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: MATHIESEN, 2012
Título resumido: **Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin DetemirWith NPH Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The primary aim of this study was to compare glycemic control as measured by A1C at 36 gestational weeks (GWs) in pregnant women with type 1 diabetes treated with either IDet or neutral protamine Hagedorn (NPH). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Subjects were randomized 1:1 (using Interactive Voice/Web Response System) to either IDet (100 units/mL; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) or NPH insulin (100 units/mL; Novo Nordisk) (both with prandial insulin aspart [100 units/mL; Novo Nordisk] in a basal-bolus regimen) and stratified according to pregnancy status (nonpregnant and pregnant at randomization). 1.4.2 Sigilo da alocação: (using Interactive Voice/Web Response System) 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento):

	1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não. 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Subjects were administered the trial drug from randomization until termination/6 weeks postdelivery. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Exposed to IDet (n = 152). 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Subjects were recruited between May 2007 and August 2010. In total, 470 subjects were randomized, and 313 women were pregnant during the study, of whom 310 (IDet, 152; NPH, 158) were exposed to study treatment (FAS) (Supplementary Data online). In total, 162 subjects were randomized during early pregnancy (IDet, 79; NPH, 83) and 148 subjects were randomized before pregnancy (IDet, 73; NPH, 75). 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: The primary end point was A1C at 36 GWs as an indicator of glycemic control after treatment with IDet versus NPH insulin. Secondary efficacy end points included A1C during 8–12, 14, and 24 GWs, number of subjects obtaining a predefined goal of A1C #6.0% at both 24 and 36 GWs, fasting PG (FPG) values, and 8-point self-monitored PG (SMPG) profiles at 8–12, 14, 24, and 36 GWs. 1.10) **Tipo de estudo**: This open-label, randomized, parallel-group study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: In summary, eligible subjects were women with type 1 diabetes treated with insulin (any regimen) for at least 12 months before randomization and either planning to become pregnant (screening A1C#9.0%) or already pregnantwith a singleton pregnancy at gestational age 8–12 weeks. At confirmation of pregnancy, all subjects were required to have an A1C <=8.0%. 2.2) **Idade (no resultado)**: Detemir: 29.7 (4.6) NPH 30.4 (4.2) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): In total, 470 subjects were randomized, and 313 women were pregnant during the study, of whom 310 (IDet, 152; NPH, 158) were exposed to

	study treatment (FAS) (Supplementary Data online). In total, 162 subjects were randomized during early pregnancy (IDet, 79; NPH, 83) and 148 subjects were randomized before pregnancy (IDet, 73; NPH, 75). 2.5) **Critérios de exclusão**: Subjects with impaired hepatic or renal function or uncontrolled hypertension (systolic blood pressure $140 mmHg and/or diastolic blood pressure $90 mmHg), undergoing medical infertility treatment or who had been previously randomized in this trial were excluded. 2.6) **Duração do estudo**: Subjects were recruited between May 2007 and August 2010. 2.7) **Local do estudo**: Conducted at 79 sites in 17 countries
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: DETEMIR 3.1.2 Esquema utilizado: IDet and NPH insulin were administered subcutaneously at the same time of day and with the same frequency as the basal insulin that was taken prior to randomization, mainly once or twice daily. Insulin aspart was administered before each meal. All basal insulin doses were titrated according to fasting or predinner capillary plasma glucose (PG) values (Supplementary Data online). All bolus insulin doses were titrated according to pre- and postprandial PG values (Supplementary Data online). All insulin doses (both bolus and basal) were adjusted according to a preprandial PG target of 72–108 mg/dL (4.0–6.0 mmol/L) and a 2-h postprandial glucose target of ,126 mg/dL (,7.0 mmol/L). 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim
4. Variável	4.1) **Variável primária**: This article presents data on glycemic control, maternal hypoglycemia, and maternal safety. Maternal safety end points during pregnancy reported here included minor and major hypoglycemia, deterioration of retinopathy, and adverse events (AEs). Other maternal end points included insulin dose during the pregnancy period and weight gain calculated as weight at 36 GWs minus weight at 8–12 GWs.
5. Notas	Was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by respective ethics committees and health authorities

	according to local regulations. Written informed consent was obtained from subjects before study start. AcknowledgmentsdThis study was funded by Novo Nordisk. E.R.M. is a member of an international scientific advisory board and has received fees for giving talks forNovoNordisk. L.B. is an employee of NovoNordisk and owns stocks in the company. M.H., L.J., and P.D. are members of an international scientific advisory board for Novo Nordisk. D.R.M. is a member of an international scientific advisory board, contributed to advisory committees, and has received honoraria from Novo Nordisk in the past for giving lectures. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported. E.R.M. researched data, contributed to discussion, and wrote, reviewed, and edited the manuscript. M.H., M.I., S.D.G., L.B., L.J., P.D., and D.R.M. researched data, contributed to discussion, and reviewed and edited the manuscript. E.R.M. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 9

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: MATHIESEN, 2012
Título resumido: **Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin DetemirWith NPH Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana NPH	
		Observados	N	Observados	N
ALL HIPOGLICEMIA		144	152	146	158

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana NPH		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1C	%	6.95 (0.82)		152	7.08 (0.76)		158
Fasting plasma glucose	(mg/dL)	106.0 (59.2)		152	107.8 (58.1)		158

APÊNDICE X – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Negrato, 2010
Título resumido: **Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of this study was to report a prospectively investigated neonatal and maternal outcomes as well as maternal metabolic parameters in women affected by pregestational or gestational diabetes treated with glargine or NPH insulin. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: These patients were randomly assigned to receive treatment with glargine or NPH insulin. 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): não 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não.

	1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: Não. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** (envolvidos no estudo) Pregestational (n = 56) = Glargine (18) Gestational (n = 82) = Glargine (37) 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Pregestational (n = 56) = Glargine (18) NPH (38) Gestational (n = 82) = Glargine (37) NPH (45) 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**:- 1.10) **Tipo de estudo**: observational prospective cohort study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: - From the Basic Health Units (BHUs) where they used to be treated (pregestational diabetes) or had their diagnosis done by the 24–28th gestation week (gestational diabetes). 2.2) **Idade (no resultado)**: Pregestational: Glargine = 30.4 +/- 7.1 NPH 28.1 +/- 7.2 Gestational: Glargine = 30.9 +/- 4.2 NPH 31.7 +/- 6.8 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): There were 138 women enrolled in the study; 56 had pregestational diabetes and 82 had gestational diabetes. Out of the pregestational group, 18 were treated with glargine and 38 with NPH insulin. Among those with gestational diabetes, 37 were treated with glargine and 45 with NPH. 2.5) **Critérios de exclusão**: não. 2.6) **Duração do estudo**: from January 2004 to April 2009. 2.7) **Local do estudo**: Conducted at Saint Isabel Maternity Hospital
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: GLARGINE 3.1.2 Esquema utilizado: However, the insulin dose to treat pregestational group receiving glargine was significantly lower than that in NPH-treated group (0.46 _ 0.24 units/kg vs. 0.76 _ 0.34 units/kg; p = 0.003). All women also received insulin lispro as part of their prandial (short acting) insulin

	regimen 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: 0.76 +/- 0.34 units/kg; (p = 0.003). 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? SIM
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The following data were collected: maternal age, duration of diabetes, gestational age, modality of delivery, weight before and at term of pregnancy (D weight), values of fasting glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c) at 36th gestational week, insulin dose, type of insulin used, preexistence or worsening of retinopathy, pregestational hypertension, newonset pregnancy hypertension, preeclampsia [22], preexistence or worsening of nephropathy during pregnancy, micro and macroalbuminuria, occurrence of hypoglycemia
5. Notas	There are no conflicts of interest.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo?
25

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Negrato, 2010
Título resumido: **Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational age Pregestational	dias	258 +/- 10	18	255 +/- 18	38
Gestational age Gestational	Dias	264 +/- 10	37	256 +/-_ 34	45
Mild hypoglycemia Pregestational	n (%)	0	18	9 (24)*	38
Sporadic hypoglycemia Pregestational	n (%)	0	18	6 (16)*	38
Frequent hypoglycemia Pregestational	n (%)	0	18	3 (8)*	38
Severe hypoglycemia Pregestational	n (%)	0	18	10 (27)*	38
Mild #hypoglycemia DMG	n (%)	1 (2.5)	37	6 (13)*	45
Sporadic hypoglycemia DMG	n (%)	1 (2.5)	37	3 (7)	45
Frequent hypoglycemia DMG	n (%)	0	37	3 (7)*	45
Severe hypoglycemia	n (%)	0	37	1 (2)	45

DMG					
Macrosomia Pregestational	n (%)	3 (17)	18	8 (21)	38
Macrosomia DMG	n (%)	7 (18)	37	6 (13)	45
Congenital malformations Pregestational	n (%)	1 (5.5)	18	4 (11)	38
Congenital malformations DMG	n (%)	1 (2.5)	37	6 (13)*	45
Fetal death	n (%)	-	18	2 (6)*	38
Fetal death	n (%)	-	37	-	45

Variável	**Unidade de Medida**	**Grupo análogo da insulina**			**Grupo insulina humana**		
		MÉDIA	**DES PAD**	**N**	**MÉDIA**	**DES PAD**	**N**
HbA1c 36th week Pregestational	%	7.2 +/- 1.3		18	7.6 +/- 2.0		38
HbA1c 36th week Gestational	%	6.1 +/- 0.8		37	6.1 +/- 0.8		45
Birth weight Pregestational	Kg	3.51 +/- 0.52		18	3.29 +/- 0.7		38
Birth weightDMG	kg	3.45 +/- 0.64		37	3.30 +/- 0.52		45

APÊNDICE Y – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Persson, 2002
Título resumido: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The primary objectives of the present study were to compare the efficacy and safety of preprandial administration of rapid-acting lispro analogue with regular short-acting insulin to pregnant women with type 1 diabetes with respect to blood glucose control. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Randomisation was conducted at a central site according to four-patient block model (AABB, etc.). 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes Open label. 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Seven patients did not satisfy our inclusion criteria (one had HbA1c > 9%, six received lispro insulin) and two were unwilling to participate. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento):

	1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Lispro insulin (n_ 16) Regular insulin (n_ 17) 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: Thirty-three women with type 1 diabetes participated 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: Evaluation of blood glucose control was based on six daily glucose measurements during a week performed at gestational week 14 (before the start of the study) and weeks 21, 28 and 34 (during the study period). HbA1c was determined every 4th week 1.10) **Tipo de estudo**: Open label randomised multicentre study. 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Duration of diabetes for a minimum of 2 years, age 20 years or more, multiple dose regimen with regular and NPH insulin, initial HbA1c value below 9%. 2.2) **Idade (no resultado)**: LISPRO: 31 (25 - 33) REGULAR: 30 (21- 34) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: Sixteen patients were randomised to lispro and 17 to regular insulin therapy. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: - 2.7) **Local do estudo**: The study was conducted in four centres: the Departments of Obstetrics and Gynaecology at Huddinge Hospital, Karolinska Hospital, So¨ dersjukhuset in Stockholm and O¨ rebro Regional Hospital.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: LISPRO. 3.1.2 Esquema utilizado: Insulin therapy followed a multiple injection regimen with administration of lispro (Humalog†) or regular insulin (Humulin Regular†/Actrapid†) immediately before or thirty minutes before meals respectively. Medium acting NPH insulin was administered at bedtime and when needed

	before breakfast. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Indices of glycemic control, Perinatal outcome, progression of retinopathy
5. Notas	The study was approved by the regional ethics committee at the Karolinska Institute, Stockholm. It was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and followed The European and Swedish GCP-guidelines.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 13

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[X] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: Persson, 2002

Título resumido: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Hypoglycaemia	n	0	16	2	17

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c 14 weeks	%	5.3 (3.9 - 6.7)		16	5.8 (4.9 - 7.5)		17
HbA1c 20 weeks	%	5.4 (4.1 - 6.3)		16	5.6 (4.6 - 6.8)		17
HbA1c 24 weeks	%	5.4 (4.3 - 5.9)		16	5.3 (4.7 - 6.7)		17
HbA1c 28 weeks	%	5.3 (4.5 - 5.6)		16	5.3 (4.7 - 6.9)		17
HbA1c 32 weeks	%	5.2 (4.5 - 5.9)		16	5.3 (4.2 - 7.3)		17
HbA1c 36 weeks	%	5.3 (4.6 - 5.9)		16	5.0 (4.5 - 6.7)		17
HbA1c last weeks	%	5.2 (4.6 - 5.9)		16	5.0 (4.5 - 6.7)		17
blood glucose Before breakfast*	mmol/l	6.189 +/- 3.04		16	6.999 +/- 3.43		17
blood glucose After breakfast*	mmol/l	7.809 +/- 4.00		16	8.329 +/- 3.58		17
blood glucose Before	mmol/l	6.189 +/- 2.92		16	6.619 +/- 3.23		17

lunch*							
blood glucose After lunch*	mmol/l	6.249 +/- 3.20		16	7.339 +/- 4.12		17
blood glucose Before dinner*	mmol/l	7.309 +/- 3.00		16	7.089 +/- 2.80		17
blood glucose After dinner*	mmol/l	6.689 +/- 2.96		16	7.489 +/- 3.97		17
blood glucose	mmol/l			16			17

***** Pregnancy week 14. Tem tbm Pregnancy weeks 21, 28 and 34 no artigo

APÊNDICE Z – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Pettitt, 2007
Título resumido: **Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: The efficacy and safety of insulin aspart (IAsp), a rapid-acting human insulin analogue, were compared with regular human insulin (HI) as the bolus component of basal-bolus therapy for subjects with gestational diabetes mellitus (GDM). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: Were randomized to receive either IAsp (NovoLog®; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) 5 min before meal or regular human insulin (HI, Novolin R; Novo Nordisk A/S) 30 min before meal. 1.4.2 Sigilo da alocação: Open-label trial 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Four subjects discontinued the study since they delivered early and one subject discontinued due to the inability during the meal test to provide adequate blood samples because of excessive clotting.

	1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: 6 weeks postpartum. 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: Aspart 14 IR 13 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 27 women with GDM 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: The trial period extended from the diagnosis of insulin requiring GDM (18–28th week of pregnancy) to 6 weeks postpartum. 1.10) **Tipo de estudo**: Randomized, parallel-group, open-labelled trial 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women (age 30.7 +/- 6.3 years, HbA1c < 7.0% at diagnosis, able and willing to perform self-measured BG readings seven times a day and inject insulin at least four times a day) with GDM. 2.2) **Idade (no resultado)**: Aspart: 31.6 +/- 5.9 Regular: 29.7 +/- 6.9 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes:** Twenty-seven subjects were randomly assigned to receive either IAsp (*N*= 14) or HI (*N*= 13). Thirteen (93%) subjects in the IAsp group and nine (69%) in the HI group completed the study. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: The trial period extended from diagnosis of GDM (18–28 weeks) to 6 weeks postpartum. 2.7) **Local do estudo**: Santa Barbara, CA.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: ASPART

	3.1.2 Esquema utilizado: IAsp (NovoLog®; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) 5 min before meal. Subjects also received insulin NPH (Novolin N; Novo Nordisk A/S) as the basal insulin. The initial treatment regimen consisted of two daily doses (morning and bedtime) of NPH and three daily doses of either IAsp or HI according to the scale published by Jovanovic *et al.* Insulin administration was initiated at the time GDM was diagnosed and continued through the end of pregnancy. The initial total insulin dose was 0.8 U/kg per day if gestation < 26 weeks or 0.9 U/kg per day if gestation >=26 weeks. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: REGULAR. 3.2.2 Esquema utilizados: Regular human insulin (HI, Novolin R; Novo Nordisk A/S) 30 min before meal. Subjects also received insulin NPH (Novolin N; Novo Nordisk A/S) as the basal insulin. 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Safety assessments were based on adverse events (AEs), cross-reactive insulin antibodies. HbA1c, Glucose, C-peptide, insulin and proinsulin values during the meal test, Safety profile, Hypoglycaemic episodes, Insulin-specific antibodies and cross-reacting insulin antibodies, Examination of cord blood serum for the presence of insulin, Pregnancy outcome—neonatal assessment.
5. Notas	The study was performed with the approval of the Cottage Health Systems institutional review board at the study site. Written informed consent was obtained from all subjects before any trial-related activities were initiated. This study was supported in part through a contract with Novo Nordisk Inc, of which C.H. is an employee.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 29

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Pettitt, 2007
Título resumido: **Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus.**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Symptomatic hypoglycaemic episodes	N(%)	10 (71%)		9 (69%)	

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c 36–38th week of pregnancy	%						
Average glucose concentrations during the 4-h meal test	(mmol/l	950+/36			1096 +/- 58		
peak glucose concentration occurred at the 60-min time point	(mmol/l	5.4 +/- 0.21			6.2 +/-0.33		
Glucose Week 6	(mmol/l	4.2 +/- 0.57		15	4.8 +/- 0.8		15
mean weight	kg	3.1 +/- 0.5 kg			3.0 +/- 0.5		
Macrossomia		0			0		

APÊNDICE AA – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Price, 2007
Título resumido: Use of insulin glargine during pregnancy: a case–control pilot study

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: não tem. 1.2) **Hipóteses**: não tem. 1.3) **Objetivos**: The aim of our study was to determine whether insulin glargine treatment during pregnancy is associated with increased fetal macrosomia or neonatal morbidity. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Two women in the insulin glargine group developed pre-eclampsia. Matched controls with a diagnosis of pre-eclampsia were identified for these women. 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção:

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 32 Glargine 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 64 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: at delivery ... 1.10) **Tipo de estudo**: Case-control study 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: women with singleton pregnancies, who had been treated with insulin glargine between 2003 and 2005, were identified using the obstetric database of the John Radcliffe 2.2) **Idade (no resultado)**: DM1: controle: 34.4 (4.3) glargine: 28.4 (5.8) DMG: controle:: 34.6 (4.8) glargine: 32.0 (5.5) 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): pregnant women with diabetes treated with GLARGINE: 32 control group of 32 2.5) **Critérios de exclusão**: Women with coexisting medical problems, such as renal or cardiac disease, were excluded from the study. 2.6) **Duração do estudo**: 2003 and 2005 2.7) **Local do estudo**: John Radcliffe, Hospital, Oxford
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Glargine 3.1.2 Esquema utilizado: All women in the study were treated with a single bedtime injection of intermediate-acting human insulin or insulin glargine, combined with either insulin lispro, insulin aspart or short-acting human insulin before meals. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: An intermediate-acting human insulin (human isophane or insulin zinc

	suspension) 3.2.2 Esquema utilizados: 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: The neonatal outcomes studied were birthweight, centile birthweight, mode of delivery, Apgar scores at 1 and 5 minutes, neonatal complications and congenital anomalies. Weight at booking, height, gestation at delivery, parity, fetal sex, duration of insulin use in pregnancy and glycaemic control during the third trimester of pregnancy (glycosylated haemoglobin [HbA1c] concentration and mean blood glucose concentration).
5. Notas	-

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 14

Existe alguma que sirva para a revisão?
[X] Sim
[ ] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemen M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bed time insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000;23:1130–6.

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: Price, 2007

Título resumido: **Use of insulin glargine during pregnancy: a case–control pilot study**

Variáveis dicotômica

DM1

Variável	**Unidade de medida**	**Grupo análogo da insulina**		**Grupo insulina humana**	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
Macrosomia	n	4	10	3	10
Hypoglycaemia NEONATAL	n (Fisher)	6	10	6	10
Congenital abnormalities	n	1	10	1	10

DMG

Variável	**Unidade de medida**	**Grupo análogo da insulina**		**Grupo insulina humana**	
		Observados	**N**	**Observados**	**N**
Macrosomia	n	8	22	10	22
Hypoglycaemia NEONATAL	n (Fisher)	6	22	3	22
Congenital abnormalities (tipos)	n	1	22	2	22

DM1

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c in third trimester	%	6,9	0,89	10	6,7	0,69	10
Mean blood glucose	(mmol/l)	6,4	0,69	10	6,4	0,66	10
Gestation at delivery	(weeks)	37	1,6	10	37	1,6	10
Birthweight	g	3443	782	10	3325	1,6	10

DMG

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c in third trimester	%	6,2	0,85	22	6,1	0,60	22
Mean blood glucose	(mmol/l)	6,1	1	22	6,6	0,93	22
Gestation at delivery	(weeks)	38,1	0,47	22	38,1	0,52	22
Birthweight	g	3537	520	22	3594	429	22

APÊNDICE AB – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: PO¨ YHO¨ NEN-ALHO, 2007
Título resumido: **Use of insulin glargine during pregnancy**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem. 1.2) **Hipóteses**: Não tem. 1.3) **Objetivos**: We particularly wanted to evaluate metabolic control brought about by insulin glargine during pregnancy in comparison with conventional basal insulin therapy (NPH insulin). 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes 1.5.3 Pessoa responsável pela coleta de dados 1.5.4 Pesquisador principal 1.5.5 Pessoa que faz a análise dos dados 1.5.6 Pessoa que escreveu o artigo 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Six early spontaneous abortions (4 in the NPH insulin group and 2 in the insulin glargine group) and 1 partial molar pregnancy occurred (NPH insulin group). Worsening of maternal nephrotic syndrome (insulin glargine group) led to pregnancy termination at 16 weeks' gestation in 1 case. After exclusion of these 8. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção:

	1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado**: 42 insulin glargine-users NPH 49 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: 91 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: The HbA1c level was determined at each hospital visit 1.10) **Tipo de estudo**: Retrospective case-control analysis 1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: - 2.2) **Idade (no resultado)**: Não tem. 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes** (descrever cada grupo): The final study group consisted of 50 NPH insulin- and 42 insulin glargine-users. 2.5) **Critérios de exclusão**: Não tem. 2.6) **Duração do estudo**: During the years 2003- 2005. 2.7) **Local do estudo**: 3 Finnish centres.
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: GLARGINE 3.1.2 Esquema utilizado: -. All patients injected additional rapid-acting insulin analogues before meals. 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH. 3.2.2 Esquema utilizados: - 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? Sim.
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Maternal and Pregnancy data.
5. Notas	The study was approved by local ethics committees.

Referências para outros estudos

Quantas referências existem neste estudo? 18

Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim
[x] Não
[ ] Não sei responder

Se sim, Qual(s)?

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: PO¨ YHO¨ NEN-ALHO, 2007
Título resumido: **Use of insulin glargine during pregnancy**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
Gestational week at delivery + days	Week + days	36 + 6	42	37 + 0	49
Hypoglycemia	n	12	42	17	49
Fetal death	n	1	42	1	49
Fetal malformation	n	1	42	0	49

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
HbA1c at first trimester	%	7.69 +/- 0.2		42		7.29 +/- 0.3	49
HbA1c at second trimester	%	6.79 +/- 0.1		42		6.89 +/- 0.3	49
HbA1c at third trimester	%	6.99 +/- 0.1		42		6.99 +/- 0.2	49
Birth weight	G	3,7969 +/- 101		42		3,7899 +/- 68	49

APÊNDICE AC – Artigo original incluído na revisão sistemática

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
ID do estudo: Vellanki, 2015
Título resumido: **Detemir is non-inferior to NPH insulin in women with pregestational type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus**

.

Seção do artigo original	Informação a ser coletada
1. Método	1.1) **Pergunta da pesquisa**: Não tem 1.2) **Hipóteses**: Não tem 1.3) **Objetivos**: The primary outcome was overall mean glucose from randomisation to delivery. 1.4) **Randomização (se ensaio clínico randomizado)**: 1.4.1 Geração da seqüência de alocação: 1.4.2 Sigilo da alocação: 1.5) **Cegamento**: 1.5.1 Pessoa responsável pelos cuidados aos participantes 1.5. Participantes: Pregestational diabetes (pre-GDM) and gestational diabetes mellitus (GDM) 1.6) **Seguimento após a intervenção**: 1.6.1 Perdas (pacientes que não foram analisados no seguimento): Não. 1.6.2 Exclusões (da análise estatística e da análise de dados do seguimento): Não 1.6.3 Duração do seguimento pós-intervenção: - 1.7) **Número de participantes que receberam o tratamento desejado** Detemir (n=42) or NPH (n=45) 1.8) **Número de participantes que foram analisados**: - 1.9) **Momentos em que os dados foram avaliados durante o estudo**: - 1.10) **Tipo de estudo**: Randomizado. Randomised controlled, open-label, single-center non-inferiority design trial

	1.11) **Cálculo do tamanho da amostra**: Não tem.
2. Participantes	2.1) **Critérios de inclusão**: Women with type 2 pre-GDM and GDM. Women who failed medical nutrition therapy or oral hypoglycaemic therapy 2.2) **Idade (no resultado)**: - 2.3) **Sexo**: feminino; 2.4) **Número de participantes**: detemir (n=42) or NPH (n=45) 2.5) **Critérios de exclusão**: Não 2.6) **Duração do estudo**: - 2.7) **Local do estudo**: Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA
3. Grupos analisados	3.1) **Grupo de intervenção**: 3.1.1 Insulina análoga: Detemir 3.1.2 Esquema utilizado: Patients received an initial total daily insulin dose of 0.7, 0.8 and 0.9 units/kg of body weight during the first, second and third trimester, respectively. Of the total insulin dose, 60% was injected in the morning and 40% in the evening and 2/3 was given as basal (detemir or NPH) two times a day and one-third as prandial rapid-acting insulin. Insulin doses were adjusted to maintain a fasting glucose <90 mg/dL (5.0 mmol/L), 2 h postprandial values<120 mg/dL (6.6 mmol/L), and overall mean glucose <100 mg/dL (5.5 mmol/L). 3.2) **Grupo controle**: 3.2.1 Insulina humana: NPH 3.2.2 Esquema utilizados: - 3.3) **Os grupos eram comparáveis (características demográficas, diagnósticas e prognósticas**)? -
4. Variável	4.1) **Variável primária**: Perinatal outcomes including birth weight, gestational age at delivery, Apgar score and neonatal hypoglycaemia.
5. Notas	Competing interests None declared.

Referências para outros estudos
Quantas referências existem neste estudo? 6
Existe alguma que sirva para a revisão?
[ ] Sim [X] Não [ ] Não sei responder **Se sim, Qual(s)?**

EXTRAÇÃO DOS DADOS DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE A REVISÃO

ID do estudo: Vellanki, 2015
Título resumido: **Detemir is non-inferior to NPH insulin in women with pregestational type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus**

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Grupo análogo da insulina		Grupo insulina humana	
		Observados	N	Observados	N
symptomatic and biochemical hypoglycaemic events per week		28	42	102	45
symptomatic and biochemical hypoglycaemic events during the study period		26	42	136	45

Variável	Unidade de Medida	Grupo análogo da insulina			Grupo insulina humana		
		MÉDIA	DES PAD	N	MÉDIA	DES PAD	N
Mean blood glucose	mg/dL	109.5	10.0	42	107.4	7.1	45

APÊNDICE AD – Artigos originais excluídos e motivos para exclusão

1) Kitzmiller, 1985

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso de insulina regular em infusão basal e em bolus).

2) Mecacci, 2003

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (comparação de gestantes com diabetes gestacional em uso de lispro ou insulina regular, com controles não diabéticos).

3) Langer, 1987

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso de insulinas humanas NPH e regular em diferentes esquemas terapêuticos).

4) Aucott, 1994

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (pacientes tratadas com misturas de insulinas bovina e porcina).

5) Mello, 2015

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (comparação de infusão subcutânea contínua de insulina com análogos de insulina de ação rápida e múltiplas aplicações diárias com análogos de insulina de ação rápida e detemir).

6) Callesen, 2013

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso apenas de análogos da insulina – detemir x glargina).

7) Weiss, 1984

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso apenas de insulina humana).

8) Ismal, 2007

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso apenas de insulina humana).

9) Zarate, 1982

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (uso apenas de insulina humana).

10) Neff, 2010

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (comparação entre infusão subcutânea contínua de insulina e múltiplas injeções diárias).

11) Crowther, 2005

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa (sem comparação entre insulinas humana e análogos).

12) Volpe, 2010

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa: (comparação entre infusão subcutânea contínua de insulina e múltiplas injeções diárias com NPH e análogos de ação curta).

13) Lepercq, 2010

Intervenção inadequada: a intervenção não responde à pergunta da pesquisa: (grupo único usando glargina)

14) Bacon, 2015

População inadequada (MODY).

15) Koren, 2015

Tipo de estudo inadequado: artigo de revisão.

16) Pantalone, 2011

Tipo de estudo inadequado: carta.

17) Ciampelli, 1998

Tipo de estudo inadequado: artigo de revisão.

18) Tahrani, 2007

Tipo de estudo inadequado: correspondência.

19) Okeigwe, 2013

Tipo de estudo inadequado: relato de caso.

20) Scherbaum, 2002

Tipo de estudo inadequado: uso de questionários.

21) Siddiqui, 2011

Tipo de estudo inadequado: pôster com série de casos.

22) Pettitt, 2003

Tipo de estudo inadequado: análise de variáveis diferentes as deste estudo.

23) Damm, 2014

Tipo de estudo inadequado: análise de variáveis diferentes as deste estudo.

24) Lloyd, 2009

Tipo de estudo inadequado: análise de variáveis diferentes as deste estudo.

25) Smith, 2009

Tipo de estudo inadequado: estudo transversal.

26) Lapolla, 2009

Tipo de estudo inadequado: relato de 10 casos.

APÊNDICE AE – Definição das Bases de Dados

- *MEDLINE* *(MEDLARS on line):* produzida pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, que contém referências e resumos de mais de 4.600 títulos de revistas biomédicas, publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Em fevereiro de 2002 já continha mais de 11 milhões de registros da literatura, desde 1966. Alguns registros anteriores a 1966 foram adicionados posteriormente (HIGGINS; GREEN, 2011). O PubMed é uma forma livre e online de acesso a essa base de dados http:www.pubmed.gov.

- CINAHL (Índice Cumulativo de Enfermagem e Relacionados à Saúde, em inglês, *Cumulative Index of Nursing and Allied Health*): é uma base de dados que enfoca uma área específica da saúde, a enfermagem (HIGGINS; GREEN, 2011).

- EMBASE (*Excerpta Medica Database*): é freqüentemente considerado o equivalente europeu da MEDLINE. Tem indexado mais de 4000 jornais de mais de 70 países e em maio de 2002 continha aproximadamente 9 milhões de citações (HIGGINS; GREEN, 2011).

- ISI WEB OF SCIENCE: O *Institute for Scientific Information* (ISI), considerado a primeira indústria da informação interdisciplinar, foi criado em 1958, na Philadelphia, EUA. Mantém, em suas bases de dados, o registro do conteúdo de mais de 8000 títulos dos mais renomados títulos de periódicos de todo o mundo, além de livros recém-publicados, anais e revisões. Mais recentemente, o ISI está fornecendo pesquisas através da Internet no site **http://www.insinet.com/prodserv/citation/ websci.html (USP, 2017)**.

- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde): compreende a literatura relativa às Ciências da Saúde, publicada nos países da América Latina e do Caribe, a partir de 1982. Contém artigos de aproximadamente 670 revistas, entre as mais conceituadas na área da saúde, atingindo mais de 150.000 registros (BIREME, 2017).

- SCOPUS: é uma base de dados multidisciplinar, de origem europeia, elaborada pela editora Elsevier, em 2004, de acesso restrito. É o maior banco de dados de resumos, citações e textos completos da literatura científica mundial revisada, com cobertura desde 1960, com mais de 18.500 títulos de aproximadamente 5.000 editoras internacionais e atualizações diárias (SCOPUS, 2017; FALAGAS et al., 2008).

- SIGLE (*System for Information on Grey Literature in Europe*): foi criado em 1980, como base de dados bibliográfica eletrônica europeia, multidisciplinar, que abrange ciência, tecnologia, ciências biomédicas, economia, ciências sociais e humanidade. Proporciona acesso à literatura cinzenta ou não-convencional (GREY, 2017).

- GOOGLE SCHOLAR: é uma ferramenta de pesquisa de origem americana, desenvolvida pela empresa privada Google Inc, em 2004, de acesso gratuito, com informações em diversas áreas, voltada à busca de fonte acadêmica, cujos resultados são listados de acordo com a quantidade de citações

APÊNDICE AF – Plano de intenção para futuras pesquisas

Título: Efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes: ensaios clínicos aleatórios, duplo-cego.

Autor: Leyna Leite Santos. Correio eletrônico: draleynaleite@gmail.com Lattes: http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4223561T8

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/UFAL; Centro de Ensino Superior de Maceió (CESMAC), Maceió, AL.

Arquivo: https://drive.google.com/drive/my-drive.

Contexto: Diabetes durante a gestação tem sido relacionada a desfechos desfavoráveis materno e fetal, os quais são agravados com o controle glicêmico inadequado. Quando a mudança do estilo de vida não é suficiente para o controle da doença, o tratamento padrão-ouro é a insulinoterapia. A primeira escolha são as insulinas humanas (NPH e regular), uma vez que existem diversos estudos mostrando segurança no seu uso. Entretanto, ainda se faz necessário a realização de estudos com baixo risco de viés avaliando o uso dos análogos da insulina durante a gestação. Assim, é relevante responder a seguinte pergunta de pesquisa: qual efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes?

Objetivo: Determinar a efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes. A hipótese desta pesquisa é que a efetividade dos análogos da insulina comparados às insulinas humanas para tratar grávidas com diabetes é de 5%.

Tipo de estudo: Ensaios clínicos aleatórios, duplo-cego.

Local: Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL.

Amostra: Gestantes com mais de 16 anos de idade portadoras de diabetes mellitus prévio ou diabetes gestacional que necessitem do uso de insulina

Procedimentos. Grupo experimental: análogos da insulina. Grupo controle: insulinas humanas.

Variáveis: Primárias: controle glicêmico materno, malformação congênita, morte fetal e morte materna. Secundárias: macrossomia, hipoglicemia neonatal, idade gestacional, aborto, peso neonatal e episódios hipoglicêmicos materno. Dados complementares: itens da validade interna, itens da validade externa e análise estatística.

Método estatístico. . O cálculo do tamanho da amostra foi estimado em 1522 participantes por grupo, considerando mortalidade perinatal de 1%, precisão absoluta de 0,5%, poder estatístico de 80% e alfa de 5%. A análise estatística das variáveis dicotômicas será realizada com o teste do qui-quadrado e para as variáveis contínuas será empregado o teste t de *student*, calculando-se o intervalo de confiança de 95% para cada ponto estimado.

Descritores: Diabetes, Diabetes gestacional, diabetes pré-gestacional, gestação, insulinas, análogos da insulina, glicemia, desfecho materno, desfecho fetal, ensaios clínicos aleatórios.

APÊNDICE AG – Confirmação da submissão do manuscrito para Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Home

Author

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Manuscript ID
RBGO-2018-0227

Title
EFFECTIVENESS OF INSULIN ANALOGS COMPARED TO HUMAN INSULINS IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS: SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

Authors
SANTOS, LEYNA
Santos, Jamilly
Barbosa, Luciano
Silva, Ivan
Rodrigues, Célio Fernando
Barbosa, Fabiano

Date Submitted
09-Jul-2018

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

APÊNDICE AH – Característica dos Estudos

Autor, Ano	Tipo de Estudo	Gestantes insulinizadas	Insulina Humana	Análogo da Insulina	Tipo de Diabetes	Resultados finais
Aydin, 2008 [11]	Observacional	86	Regular	Lispro	Pré-DM + DMG	Anomalias congênitas maiores com lispro são similares com insulina regular, mas HbA1c foi menor. Os outros desfechos foram semelhantes.
Balaji, 2012 [12]	ECR	320	Pre-mistura humana 30 (BIH 30)	Pré-mistura aspart 30 (BIAsp 30)	DMG	BIAsp 30 não foi inferior a BIH 30, com resultados fetais comparáveis. Com base nas doses finais, o BIAsp 30 pode oferecer um maior potencial de tratamento.
Banerjee, 2009 [13]	Observacional	153	Regular	Lispro	Pré-DM	A lispro proporciona um melhor controle glicêmico, sem afetar adversamente os resultados materno-fetais.
Bhattacharyya, 2001 [14]	Observacional	220	Regular	Lispro	Pré-DM + DMG	Não foi encontrado nenhum aumento no resultado adverso com insulina lispro. A satisfação do paciente favoreceu à lispro.
Chico, 2010 [15]	Observacional	315	Regular	Lispro	Pré-DM	Lispro foi independentemente associada a menos comas hipoglicêmicos. Seu impacto para o feto teve uma influência favorável ou desfavorável dependendo do resultado específico.
Chico, 2016 [16]	Observacional	1210	NPH	Glargina	Pré-DM	O tipo de insulina basal foi independentemente associada a variáveis metabólicas e desfechos fetais.
Colatrella, 2013 [17]	Observacional	89	NPH	Insulina lispro protamina	Pré-DM + DMG	O resultado com insulina lispro protamina foi semelhante a NPH, exceto por uma menor necessidade de insulina.
Cypryk, 2004[18]	Observacional	71	Regular	Lispro	Pré-DM	O curso da gravidez e o resultado perinatal são comparáveis. A Humalog parece ser uma alternativa segura à insulina humana.
Dalfra, 2015 [19]	Observacional	933	NPH	Insulina lispro protamina	Pré-DM + DMG	A associação de ILPS com análogos de ação rápida na gravidez é segura em termos de resultados maternos e fetais.
Durnwald, 2008 [20]	Observacional	107	Regular	Lispro	Pré-DM	Lispro demonstrou melhor controle glicêmico e menor necessidade de insulina total na gravidez. Os resultados perinatais foram semelhantes.
Egerman, 2009 [21]	Observacional	114	NPH	Glargina	Pré-DM + DMG	Não foram observados efeitos adversos maternos ou neonatais no uso de insulina glargina.
Fang, 2009 [22]	Observacional	112	NPH	Glargina	Pré-DM + DMG	A glargina não está associada ao aumento da morbidade materna ou neonatal. No DM pré-gestacional, glargina foi associada a menos macrossomia, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal.
García-Dominguez, 2011 [23]	Observacional	351	Regular	Lispro e Aspart	Pré-DM	Os análogos são seguros no DM pré-gestacional. O controle glicêmico e os resultados materno e fetal foram semelhantes. Análogos reduziu significativamente a hipoglicemia grave da mãe.

Heller, 2010 [24]	ECR	223	Regular	Aspart	Pré-DM	O início do tratamento com análogo da insulina na pré-concepção, ao invés do início da gestação, pode resultar em menor risco de hipoglicemia grave em mulheres com DM1.
Herrera, 2015 [25]	ECR	87	NPH	Detemir	Pré-DM + DMG	Detemir não é inferior à NPH no tratamento do DMG e DM2 na gravidez.
Hod, 2008 [26]	ECR	268	Regular	Aspart	Pré-DM	O desfecho fetal usando aspart foi comparável à insulina humana, com uma tendência a menos perdas fetais e partos prematuros.
Hod, 2014 [27]	ECR	310	NPH	Detemir	Pré-DM	Detemir é tão bem tolerada quanto a NPH quanto aos resultados perinatais em gestantes com DM1 e sem problemas de segurança.
Imbergamo, 2008 [28]	Observacional	30	NPH	Glargina	Pré-DM	Sem diferença significativa no controle glicêmico entre glargina e NPH. A glargina foi associada a uma frequência significativamente maior de comprimento femoral <50º percentil.
Jovanovic, 1999 [29]	ECR	42	Regular	Lispro	DMG	A insulina lispro pode ser considerada uma opção de tratamento para mulheres com DMG.
Lapolla, 2008 [30]	Observacional	370	Regular	Lispro	Pré-DM	Tendência a menos episódios de hipoglicemia no grupo lispro e também uma redução significativamente maior na HbA1c durante o 1º trimestre. A taxa de malformações congênitas foi semelhante.
Loukovaara, 2003 [31]	Observacional	69	Regular	Lispro	Pré-DM	A insulina lispro melhora o controle glicêmico durante a gravidez, sem impacto adverso na progressão da retinopatia diabética.
Mathiesen, 2007 [32]	ECR	322	Regular	Aspart	Pré-DM	Aspart é tão segura e eficaz quanto à insulina humana, quando em terapia basal-bolus com insulina NPH e pode oferecer alguns benefícios no controle glicêmico pós-prandial e prevenção de hipoglicemia severa.
Mathiesen, 2012 [33]	ECR	310	NPH	Detemir	Pré-DM	Detemir resultou em menor glicemia sérica e HbA1c não inferior no final da gravidez. Taxas de hipoglicemia foram comparáveis.
Negrato, 2010 [34]	Observacional	138	NPH	Glargina	Pré-DM + DMG	O uso de glargina, desde a pré-concepção até o parto, mostrou-se seguro, pois está associado à diminuição dos desfechos adversos maternos e neonatais em comparação à NPH.
Persson, 2002 [35]	ECR	33	Regular	Lispro	Pré-DM	É possível obter um controle glicêmico adequado com lispro, assim como com insulina regular em gestantes com DM1.
Pettit, 2007 [36]	ECR	27	Regular	Aspart	DMG	Aspart foi mais eficaz que insulina regular na redução da glicemia pós-prandial. A segurança geral e a eficácia foram comparáveis.
Price, 2007 [37]	Observacional	64	NPH	Glargina	Pré-DM + DMG	O uso de glargina durante a gravidez não parece estar associado ao aumento de macrosomia ou morbidade neonatal.
Pöyhönen-Alho, 2007 [38]	Observacional	91	NPH	Glargina	Pré-DM	A glargina no DM 1 é comparável à NPH. Nenhum efeito adverso foi associado com glargina no momento da concepção e na gravidez.