

Uso do Mio-Inositol na prevenção da Diabetes Gestacional em mulheres com fatores de risco

Revisão da Literatura

Maria João Bento Marques

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Renato Martins

fevereiro de 2024



Declaração de Integridade

Eu, Maria João Bento Marques, que abaixo assino, estudante com número de inscrição 41609 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridade da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, e que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assim assumo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 16 / 02 / 2024

Maria João Bento Marques
(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Aos meus pais e à minha avó.

Agradecimentos

Aos meus pais, que nunca deixaram de acreditar que este dia ia chegar. A eles, um obrigada muito especial por terem tornado possível a concretização deste sonho quando, em certas alturas, pareceu inalcançável. Obrigada por serem sempre abraço-casa. Isto também é uma conquista vossa.

À minha avó, por ser tanto para mim. Obrigada por estares sempre comigo no coração, por todo o amor, carinho e preocupação. Sei o quão feliz estás por poder estar presente na conclusão desta etapa.

Aos que estão lá em cima, espero que estejam orgulhosos.

Ao Leandro, por caminhar sempre ao meu lado e nunca me deixar cair.

A todos os meus amigos, mas em especial à minha amiga Mariana que foi o melhor que a Covilhã me deu e nunca me deixou ir abaixo. Ao João e à Rita que me acompanham desde a FFUP e nunca deixaram de estar ao meu lado. À Joana, amiga de infância e afilhada de coração.

À Covilhã por me ter acolhido nesta etapa tão bonita da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Renato Martins, por ter aceitado a minha proposta e, acima de tudo por toda a sua cooperação e disponibilidade.

A todos, o meu sincero obrigada.

Resumo

Introdução: A diabetes gestacional (DG) é uma das complicações mais frequentes da gravidez, tendo a sua prevalência vindo a aumentar nos últimos anos. Com o avançar da gestação há uma diminuição da sensibilidade à insulina e, de forma fisiológica há um aumento compensatório da secreção de insulina. No caso da DG, as células beta pancreáticas não são capazes de produzir insulina suficiente. O inositol melhora a sensibilidade á insulina pelo que tem sido questionado o seu papel em condições relacionadas com a resistência a esta hormona como é o caso da DG.

Objetivos: Conhecer a evidência científica atual sobre o uso do Mio-Inositol (MI) na prevenção da Diabetes Gestacional em mulheres com fatores de risco para o seu desenvolvimento.

Métodos: Pesquisa de artigos científicos na base de dados *PubMed*, entre Maio de 2023 e Setembro de 2023. Foi utilizada a ferramenta *MeSH terms* utilizando as seguintes palavras-chave: ("*Gestational diabetes*" or "*GDM*" or "*diabetes in pregnancy* ") AND "*inositol*".

Resultados: Foram abordados 11 estudos randomizados controlo em que, apenas a utilização de 4g de mio-inositol mostrou uma redução na incidência da DG. Em relação a outros *outcomes*, diferentes resultados têm sido encontrados, mas o uso de 4g de MI parece ter algum efeito na redução da incidência de macrosomia, peso fetal média à nascença, parto prematuro e doença hipertensiva da gravidez.

Conclusão: A suplementação com MI de grávidas com fatores de risco parece ser segura estando associada a poucos efeitos adversos e com alguns benefícios a nível materno e fetal. Contudo, é unânime a necessidade de ensaios clínicos randomizados multicêntricos, duplo-cegos em populações mais diversas, para chegar a resultados com robustez estatística que permitam, de forma inequívoca, a adoção do inositol como estratégia de prevenção da DG em mulheres de risco. A dosagem de inositol, a altura ideal para iniciar esta suplementação assim como perceber quais as mulheres que mais beneficiariam desta intervenção também precisam de ser avaliados.

Palavras-chave

Diabetes Gestacional; Mio-Inositol; Gravidez; Prevenção.

Abstract

Introduction: Gestational diabetes (GD) is one of the most common complications of pregnancy, and its prevalence has increased in recent years. As pregnancy progresses, there is a decrease in insulin sensitivity, and physiologically, there is a compensatory increase in insulin secretion. However, in the case of GD, pancreatic beta cells are unable to produce sufficient insulin. Inositol improves insulin sensitivity, raising questions about its role in conditions related to insulin resistance, such as GD.

Objectives: To understand the current scientific evidence regarding the use of Myo-Inositol in preventing Gestational Diabetes in women at risk of its development.

Methods: A search for scientific articles in the PubMed database between May 2023 and September 2023 was conducted. The MeSH terms tool was used with the following key terms: ("Gestational diabetes" or "GDM" or "diabetes in pregnancy ") AND "inositol".

Results: Eleven controlled randomized studies were addressed, of which only 4g of myo-inositol showed a reduction in the incidence of GDM. Regarding other outcomes, different results have been found, but the use of 4 g of myo-inositol seems to have some effect in reducing the incidence of macrosomia, average fetal birth weight, preterm birth, and hypertensive pregnancy disorders.

Conclusion: Supplementation with MI in pregnant women with risk factors appears to be safe, associated with few adverse effects, and with some maternal and fetal benefits. However, there is unanimous agreement on the need for multicenter, double-blind, randomized clinical trials involving more diverse populations to achieve statistically robust results that unequivocally support the adoption of inositol as a strategy for preventing GD in at-risk women. The dosage of inositol, the optimal timing to initiate this supplementation, as well as identifying which women would benefit most from this intervention, also need to be evaluated.

Keywords

Gestational Diabetes; Myo-Inositol; Pregnancy; Prevention.

Índice

Dedicatória	iv
Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	viii
Palavras-chave.....	viii
Abstract.....	x
Keywords	x
Índice	xii
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Capítulo 1 Introdução.....	1
1.1 Diabetes Gestacional	1
1.1.1 Definição e Classificação	1
1.1.2 Epidemiologia.....	1
1.1.3 Fisiopatologia	1
1.1.4 Fatores de Risco.....	3
1.1.5 Rastreamento e Diagnóstico.....	3
1.1.6 Prevenção.....	6
1.1.7 Tratamento	10
1.1.8 Complicações	11
1.2 Inositol.....	12
Capítulo 2 Objetivos	15
Capítulo 3 Metodologia	17
Capítulo 4 Resultados e discussão	19
4.1 O papel do mio-inositol na resistência á insulina.....	19
4.2 O uso do mio-inositol na prevenção de Diabetes Gestacional	20
4.2.1 Resultados de Estudos Randomizados	20
4.2.2 Resultados de Revisões Sistemáticas e Meta-análises	24
Capítulo 5 Conclusões e Perspetivas Futuras	27
Referências Bibliográficas.....	29
Anexos	35

Lista de Figuras

Figura I: Esquema representativo e sumariado do algoritmo de diagnóstico da Diabetes Gestacional.

Figura II: Funções e benefícios do mio-inositol como suplemento. Adaptado de Croze et al. 2013 (35)

Figura III: Fluxograma de seleção de publicações.

Lista de Tabelas

Tabela I: Valores de glicemia de referência para diagnóstico na 1ª consulta pré-natal. Adaptado de Norma 07/2011 da Direção Geral de Saúde (21)

Tabela II: Valores de referência (IADPSG) para diagnóstico de DG (PTGO). Adaptado de Norma 07/2011 da Direção Geral de Saúde (21)

Tabela III: Valores de diagnóstico segundo Carpenter e Coustan. Adaptado de Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. (22)

Tabela IV Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno prévio à gravidez. Adaptado de Manual de Nutrição na Gravidez. 2021. (25)

Tabela V: Benefícios do exercício físico na gravidez. Adaptado de *Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804* (28)

Tabela VI: Sinais de alerta para descontinuar o exercício durante a gravidez. Adaptado de *Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804* (28)

Tabela VII: Características dos estudos incluídos.

Lista de Acrónimos

DG	Diabetes Gestacional
OMS	Organização Mundial de Saúde
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
HC	Hidratos de Carbono
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
GLUT1	Transportador de glicose tipo 1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IMC	Índice de Massa Corporal
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
SOP	Síndrome dos Ovários Poliquísticos
PTGO	Prova Tolerância à Glicose Oral
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome</i>
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologist</i>
RN	Recém-nascido
DCV	Doenças Cardiovasculares
MI	Mio-inositol
DQI	D-qui-ro-inositol
HOMA-IR	Modelo de homeostase-resistência à insulina

Capítulo 1 Introdução

1.1 Diabetes Gestacional

1.1.1 Definição e Classificação

A diabetes gestacional (DG) define-se como uma “intolerância aos hidratos de carbono, de grau variável, que é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez” resultando em graus variáveis de hiperglicemia materna estando relacionada com várias complicações obstétricas e perinatais. (1–4)

Em 2013, num relatório sobre a hiperglicemia detetada pela primeira vez na gravidez, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a considerar dois subtipos: a Diabetes Gestacional, que diz respeito a uma hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez na gravidez em curso, e a Diabetes na Gravidez em que a grávida apresenta valores que excedem os utilizados para o diagnóstico da restante população não grávida, podendo refletir a existência de uma diabetes não diagnosticada antes da gravidez. (5) Esta última vai implicar uma maior necessidade de vigilância e terapêutica farmacológica e um rastreio mais assertivo de malformações fetais e possíveis complicações microvasculares da diabetes. (3) É ainda de notar outro termo, o de diabetes pré-gestacional correspondendo este a mulheres grávidas com algum tipo de diabetes já conhecido antes da gravidez. (6)

1.1.2 Epidemiologia

A diabetes gestacional é uma das complicações médicas mais frequentes da gravidez, tendo a sua prevalência vindo a aumentar nos últimos anos. (2) Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), estima-se que 21,1 milhões (16,7%) de mulheres grávidas com nados vivos em 2021 apresentaram algum tipo de hiperglicemia na gravidez. (6)

Segundo o Programa Nacional para a Diabetes, divulgado em 2017 pela Direção Geral da Saúde (DGS) (7), em 2015, apurou-se uma prevalência de DG de 7,2% que aumentou para 7,5% em 2016. É no grupo de mulheres que engravidam a partir dos 40 anos que se verifica uma maior prevalência. (7)

1.1.3 Fisiopatologia

Alterações na gravidez saudável

Durante uma gravidez saudável, o corpo da mulher passa por diversas mudanças fisiológicas com alterações no metabolismo dos hidratos de carbono (HC), aminoácidos e lípidos por forma a responder às demandas do feto em crescimento. (8,9) Para satisfazer o aumento das necessidades energéticas, a produção basal de glicose endógena, principalmente hepática, aumenta em 30% até ao final da gravidez. (10) Com o avançar da gestação, principalmente no 2º e 3º trimestre, devido a hormonas como o lactogénio placentário humano, o estrogénio, a leptina e a progesterona, há uma diminuição da sensibilidade à insulina definida como a “capacidade da insulina de aumentar a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo”. (9–11) De forma fisiológica há um aumento compensatório da secreção de insulina devido a uma hipertrofia das células beta pancreáticas para manter a homeostase. (10,11) A insulina desempenha um papel fundamental na regulação dos níveis de glicose no sangue ao ser responsável por promover a sua entrada nas células. O recetor do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) é responsável pela entrada de glicose nas células permitindo usar a glicose como fonte de energia. Contudo, o transporte placentário de glicose é feito através de recetores do transportador de glicose tipo 1 (GLUT1), por difusão, significando que a placenta é particularmente sensível à hiperglicemia materna. (8)

Alterações na Diabetes Gestacional

A resistência à insulina é geralmente uma falha na cascata de sinalização desta hormona, fazendo com que o transportador GLUT4, não migre para a membrana celular havendo assim uma falha na captação de glicose pelas células. (8,10) No caso da DG, as células beta pancreáticas não são capazes de produzir insulina suficiente não conseguindo, deste modo, colmatar as maiores necessidades dessa hormona resultando em hiperglicemia materna, concentrações elevadas de hemoglobina glicada (HbA1c) e aumento do transporte de glicose através da placenta para o feto em desenvolvimento. (9,11)

A adiponectina é uma hormona maioritariamente produzida pelo tecido adiposo com propriedades anti-inflamatórias e de sensibilização à insulina que está naturalmente diminuída no 3º trimestre. O nível plasmático de adiponectina está negativamente correlacionado com o índice de massa corporal (IMC) pelo que, está diminuída em mulheres com excesso de peso contribuindo também para o aumento da resistência à insulina. (8,12,13) A insulina inibe a lipólise e promove a captação de glicose pelas células pelo que, com o aumento da resistência a esta hormona, concentrações mais elevadas de ácidos gordos livres e glicose atravessem a placenta quando comparado com uma gravidez normal podendo contribuir para aumento do crescimento fetal e para a macrosomia (isto é, peso à nascença superior a 4 Kg). (9,14) O aumento de citocinas pró-inflamatórias em circulação

em mulheres com DG, principalmente o TNF- α , também tem sido associado ao aumento da resistência à insulina e disfunção das células beta- pancreáticas. (8,11,13)

1.1.4 Fatores de Risco

Durante as últimas décadas, devido à transição epidemiológica da população, com o envelhecimento e a adoção de um estilo de vida mais sedentário, a prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumentado rapidamente e a idade de diagnóstico torna-se cada vez menor contribuindo também para o aumento na incidência destas alterações na gravidez. (15) Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, edição de 2023 (16), em 2021 foi estimada, na população portuguesa entre os 20 e os 79 anos, uma prevalência de diabetes de 14,1% sendo que destes estima-se que 6,1% não estejam diagnosticados. Em 2009, a prevalência total da diabetes era de 11,7%. (16) Uma revisão sistemática com meta-análise concluiu que, mulheres com antecedentes de DG, parecem ter um risco quase 10 vezes maior de desenvolver DM2 quando comparadas com as que tiveram uma gravidez sem alterações da glicemia. A magnitude deste risco destaca a importância de tomar medidas para prevenir o desenvolvimento de DM2, sobretudo nos primeiros anos após a gravidez. (17)

Diversos estudos têm identificado fatores de risco maternos associados ao desenvolvimento de DG. Entre estes podemos incluir o excesso de peso e a obesidade, o ganho excessivo de peso durante a gravidez e a idade materna ≥ 40 . Antecedentes pessoais de DG, história familiar de diabetes principalmente em familiares de 1º grau, síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), hipertensão arterial sistémica associada à gravidez, uso de medicação hiperglicemiante, gravidez múltipla e antecedentes obstétricos de macrossomia também predis põem ao desenvolvimento desta condição. (18) A etnia e a raça podem também constituir um fator preponderante no desenvolvimento de DG. (11) Por exemplo, Jenum et al. chegaram á conclusão de que ter origem numa minoria étnica, em particular do Sul-asiático, é um preditor independente para DG, quaisquer que sejam os critérios de diagnóstico utilizados. (19)

1.1.5 Rastreio e Diagnóstico

Em 1999, a OMS considerava para o diagnóstico de DG uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com sobrecarga de 75g de glicose com valores de diagnóstico iguais aos da restante população não grávida: 0 h (≥ 126 mg/dL) e 2 h (≥ 140 mg/ dL). (1)

Em 2008, foram publicados os resultados de um grande estudo multicêntrico, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome – HAPO*, que demonstrou a existência de uma relação linear entre a glicemia materna e os resultados maternos e perinatais. (1,3,20) Tendo isto em conta, a Associação Internacional do Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG*), em 2010, recomendou novos critérios para o diagnóstico e classificação da hiperglicemia na gravidez. (1,3,4) Estes critérios foram recomendados pela OMS em 2013. (5) Em Portugal foram adotados pela Direção Geral de saúde (DGS) em 2011 (14) e, recomendados e pelo Consenso sobre Gestacional em 2017. (3)

Segundo a Norma 07/2011 da DGS (21), o diagnóstico de DG é feito em 2 momentos temporais distintos: na primeira consulta de vigilância pré-natal onde é medida, a todas as grávidas, a glicemia em jejum e, às 24-28 semanas de gestação é feita uma prova de tolerância oral com 75g de glicose com determinações da glicemia às 0, 1 e 2 horas.

O valor da glicemia plasmática em jejum deve ser interpretado da seguinte forma:

Tabela I: Valores de glicemia de referência para diagnóstico na 1ª consulta pré-natal. Adaptado de Norma 07/2011 da Direção Geral de Saúde (21)

**Este valor deve ser confirmado numa segunda ocasião em dia diferente, com outra glicemia ocasional ou uma glicemia em jejum)*

Glicémia plasmática em jejum	
<92 mg/dl (5,1 mmol/L)	Normal. Implica a realização, entre as 24-28 semanas de gestação, de PTGO com sobrecarga de 75g de glicose.
≥92 mg/dl (5,1 mmol/L) e <126 mg/dl (7,0 mmol/L)	Diagnóstico de DG
≥126 mg/dl (7 mmol/L) ou um valor de glicemia plasmática ocasional >200 mg/dl (11,1 mmol/L) *	Provável diabetes prévia á gravidez, diagnosticada pela primeira vez na gestação em curso.

Todas as grávidas com uma glicemia plasmática em jejum <92 mg/dl devem realizar uma PTGO às 24-28 semanas de gestação com valores de diagnóstico às 0, 1 e 2 horas explicitados na tabela II. São assim excluídas desta determinação as grávidas a quem tenha sido diagnosticada DG ou com uma provável diabetes prévia (isto é, com valores de glicemia em jejum ≥92 mg/dl). (21)

Tabela II: Valores de referência (IADPSG) para diagnóstico de DG (PTGO). Adaptado de Norma 07/2011 da Direção Geral de Saúde (21)

Hora	Glicemia Plasmática
0	≥92 mg/dl (5,1 mmol/L)
1	≥180 mg/dl (10,0 mmol/L)
2	≥153 mg/dl (8,5 mmol/L)

É importante obedecer a certas recomendações para a realização da PTGO por forma a que os resultados não sejam afetados. Assim, a DGS recomenda que a prova seja realizada de manhã, com a grávida em repouso, após um jejum de pelo menos 8 horas, mas não superior a 14 horas, precedida nos 3 dias anteriores de uma atividade física regular e de uma dieta não restritiva incluindo pelo menos 150g de hidratos de carbono. (21)

Na figura I está representado, de forma esquemática e sumariada, o algoritmo de diagnóstico da DG.

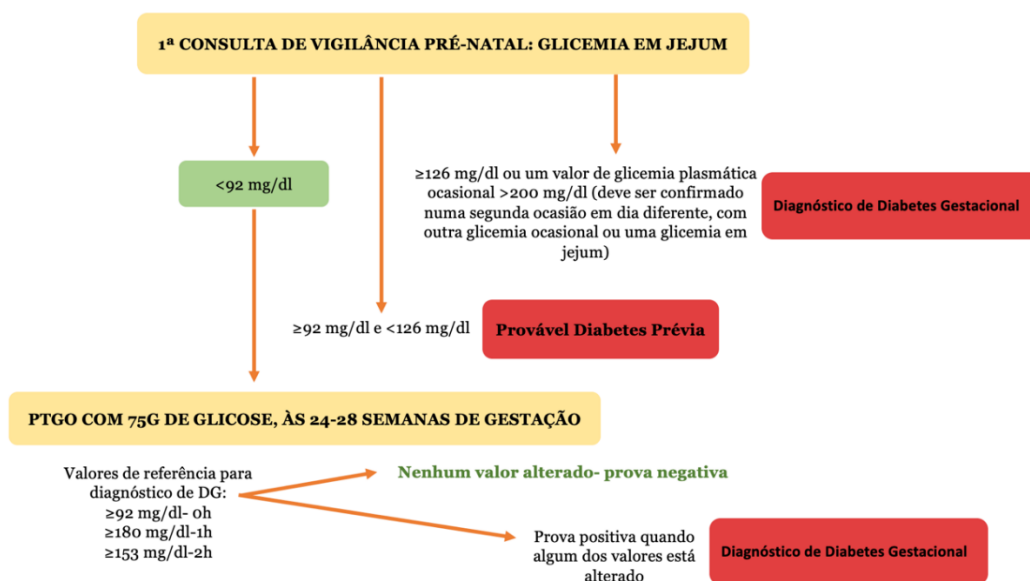


Figura I: Esquema representativo e sumariado do algoritmo de diagnóstico da Diabetes Gestacional.

As grávidas que só iniciem a vigilância da gravidez após as 28 semanas de gestação devem realizar de igual forma, a medição da glicemia em jejum e, se esta for <92 mg/dl, realizam, de seguida, uma PTGO. (21)

A norma da DGS refere ainda que as mulheres a quem foi diagnosticada DG devem realizar, às 6 a 8 semanas após o parto, uma PTGO com duas determinações: às 0 e às 2 horas. Se os

valores de glicemia forem <110 mg/dl em jejum e <140 mg/dl 2 horas após a sobrecarga de glicose, a prova é negativa. As mulheres classificadas durante a gravidez com “provável diabetes prévia” devem também ser reavaliadas 6 a 8 semanas após o parto. A confirmação do diagnóstico deverá ter como base a definição de diabetes da restante população geral. (21)

Apesar da tentativa de uniformização dos critérios de diagnóstico da DG existem ainda algumas discrepâncias a nível mundial. Nos EUA, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), o diagnóstico de DG é apenas feito às 24-28 semanas de gestação em mulheres sem fatores de risco para o seu desenvolvimento. Apenas mulheres com fatores de risco devem realizar uma glicemia em jejum na 1ª consulta pré-natal para detetar diabetes não diagnosticado previamente sendo usados os critérios de diagnóstico iguais aos da restante população, ou seja, valores de glicemia ≥ 126 mg/dL. (22)

Para o diagnóstico de DG, às 24-28 semanas de gestação a ADA prevê duas estratégias: (22)

-Em apenas 1 passo, usando os critérios de diagnóstico da IADPSG: uma PTGO com 75g de glicose com os valores de diagnóstico referidos na tabela II.

-A estratégia mais antiga, mas ainda recomendada pela *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) (23), com 2 passos: uma prova de sobrecarga de glucose com 50g, sem necessidade de jejum, com medições à 1 hora. Se o rastreio for positivo é feita uma PTGO em jejum, com sobrecarga de 100g de glicose, com medições às 0, 1, 2 e 3h. Os valores de diagnóstico são aqueles propostos por Carpenter e Coustan em 1982 que estão representados na tabela III.

Tabela III: Valores de diagnóstico segundo Carpenter e Coustan. Adaptado de *Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. (22)

Hora	Glicemia Plasmática
0	≥ 95 mg/dl (5,3 mmol/L)
1	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
2	≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/L)
3	≥ 155 mg/dl (7,8 mmol/L)

1.1.6 Prevenção

Na prática clínica atual são recomendadas como forma de prevenção da DG, intervenções ao nível da alimentação e exercício físico. O uso de suplementos como probióticos, vitamina D e óleos de peixe têm sido investigados por forma a perceber qual a sua importância. Os resultados de uma revisão da *Cochrane*, conduzida por Griffith et al. 2020, sobre as

diferentes intervenções para prevenir o desenvolvimento de DG mostraram que a vitamina D tem um possível efeito benéfico, enquanto a suplementação com cálcio e probióticos tiveram efeitos incertos, e a suplementação de óleo de peixe na gravidez não teve efeito sobre o risco de desenvolver DG. (18) Segundo Rogozińska et al. 2015, a metformina também pode ser uma opção viável principalmente em mulheres com alto risco de resistência à insulina, incluindo mulheres com idade avançada, glicose em jejum elevada, história de DG ou SOP. (24)

Alimentação Saudável

Aquando da concepção, uma mulher saudável tem maior probabilidade de ter uma gravidez bem-sucedida e um filho saudável. Por outro lado, maus hábitos alimentares estão implicados no desenvolvimento de complicações materno-fetais e/ou neonatais. Assim, o período pré-concepcional é uma ótima janela de oportunidade para uma intervenção ao nível da educação alimentar. A obesidade materna, com a exposição do feto durante o desenvolvimento intrauterino a níveis aumentados de glicose, insulina e lípidos leva a alterações epigenéticas podendo afetar a saúde metabólica a longo prazo dos descendentes. É verdade que as necessidades metabólicas da grávida aumentam, contudo, é importante adotar uma alimentação adequada por forma a evitar efeitos metabólicos a longo prazo. (25)

De acordo com o Consenso sobre a Diabetes Gestacional, atualização de 2017 (3) recomenda-se a distribuição do aporte calórico diário por 6 a 7 refeições por dia, sendo 3 delas principais e uma antes de dormir. Esta última deve conter hidratos de carbono complexos (i.e. HC com cadeias mais longas que necessitam de mais tempo para serem digeridos e absorvidos) como o amido presente na batata, arroz e nas leguminosas de forma a evitar a hipoglicemia noturna e cetose matinal. (3) Os hidratos de carbono são o principal macronutriente a influenciar a glicemia pós-prandial pelo que devem ter um foco especial na alimentação da grávida. HC de baixo índice glicémico como as frutas e os vegetais promovem uma menor elevação da glicose pós-prandial quando comparados com os de índice glicémico mais alto como é o caso de alimentos processados dos quais são exemplo, o pão branco e alguns cereais de pequeno-almoço. (26) Além dos macronutrientes é importante ter em consideração também micronutrientes como vitaminas (ácido fólico, vitamina C e vitaminas lipossolúveis), os minerais (ferro, iodo e cálcio), e as fibras solúveis e insolúveis. (3) É de destacar o papel das fibras uma vez que estas atrasam o esvaziamento gástrico e retardam a digestão, reduzindo o apetite e, conseqüentemente diminuindo a ingestão total de alimentos, reduzindo a adiposidade da grávida e melhorando a sua a sensibilidade à insulina. (26)

É de notar que o plano nutricional deve ser personalizado e individualizado tendo sempre em conta o estado nutricional das mulheres e as suas características individuais e socioculturais assim como possíveis comorbilidades associadas. (3) O valor calórico a ingerir deve ter em conta o IMC da mulher antes da gravidez. Deste modo, mulheres obesas deverão ter um ganho ponderal inferior a mulheres com baixo peso, como pode ser verificado na tabela IV. (25)

Tabela IV: Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno prévio à gravidez. Adaptado de Manual de Alimentação e Nutrição na Gravidez. 2021 (25)

Estado Nutricional	IMC antes de peso engravidar (Kg/m ²)	Ganho de peso total (Kg)	Ganho de peso médio por semana 2 ^o e 3 ^o trimestre (Kg)
Baixo peso	<18,5	12,5 a 18	0,5
Peso normal	18,5-24,9	11,5 a 16	0,4
Excesso de peso	25-29,9	7 a 11,5	0,3
Obesidade	≥ 30	5 a 9	0,2

Assim, um ganho de peso adequado com uma otimização do estado nutricional parece ser uma estratégia importante na prevenção do aumento da prevalência de doenças crónicas não transmissíveis com etiologia relacionada com hábitos alimentares inadequados como é o caso da DM2 e da DG. (25) Uma meta-análise conduzida por Lim et al. 2023 sobre diversas intervenções na prevenção da DG mostrou que modificações na dieta conduzem a uma redução significativa na incidência de DG com uma qualidade considerada moderada. (27)

Atividade Física e Exercício

Considera-se atividade física “qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético maior do que o gasto em repouso”. Já o exercício físico é definido como “a atividade física planeada que consiste em movimentos corporais repetitivos e estruturados, com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física”. (28) Ambos, estão associados a riscos mínimos e mostraram ser benéficos para a maioria das mulheres, embora devam ser feitos alguns ajustes devido às alterações anatómicas e fisiológicas normais inerentes à gravidez. Diversos estudos em mulheres grávidas com peso normal e sem complicações demonstraram que o exercício aeróbio com duração de 35 a 90 minutos, 3 a 4 vezes por semana, não está associado a um risco aumentado de parto prematuro nem na redução da idade gestacional média no parto. Na tabela V, são destacados, segundo a ACOG, os benefícios do exercício físico durante a gravidez. (28)

Tabela V: Benefícios do exercício físico na gravidez. Adaptado de *Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804 (28)*

Benefícios do exercício físico na gravidez
Aumento da incidência de: Parto vaginal
Diminuição da incidência de: Ganho de peso excessivo Diabetes gestacional Distúrbios hipertensivos gestacionais Parto pré-termo Parto por cesariana Baixo peso ao nascimento

Apesar destes benefícios, é importante que seja feita uma avaliação clínica completa antes de começar um programa de exercício físico para garantir que a grávida não tem nenhuma razão médica para o evitar. Mulheres com gestações não complicadas devem ser incentivadas a praticar exercícios aeróbios e de condicionamento de força antes, durante e após a gravidez. (28) É importante que todas as grávidas sejam sensibilizadas para os sinais de alerta que impliquem a descontinuação do exercício físico e procura de avaliação médica. Estes sinais encontram-se mencionados na tabela VI.

Tabela VI: Sinais de alerta para descontinuar o exercício durante a gravidez. Adaptado de *Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804 (28)*

Sinais de alerta para descontinuar o exercício durante a gravidez
Hemorragia vaginal
Dor abdominal
Contrações regulares e dolorosas
Perda de Líquido Amniótico
Dispneia antes do esforço
Tonturas
Dores de cabeça
Dor no peito
Fraqueza muscular que afeta o equilíbrio
Dor ou inchaço dos gêmeos

Lim et al. 2023 (27) mostrou que implementações ao nível do exercício físico, principalmente em mulheres com um IMC normal, conduzem a uma redução significativa na incidência de DG com uma qualidade considerada moderada. Quanto à combinação de

dieta e exercício físico também houve uma redução significativa, mas, neste caso, apenas em mulheres com excesso de peso e obesas. Esta combinação também foi mais efetiva em mulheres mais velhas, sem SOP e sem história de DG. Isto pode ocorrer porque mulheres com histórico de DG em gravidez prévia apresentam um déficit na resposta das células beta durante a gravidez e alterações na sensibilidade após a gravidez. Como a obesidade está associada a um aumento na resistência à insulina, é possível que intervenções apenas de atividade física não consigam reduzir suficientemente a resistência à insulina nessas mulheres. (27) Uma meta-análise da *Cochrane* conduzida por Griffith et al. 2020 (9), demonstrou possíveis benefícios da combinação de dieta e exercício físico, mas não da sua utilização isolada ao contrário de uma meta-análise conduzida por Rogozińska et al. 2015 (24) que não mostrou efeitos benéficos da combinação destas 2 abordagens.

1.1.7 Tratamento

O tratamento da DG visa, principalmente, a prevenção do desenvolvimento de complicações na gravidez tanto para a mãe como para o feto. Para tal, como já foi referido anteriormente, são usadas medidas farmacológicas e não farmacológicas tais como modificações na dieta e promoção da atividade física de modo a evitar elevações da glicose pós-prandial. Estas, costumam ser suficientes e, apenas numa minoria das mulheres é necessária farmacoterapia. (10)

A terapia com insulina é considerada a terapia farmacológica de primeira linha, pois não atravessa significativamente a placenta. As principais desvantagens dizem respeito ao desconforto associado, custo do tratamento e risco de hipoglicemia. É um tratamento cuja adesão é dificultada pela necessidade do ajuste das doses e é necessária educação e treino das grávidas. (10)

Outros fármacos, tais como os antidiabéticos orais, têm sido alvos de estudo. Destes destaco a metformina e a glibenclamida. Quando comparada com a insulina, a metformina foi associada a um menor risco de hipoglicemia neonatal e a um menor ganho de peso materno, no entanto, atravessa facilmente a placenta, resultando em níveis de metformina no sangue do cordão umbilical bastante elevados, embora não associados a efeitos teratogénicos. (3,29) Tarry-Adkins et al. 2019 (30) concluiu que a exposição à metformina resultou em fetos mais pequenos com posterior aceleração do crescimento pós-natal, resultando em maior IMC na infância. Isto, constitui uma preocupação, uma vez que o baixo peso à nascença com recuperação pós-natal pode estar associado a resultados cardiometabólicos adversos a longo prazo. Devido ao potencial de restrição de crescimento ou acidose no

contexto de insuficiência placentária, a metformina não deve ser usada em gestantes com hipertensão ou pré-eclâmpsia ou em casos em que o feto esteja em risco de restrição de crescimento intrauterino (31) No que concerne à glibenclamida, esta atravessa a placenta em menor grau que a metformina, não estando também demonstrado qualquer efeito teratogénico. (3) Vários estudos demonstraram uma eficácia semelhante à insulina no controlo glicémico. Apesar disso, parece existir um maior risco de hipoglicemia neonatal, macrosomia e aumento da circunferência abdominal neonatal quando comparado tanto com a insulina como com a metformina. (31)

Embora os agentes orais sejam mais fáceis de administrar e sejam preferidos pelas mulheres com DG, é preciso destacar a necessidade de prudência e acompanhamento a longo prazo antes que sejam feitas grandes mudanças nas diretrizes. (10)

1.1.8 Complicações

Como abordado anteriormente, a hiperglicemia está associada a vários efeitos adversos na gravidez tanto a curto como a longo prazo para a mãe, para o feto e recém-nascido (RN) sendo estes variáveis conforme o grau dessa hiperglicemia (8,10,22) Assintomática ou não, a DG está associada ao aumento do risco de *outcomes* perinatais adversos. (4)

Complicações para o feto e RN

A DG apresenta consequências de curto e longo prazo para o bebé. (8) O estudo HAPO encontrou uma associação significativa entre níveis elevados de glicose no sangue materno e resultados adversos para o bebé tais como macrosomia, parto por cesariana (uma vez que a macrosomia é, também, um fator de risco para a distocia de ombro, lesão do plexo braquial e fraturas ósseas associadas ao parto), hipoglicemia neonatal e maior circunferência abdominal ao nascer. (8,9,20,32)

Estes RN correm, ainda, maior risco de hipoglicemia uma vez que, em resposta à maior quantidade de substratos energéticos que atravessam a placenta há maior produção de insulina pelo feto. A cessação súbita do aporte de glicose com a manutenção do hiperinsulinismo leva a um maior risco de hipoglicemia neonatal que pode contribuir para lesões cerebrais se não for tratada adequadamente. (8,33) Por este motivo, a monitorização frequente da glicemia em RN considerados de risco aumentado é uma importante estratégia para diagnosticar e tratar atempadamente estes RN. (33) Para além do referido, níveis elevados de insulina são também responsáveis por alterações na síntese de surfactante pulmonar predispondo o bebé à síndrome de dificuldade respiratória. (33) A DG está

também associada a um aumento, durante a infância e a vida adulta dos descendentes, do risco de obesidade e de alterações do metabolismo da glicose. (16)

Complicações para a mãe

A DG aumenta o risco de problemas de saúde materna com um risco aumentado de complicações na gravidez incluindo complicações hipertensivas como a pré-eclâmpsia, o parto pré-termo e, em muitos casos, a necessidade de cesariana. (8) Mulheres com histórico de DG têm quase 10 vezes mais probabilidade de desenvolver DM2 do que aquelas com uma gravidez normoglicêmica. Este risco é consistente com a evidência de que as duas condições partilham mecanismos patogênicos e fatores de risco comuns, sugerindo que a DG possa potencialmente servir como um preditor para o desenvolvimento futuro da DM2. (17) Evidências recentes também sugerem que a vasculatura de mulheres com história de DG está permanentemente alterada, predispondo-as a um risco aumentado de 63% doenças cardiovasculares (DCV). (8) A estes fatores ainda acresce um risco aumentado de depressão periparto que por si só já é um período com algum stress associado. (8)

1.2 Inositol

O inositol é um poliol com 9 formas estereoisoméricas dependendo da configuração espacial dos seus grupos hidroxilo, das quais o Mio-Inositol (MI) (34,35) Este, encontra-se em praticamente todos os tecidos, especialmente no cérebro, sangue, tecido adiposo, rins, pulmões, ovários e testículos, onde participa em várias vias celulares. Quanto ao D-quiró-inositol (DQI), é o segundo isómero mais representado, sendo encontrado como um constituinte minoritário em quase todos os tecidos que contêm MI. (36)

O MI pode ser produzido em diversos tecidos a partir da D-glucose sendo que, em humanos, esta produção é feita maioritariamente no rim. Também encontramos o MI em diversos alimentos nomeadamente em frutas e vegetais frescos, e em todos aqueles que contenham sementes (feijões, grãos e nozes). Quando ingerido de forma livre é absorvido a nível do trato gastrointestinal por transporte ativo. (18,35)

O MI tem um papel importante em vários processos celulares ao servir de base estrutural a vários mensageiros secundários sob a forma de fosfatos de inositol estando assim envolvido em várias vias de transdução de sinal endócrinas como é o caso das vias relacionadas à insulina. (35,36) Por esta razão, é essencial para o bom funcionamento de uma ampla gama de funções celulares, incluindo crescimento e sobrevivência celular, desenvolvimento e

função dos nervos periféricos, osteogênese e reprodução como se pode observar com mais detalhe na figura II. (35)

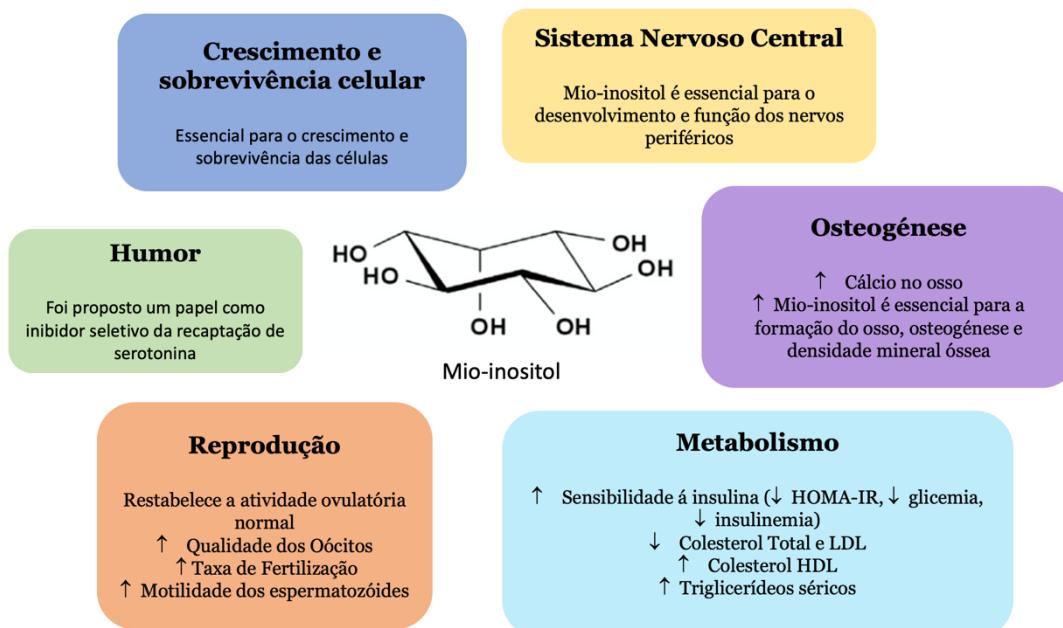


Figura II: Funções e benefícios do mio-inositol como suplemento. Adaptado de Croze et al. 2013 (35)

No que à insulina diz respeito, o MI e o DQI aumentam a translocação do GLUT4 para a membrana celular permitindo a entrada de glicose nas células e diminuindo, assim os níveis de glicose plasmática, atuando como sensibilizadores da insulina. (34,35)

Capítulo 2 Objetivos

Esta revisão da literatura tem como intuito analisar a evidência científica atual sobre o uso do Mio-Inositol na prevenção da Diabetes Gestacional em mulheres com fatores de risco para o seu desenvolvimento.

Pretende-se um aprofundamento geral dos conhecimentos em torno da Diabetes Gestacional e mais especificamente conhecer a evidência científica atual sobre:

- O papel do Mio-Inositol na resistência á insulina;
- O uso do Mio-Inositol na prevenção da Diabetes Gestacional.

Capítulo 3 Metodologia

A metodologia usada para a realização desta monografia consistiu numa pesquisa de artigos científicos na base de dados *PubMed*, entre Maio de 2023 e Outubro de 2023. Foi utilizada a ferramenta *MeSH terms* utilizando as seguintes palavras-chave: ("*Gestational diabetes*" or "*GDM*" or "*diabetes in pregnancy* ") AND "*inositol*".

Inicialmente foram encontrados 124 artigos que seguidamente foram filtrados pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês e português, estudos randomizados, *clinical trials*, revisões sistemáticas e meta-análises totalizando 39 artigos. Não foi feita exclusão por ano visto ser um tema atual, contudo, foi dada maior ênfase a publicações mais recentes.

Foram selecionados, pela relevância do título e do *abstract*, 26 artigos para posterior leitura completa sendo que, 1 dos artigos selecionados não se encontrava disponível. Assim, o número de artigos para leitura completa ficou reduzido a 25.

A pesquisa foi complementada através da consulta de referências bibliográficas relevantes dos artigos selecionados. Foi, assim, adicionado 1 estudo controlo randomizados totalizando 11 estudos randomizados.

Crítérios de Inclusão

Estudos realizados em mulheres já grávidas com pelo menos 1 fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes Gestacional, sem diabetes prévia e sem diagnóstico de DG já estabelecido com o objetivo de prevenir o seu desenvolvimento.

Crítérios de Exclusão

Estudos com abordagens antes da concepção e aqueles em que o objetivo era o tratamento de mulheres com DG diagnosticado.

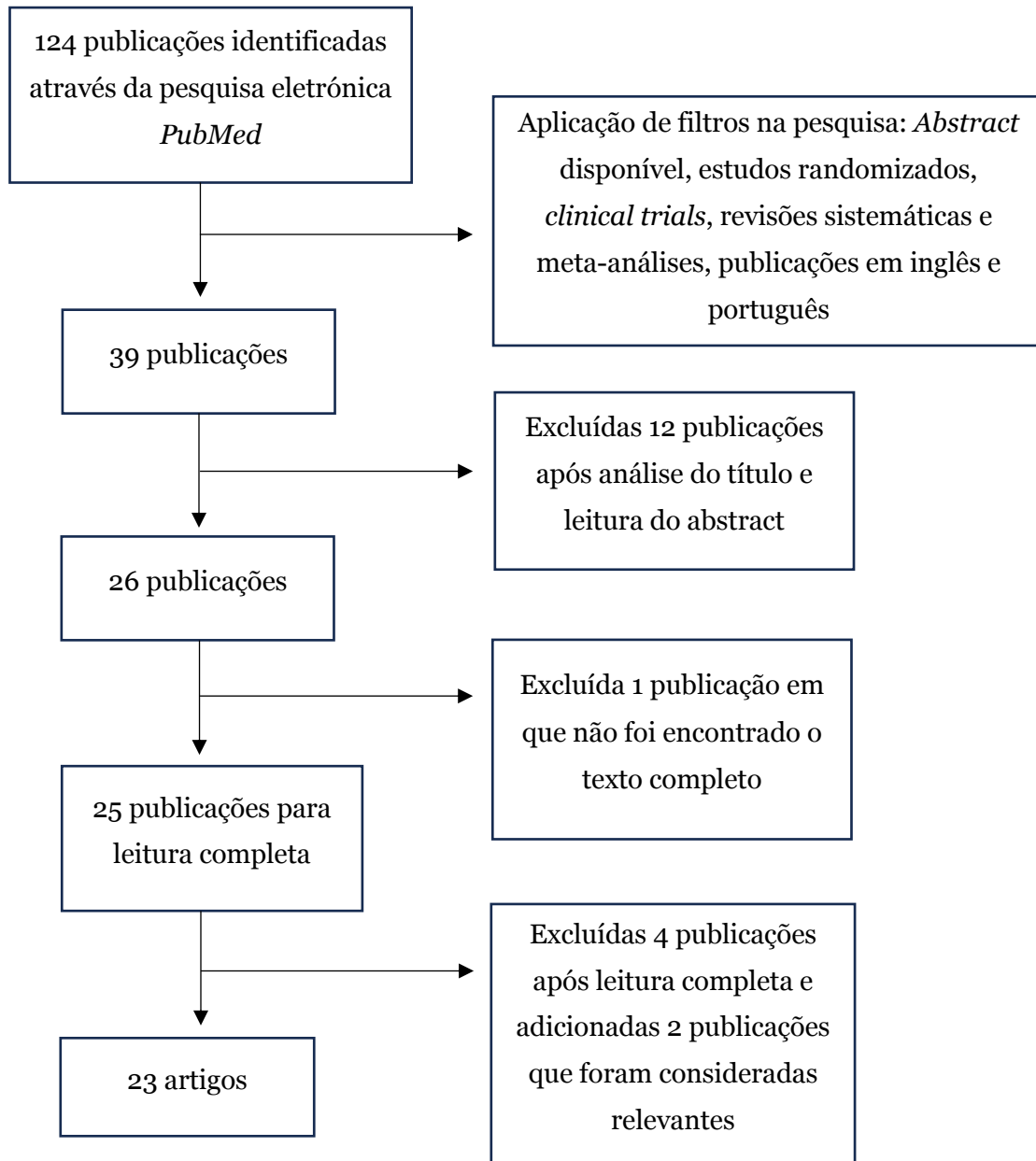


Figura III: Fluxograma de seleção de publicações

Capítulo 4 Resultados e discussão

4.1 O papel do mio-inositol na resistência à insulina

O aumento da prevalência da DG representa um enorme desafio para a saúde pública em todo o mundo. Tendo em conta o impacto desta patologia nos resultados da gravidez, na morbidade perinatal e no desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo DM2 mais tarde na vida, tem sido dada maior atenção à prevenção. (15,37)

Ao longo desta revisão da literatura foi destacado por diversas vezes que a DG está associada a um maior risco de complicações maternas e fetais tanto durante a gravidez como a longo prazo. Desta forma, torna-se imperativa a prevenção da mesma e a busca pela melhoria dos tratamentos.

A concentração intracelular de MI é regulada por processos como a captação para as células, biossíntese de novo, efluxo e degradação. (35) Estudos recentes têm demonstrado que, sob condições de hiperglicemia, a captação de MI para as células é reduzida devido à competição entre a glicose e o MI pelos mesmos transportadores, há também maior efluxo deste e a sua degradação aumenta. No rim, parece haver um aumento da atividade de uma enzima envolvida na degradação do MI com conseqüente incremento da sua eliminação na urina e diminuição da excreção de DQI. (35,38) Tem sido também proposta a possibilidade de haver uma diminuição da epimerização do MI a DQI contribuindo também para a diminuição do rácio DQI/MI na urina que é observada em indivíduos diabéticos incluindo mulheres com DG. (39) Um estudo recente demonstrou que a quantidade de inositol na placenta era menor em mulheres com DG e, além disso, uma glicemia materna mais elevada estava associada a uma menor quantidade de inositol na placenta tendo sido colocada a hipótese se esta redução levaria a um crescimento fetal acelerado, e conseqüentemente, ao aumento do risco de macrossomia. (39,40)

Como o aumento da resistência à insulina durante a gravidez é agora reconhecido como o principal mecanismo fisiopatológico da DG, é razoável levantar a hipótese de que a suplementação dietética com inositol pode ter um efeito preventivo no desenvolvimento de DG e das suas complicações. (34)

4.2 O uso do mio-inositol na prevenção de Diabetes Gestacional

4.2.1 Resultados de Estudos Randomizados

O principal objetivo desta dissertação é conhecer a evidência científica atual quanto ao uso do inositol na prevenção da DG em mulheres com fatores de risco. Para este fim, vão ser abordados 11 estudos randomizados controle, num total de 1807 mulheres, publicados entre 2013 e 2022. As características dos diferentes estudos estão mais detalhadas na tabela VIII nos anexos desta dissertação. Todos eles incluíram mulheres com fatores de risco para o desenvolvimento de DG, D'Anna et al. 2013 (32), Malvasi et al. 2014 (41), Santamaria et al. 2016 (42), Malvasi et al. 2017 (43), Vitale et al. 2021 (44) e Esmaeilzadeh et al. 2021 (45) estudaram mulheres com excesso de peso, D'Anna et al. 2015 (46) investigou apenas mulheres obesas, ou seja, $IMC \geq 30$ e Matarrelli et al. 2013 (47) e Celentano et al. 2020 (48) incluíram mulheres com $IMC < 35$. Matarrelli et al. 2013 (47) e Celentano et al. 2020 (48) incluíram apenas mulheres com valores de glicemia em jejum no 1º trimestre entre 92 mg/dL e 126 mg/dL. Santamaria et al. 2016 (42) e Vitale et al. 2021 (44) incluíram apenas mulheres caucasianas. Com exceção de Malvasi et al. 2017 (43) que não fez referência aos critérios utilizados para o diagnóstico todos utilizaram os critérios IASPDG para o diagnóstico de DG com a realização de uma PTGO com sobrecarga de 75 g de glicose às 24-28 semanas de gestação.

Foram utilizadas diferentes dosagens e combinações de inositol:

- 4g de mio-inositol + 400mcg de ácido fólico; (32,42,44,46-49)
- 2g de MI + 200mcg de ácido fólico; (45)
- 1100mg de mio-inositol, 27,6mg D-qui-ro-inositol + 400mcg de ácido fólico por dia; (48,50)
- 500mg D-qui-ro-inositol + 400mcg de ácido fólico; (48)
- 2g de MI + 400 mcg de D-qui-ro-inositol + 10 mg de manganês + 400mcg de ácido fólico; (41)
- 80mg de Revifast® (complexo trans-resveratrol de Polygonum cuspidatum/magnésio hidróxido) + 200mg de mio-inositol + 500g de D-qui-ro-inositol; (43)
- 138mg de mio-inositol + 550mg de D-qui-ro-inositol. (43)

Entre 2010 e 2012, D'Anna et al. 2013 (32) estudaram, em grávidas que tinham familiares de 1º grau com DM2, o efeito da suplementação com 4g de MI tendo sido verificada uma

incidência significativamente menor neste grupo quando comparado com o grupo de controlo. Destacou-se ainda uma diferença significativa na PTGO tanto nos valores basais como após 1h, no entanto não foi observada diferença após as 2 horas. Mais tarde, D'Anna et al. 2015 (46), testaram a mesma intervenção, mas agora em mulheres obesas, denotando-se uma incidência de DG de 14,0% no grupo de tratamento em comparação com 33,6% no grupo de controlo além de uma diferença significativa nos valores de PTGO às 0, 1 e 2h. Acrescendo a isto, foi também notória uma redução na avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR) em comparação com o grupo de controlo, considerando assim que os efeitos do inositol na DG se devem à melhoria da sensibilidade à insulina. Considerando os mesmo 4g de MI, Matarrelli et al. 2013 (47) demonstraram uma incidência significativamente menor no grupo de tratamento em comparação com o grupo de controlo, 71% e 6% respetivamente, assim como diferenças significativas na PTGO às 0 e 1h. Santamaria et al. 2016 (42) e Vitale et al. 2021 (44), incluíram apenas mulheres caucasianas com excesso de peso, mas não obesas e, em ambos a incidência de DG foi significativamente inferior no grupo a tomar 4g de MI em comparação com o grupo de controlo. No estudo conduzido por Amaefule et al. 2022 (49), a proporção de mulheres diagnosticadas com DG foi de 14,1% no grupo de controlo e 13,1% no grupo a tomar MI. É importante referir que mais de metade das participantes eram de origem negra e de minorias étnicas, que têm maior risco de desenvolver diabetes gestacional. Denotou-se uma redução significativa nos níveis de insulina e no HOMA-IR no grupo de intervenção, indicando assim um potencial aumento da sensibilidade à insulina com o MI quando comparado com o grupo de controlo. Estas conclusões estão em linha com observações anteriores em que o MI reduz os níveis de glicose no sangue, agindo como um agente sensibilizador da insulina. Celentano et al. 2020 (48) estudaram 3 possibilidades diferentes, 4g de MI isolado com uma incidência de DG de 5,1%, 500mg de DQI isolado com uma incidência de 34,4% e, um terceiro grupo a tomar 27,6mg DQI com 1100mg de MI, com uma incidência de 38,2%. O grupo de controlo teve uma incidência de 61,5%. Além disso, a análise de não inferioridade demonstrou um maior benefício no grupo sob a toma de MI em comparação com o DQI, enquanto o fármaco combinado não foi inferior aos controlos. Resultados preliminares de um estudo conduzido por Esmailzadeh et al. 2021 (45) obtiveram uma incidência de DG no grupo sob a toma de 2g MI de 11,1%, em comparação com 37,9% no grupo de controlo, com significância estatística. Não houve diferença entre os dois grupos em termos dos valores de glicemia em jejum, insulina em jejum e HOMA-IR. Farren et al 2017 (50) investigaram o papel do inositol numa combinação de 1,100mg MI com 27,6mg de DQI com uma incidência de 23,3% no grupo de intervenção em comparação com 18,3% no grupo de controlo permitindo concluir que o uso desta combinação de forma precoce na gravidez não foi eficaz na prevenção da DG tendo sido colocada a possibilidade

de que os 1100mg de MI utilizados serem insuficientes quando comparado com os 2-4g de MI usados na maioria dos estudos. Em relação à necessidade de tratamento com insulina, Matarrelli et al. 2013 (47), Celentano et al. 2020 (48) e Esmaeilzadeh et al. 2021 (45) não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Malvasi et al. 2014 (41) testaram a suplementação de 2g de MI com 400mcg de DQI e 10mg de manganês, não tendo sido feita qualquer referência ao critério utilizado para o diagnóstico de DG tendo apenas feito menção aos valores de glicemia médios com diferenças significativas entre os grupos, 30 e 60 dias após início da suplementação. Como outros *outcomes* tinham os valores de LDL, HDL, triglicérides e colesterol total, todos avaliados aos 0, 30 e 60 dias após o início da suplementação e, quando comparado o grupo de controle com o grupo de intervenção foram encontradas diferenças significativas. Foi notória uma evolução no grupo de intervenção aos 0, 30 e 60 dias com melhorias estatisticamente significativas para estes marcadores. Malvasi et al. 2017 (43) utilizaram 2 combinações diferentes, o grupo I com 80 mg de Revifast®, 200mg de MI e 500g de DQI e o grupo II com 138mg de MI e 550mg de DQI. Foi realizada uma PTGO a todas as participantes entre as 24 e 28 semanas de gestação e, curiosamente, em nenhuma das 104 mulheres foi feito o diagnóstico de DG. Houve uma redução estatisticamente significativa nos valores de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides tanto no grupo I como no grupo II nomeadamente após 60 dias do início do tratamento. Quando colocados lado a lado, o grupo a tomar Revifast®/MI/DQI obteve melhores resultados quando comparado com a toma de MI/DQI de forma isolada. O resveratrol é um antioxidante presente em uvas vermelhas e mirtilos que está associado à redução dos níveis de glicose no sangue e melhoria do perfil lipídico sendo o trans-resveratrol um isómero mais potente e com melhor biodisponibilidade. Seria interessante ter dados a comparar o grupo II com o grupo de controle para tirar melhores conclusões, uma vez que o grupo I tem outro composto, o Revifast®, além do MI e do DQI, alvo de interesse nesta monografia. No estudo conduzido por Esmaeilzadeh et al. 2021 (45), no que diz respeito ao colesterol total, houve uma diferença média significativa entre os dois grupos. Apesar do fato do colesterol HDL no grupo do MI ter aumentado, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos. Vitale et al. 2021 (44) não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à hipertensão induzida pela gravidez, Vitale et al. 2021 (44) demonstraram uma redução na incidência global no grupo a tomar MI em comparação com o grupo de controle. A incidência foi significativamente menor no grupo de intervenção com 8 casos quando comparado com o grupo de controle com 24 casos. D'Anna et al. 2015 (46) mostraram pequenas diferenças no que diz respeito a este *outcome* com 6 casos no grupo de controle e

nenhum no grupo de intervenção. Malvasi et al. 2014 (41) observaram uma diferença significativa na pressão arterial sistólica após 60 dias de intervenção, sem diferenças na pressão arterial diastólica. D'Anna et al. 2013 (32), Santamaria et al. 2016 (42), Celentano et al. 2020 (48), Farren et al. 2017 (50), Malvasi et al. 2017 (43), Esmailzadeh et al. 2021 (45) não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

No que diz respeito à taxa de cesarianas, não foram encontradas diferenças de relevo entre os grupos. (32,42,45,46,48,50) Farren et al. 2017 (50) não mostraram diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao trauma perineal, hiperbilirrubinemia neonatal e hemorragia pós-parto. Vitale et al. 2021 (44) e Esmailzadeh et al. 2021 (45) reportaram diferenças significativas relativas ao ganho de peso com valores mais elevados no grupo sob a toma de MI. D'Anna et al. 2015 (46), Santamaria et al. 2016 (42) não encontraram diferenças significativas.

Em relação ao parto prematuro, D'Anna et al. 2013 (32), Santamaria et al. 2016 (42), Farren et al. 2017 (50), Celentano et al. 2020 (48), Vitale et al. 2021 (44), Esmailzadeh et al. 2021 (45) não encontraram diferenças consideráveis. Com significado estatístico, Matarrelli et al. 2013 (47), demonstraram que a idade gestacional no momento do parto foi superior no grupo que recebeu MI com uma média de 37.2 semanas no grupo de placebo e 39.3 no grupo a tomar MI. Os restantes estudos não encontraram diferenças significativas entre os grupos. (32,42,44,46,50) No estudo conduzido por D'Anna et al. 2015 (46), 5 RN necessitaram de internamento em unidades de cuidados intensivos, todos eles no grupo de controlo, enquanto no estudo conduzido por Celentano et al. 2020 (48) 11 RN do grupo de controlo necessitaram de internamento e, no grupo a tomar MI, esta necessidade não se verificou. Farren et al. 2017 (50) e Esmailzadeh et al. 2021 (45) não obtiveram diferenças significativas entre os grupos.

D'Anna et al. 2013 (32) destacaram uma redução importante no peso fetal médio à nascença no grupo do MI e, na macrosomia com 7 casos no grupo de controlo e nenhum no grupo sob a toma de MI. O estudo conduzido por Matarrelli et al. 2013 (47) não demonstrou uma diferença significativa no peso ao nascer, mas, quando expressa em percentis, o grupo controlo foi significativamente maior. Celentano et al. 2020 (48) encontraram diferenças significativas tanto no peso ao nascer, em gramas, como no percentil, sendo que neste último a diferença foi superior. Santamaria et al. 2016 (42), Farren et al. 2017 (50) e Esmailzadeh et al. 2021 (45) não encontraram diferenças consideráveis entre os grupos.

Em relação à distocia de ombro e síndrome de dificuldade respiratória, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. (32,42,45,46,48,50) Farren et al. 2017 (50) encontraram diferenças de relevo na incidência de hipoglicemia neonatal com 8% de casos no grupo de controlo e de 1% no grupo sob a toma de MI/DQI. Também com significado estatístico, Celentano et al. 2020 (48) mostraram uma incidência no grupo controlo de 21,1%, no grupo sob a toma de DQI de 15,6%, sob a toma de MI/DQI foi de 8,8% e, sob a toma de 4g MI foi de 0%. D'Anna et al. 2013 (32), Matarrelli et al. 2013 (47), D'Anna et al. 2015 (46) e Santamaria et al. 2016 (42) não encontraram diferenças consideráveis entre os grupos.

Em relação aos efeitos adversos, a maioria dos estudos referiu-os, embora apenas Amaefule et al. 2022 (49) reportou efeitos adversos tais como vômitos em 15,1% das mulheres no grupo de intervenção e em 9,1% no grupo de controlo. Foram reportados também outros sintomas gastrointestinais como diarreia e obstipação, mas com uma incidência semelhante nos dois grupos.

É importante referir que, Matarrelli et al. 2013 (47) e Celentano et al. 2020 (48) incluíram apenas mulheres com valores de glicemia em jejum no 1º trimestre entre 92 mg/dL e 126 mg/dL. Em Portugal, apesar de já serem valores que levariam ao diagnóstico de DG, o mesmo não acontece nos EUA como foi abordado anteriormente pelo que, assim, estas mulheres podiam já ter DG, colocando em causa se o uso de MI estava a ser utilizado como abordagem preventiva ou de tratamento. Malvasi et al. 2014 (41) e Malvasi et al. 2017 (43) além do MI e do DQI utilizaram outros compostos ativos, o manganês e o Revifast® que, apesar dos resultados positivos encontrados, não permitem tirar conclusões sobre o uso de inositol isolado.

Apenas 5 estudos foram duplo-cegos, os restantes foram *open-label* o que implica a existência de viés. 8 estudos foram realizados em Itália, 1 na Irlanda, 1 no Reino Unido e outro no Irão o que também torna a população em estudo pouco diversificada.

4.2.2 Resultados de Revisões Sistemáticas e Meta-análises

Uma revisão de 2023 da *Cochrane*, com 8 estudos randomizados, todos eles abordados nesta monografia, mostrou que a suplementação com MI pode reduzir a incidência de DG quando comparado com o grupo de controlo, além disso, encontraram também um efeito benéfico em relação ao desenvolvimento durante a gravidez de alterações hipertensivas

(incluindo pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gravidez), valores maternos de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos e a incidência de parto prematuro. (18)

A hipótese sobre o efeito do MI na prevenção do parto prematuro foi proposta por Sharma et al. 2023 (51) e, segundo eles a diminuição fisiológica nos níveis de inositol útero-placentário, em conexão com o ambiente placentário cada vez mais pró-inflamatório, causa a ruptura espontânea da membrana placentária e início do trabalho de parto. Assim, conclui-se que níveis mais elevados de inositol útero-placentário, potencialmente aumentados pela administração materna de MI, podem reduzir a produção de eicosanóides, o metabolismo lipídico e a secreção de quimiocinas pró-inflamatórias, que geralmente afetam o ambiente útero-placentário responsável pelo início e progressão do trabalho de parto, resultando na redução do risco de parto prematuro. (37,51)

Uma análise secundária de 3 estudos abordados neste trabalho, mostrou uma redução significativa da incidência de DG nas mulheres a tomar mio-inositol quando comparado com o controle. Verificou-se também uma redução do risco de macrosomia em 60% e no parto prematuro em 50%. Concluíram, assim, que a toma de MI, deste o 1º trimestre até ao parto reduz a incidência da DG e pode ser também importante na diminuição das complicações associadas. (52) Uma revisão com meta-análise conduzida por Greff et al. 2023 (53) mostrou que a suplementação com MI durante a gravidez parece ter um impacto positivo na redução da ocorrência de DG ao contrário da combinação MI/DQI que não mostrou evidência suficiente. Além disso, o MI parece diminuir a necessidade de tratamento com insulina, bem como o risco de distúrbios hipertensivos durante a gravidez, parto prematuro e hipoglicemia no recém-nascido. Wei et al. 2022 (34) obtiveram os mesmos resultados com exceção das alterações hipertensivas induzidas pela gravidez. A acrescer ao efeito benéfico na redução da incidência de DG, Guo et al. 2018 (54), Vitagliano et al. 2019 (55) e Li et al. 2022 (56) concluíram que há, também, um efeito benéfico significativo da suplementação de MI na redução do parto prematuro embora tenham encontrado resultados dispares no que diz respeito à hipoglicemia neonatal, peso ao nascer e alterações hipertensivas.

Em relação aos valores da PTGO, Guo et al. 2018 (54), Greff et al. 2023 (53), Wei et al. 2022 (34) e Mashayekh-Amiri et al. 2022 (37) obtiveram valores expressivamente menores de glicose nas determinações às 0, 1 e 2 horas que, pode ser atribuída ao efeito da sensibilização à insulina enquanto Vitagliano et al. 2019 (55) apenas mostraram diferenças significativas nos valores em jejum e, Li et al. 2022 (56) às 2h, não tendo feito menção às outras determinações.

É característico de uma gravidez normal um aumento de insulina no sangue e, por outro lado, um aumento da resistência à mesma. O excesso de peso e a obesidade estão, também, ligados a um aumento da resistência à insulina tanto mais intensa quanto maior o volume de gordura corporal devido à atividade endócrina induzida por adipocinas produzidas pelo tecido adiposo visceral. Assim, conclui-se que a resistência à insulina em mulheres com excesso de peso e/ou obesas é aumentada pela gravidez. (8,13,14,37) A meta-análise conduzida por Mashayekh-Amiri et al. 2022 (37) teve em conta apenas estudos realizados em mulheres com excesso de peso ou obesas, tendo demonstrado que a suplementação de MI é uma nova e segura estratégia preventiva na redução da incidência de DG, na regulação dos níveis de glicose em jejum e nos níveis de glicose após 1 e 2 horas na PTGO. Além disso, demonstrou reduzir a incidência de complicações, como parto prematuro e hipertensão gestacional, em mulheres grávidas com excesso de peso e obesidade.

Mesmo com estes resultados, aparentemente promissores, vários autores consideraram a evidência como de baixa qualidade para os diversos *outcomes* e deixaram clara a necessidade de mais estudos. (18,27,34,37,55) Greff et al. 2023 (53) considerou a evidência de qualidade baixa a moderada em relação à DG, embora tenha sido considerada elevada no que respeita à incidência do parto prematuro (53)

Capítulo 5 Conclusões e Perspetivas Futuras

A presente revisão bibliográfica demonstra que não existe evidência científica suficientemente robusta e clara quanto aos benefícios do uso de inositol como forma de prevenção da DG. Isto, não permite a sua ampla utilização e adoção nas diversas recomendações nacionais e internacionais.

A diabetes gestacional é um dos distúrbios metabólicos mais comuns da gravidez e está associada a grande morbimortalidade neonatal e infantil, bem como a diversas complicações maternas. Esta, tem uma etiologia multifatorial, com diversos fatores de risco modificáveis implicados no seu desenvolvimento. O aumento prevalência da obesidade e a adoção de um estilo de vida cada vez mais sedentário assim como a tendência em adiar a maternidade para idades cada vez mais avançadas tem contribuído para o aumento da prevalência de Diabetes Gestacional. Torna-se assim, cada vez mais importante a adoção de medidas preventivas por forma a melhorar a saúde materna e infantil, melhorando a qualidade de vida de mães e bebés.

Fisiologicamente, com o avançar da gravidez, pela ação de diversas hormonas há uma diminuição da sensibilidade à insulina e, de forma compensatória há um aumento da sua secreção devido a uma hipertrofia das células beta pancreáticas. Em mulheres com DG, estas células não conseguem produzir insulina suficiente resultado em hiperglicemia materna.

Os resultados dos vários estudos controlo randomizados analisados são, ainda, pouco claros e apresentam diversas limitações que devem ser tidas em conta, tais como, o facto de 8 dos estudos abordados terem sido realizados em Itália, maioritariamente com mulheres caucasianas, o que representa uma população bastante limitada e com estilos de vida consideravelmente semelhantes.

Em conclusão, a suplementação com mio-inositol de grávidas com fatores de risco parece ser segura estando associada a poucos efeitos adversos e com alguns benefícios a nível materno e fetal. Contudo, é unânime a necessidade de ensaios clínicos randomizados multicêntricos ou até internacionais, duplo-cegos em populações mais diversas, com diversos grupos étnicos para chegar a resultados com robustez estatística que permitam, de forma inequívoca, a adoção do inositol como estratégia de prevenção da DG em mulheres de risco. A dosagem de inositol e a altura ideal para iniciar esta suplementação precisam,

também, de ser bem avaliados. Seria de igual modo importante perceber quais as mulheres que mais beneficiariam desta intervenção assim como avaliar o custo-benefício da mesma.

Referências Bibliográficas

1. Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. Gestational diabetes mellitus: Is there an advantage in using the current diagnostic criteria? *Acta Med Port.* 2018 Jul 1;31(7-8):416-24.
2. Araújo B, Paiva S, Paiva I. Diabetes Gestacional: Evolução dos Critérios de Diagnóstico e Terapêutica. Vol. 17, *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2022.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD). Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2017;12(1):24-38.
4. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar 1;33(3):676-82.
5. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition.* 2021.
7. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2017. 2017.
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2018.
9. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020 Jun 11;2020(9).
10. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers.* Nature Publishing Group; 2019.
11. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Department of Diabetes and Endocrinology.* 2015.
12. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: Negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition.* 2005 Nov;21(11-12):1095-9.
13. Havel PJ. Section IV: Lipid Modulators of Islet Function Update on Adipocyte Hormones Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. Vol. 53, *DIABETES.* 2004.
14. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Vol. 43, *Endocrine Reviews.* Endocrine Society; 2022. p. 763-93.

15. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Vol. 16, Current Diabetes Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016. p. 1–11.
16. Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD). Diabetes Factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes-Edição de 2023. 2023.
17. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2020 May 13;369.
18. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Feb 15;2023(2).
19. Jenum AK, Mrøkrud K, Sletner L, Vange S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: A population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):317–24.
20. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Chaovarindr U, Hospital R, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008 May 8;358(19):1991–2002.
21. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma 007/2011. 2011.
22. American Diabetes Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43:S14–31.
23. American College of obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb;131(2):e49–64.
24. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised studies. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2).
25. Direção Geral Da Saúde. Alimentação e Nutrição na Gravidez, 2021. 2021.
26. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
27. Lim S, Takele WW, Vesco KK, Redman LM, Hannah W, Bonham MP, et al. Participant characteristics in the prevention of gestational diabetes as evidence for precision medicine: a systematic review and meta-analysis. *Communications Medicine*. 2023 Oct 5;3(1):137.

28. ACOG Committee Opinion. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804. Vol. 135, ACOG Committee Opinion. 2020.
29. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S254–66.
30. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2019.
31. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:S254–66.
32. D’Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, et al. Myo-Inositol Supplementation and Onset of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):854–7.
33. Szmuilowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. Vol. 48, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 479–93.
34. Wei J, Yan J, Yang H. Inositol Nutritional Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Jul 9;14(14):2831.
35. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013 Oct;95(10):1811–27.
36. Gambioli R, Forte G, Buzzaccarini G, Unfer V, Laganà AS. Myo-inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. Vol. 14, *Pharmaceuticals*. MDPI; 2021.
37. Mashayekh-Amiri S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Abdolalipour S, Mirghafourvand M. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central Ltd; 2022.
38. Özturan A, Arslan S, Kocaadam B, Elibol E, İmamoğlu İ, Karadağ MG. Effect of inositol and its derivatives on diabetes: a systematic review. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1124–36.

39. Vitacolonna E, Masulli M, Palmisano L, Stuppia L, Franzago M. Inositols, Probiotics, and Gestational Diabetes: Clinical and Epigenetic Aspects. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
40. Pillai RA, Islam MO, Selvam P, Sharma N, Chu AHY, Watkins OC, et al. Placental Inositol Reduced in Gestational Diabetes as Glucose Alters Inositol Transporters and IMPA1 Enzyme Expression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021 Feb 1;106(2):E875–90.
41. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. 2014.
42. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D’Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Oct 1;29(19):3234–7.
43. Malvasi A, Kosmas I, Mynbaev OA, Sparic R, Gustapane S, Guido M, et al. Can trans resveratrol plus d-chiro-inositol and myo-inositol improve maternal metabolic profile in overweight pregnant patients? *Clinica Terapeutica*. 2017;168(4):e240–7.
44. Vitale SG, Corrado F, Caruso S, Di Benedetto A, Giunta L, Cianci A, et al. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes—a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2021;72(5):670–9.
45. Esmaeilzadeh S, Ghadimi R, Mashayekhamiri S, Delavar MA, Basirat Z. The Effect of Myo-inositol Supplementation on the Prevention of Gestational Diabetes in Overweight Pregnant Women: a Randomized, Double-blind, Controlled Trial. 2021;
46. D’Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2015 Aug 23;126(2):310–5.
47. Matarrelli B, Vitacolonna E, D’Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: A randomized controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013 Jul;26(10):967–72.
48. Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, Vitacolonna E, Mattei PA, Berghella V, et al. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a

- randomized controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020 Mar 3;33(5):743–51.
49. Amaefule CE, Drymoussi Z, Gonzalez Carreras FJ, Pardo Llorente M del C, Lanz D, Dodds J, et al. Myo-inositol nutritional supplement for prevention of gestational diabetes (EMmY): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial with nested qualitative study. *BMJ Open*. 2022 Mar 11;12(3):e050110.
 50. Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus With Antenatal Oral Inositol Supplementation: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jun 1;40(6):759–63.
 51. Sharma N, Watkins OC, Chu AHY, Cutfield W, Godfrey KM, Yong HEJ, et al. Myo-inositol: a potential prophylaxis against premature onset of labour and preterm birth. *Nutr Res Rev*. 2023 Jun 16;36(1):60–8.
 52. Santamaria A, Alibrandi A, Di Benedetto A, Pintaudi B, Corrado F, Facchinetti F, et al. Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep 1;219(3):300.e1-300.e6.
 53. Greff D, Vánca S, Váradi A, Szinte J, Park S, Hegyi P, et al. Myoinositols Prevent Gestational Diabetes Mellitus and Related Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
 54. Guo X, Guo S, Miao Z, Li Z, Zhang H. Myo-inositol lowers the risk of developing gestational diabetic mellitus in pregnancies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Vol. 32, *Journal of Diabetes and its Complications*. Elsevier Inc.; 2018. p. 342–8.
 55. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 299, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Verlag; 2019. p. 55–68.
 56. Li L, Fang JD. Myo-inositol supplementation for the prevention of gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 Jun 1;273:38–43.

Anexos

Tabela VII: Características dos estudos incluídos

Autor	País	Participantes	Grupo de Intervenção	Grupo de controlo	Outcomes	Conclusões
D'Anna et al. 2013	Itália	220 mulheres; Critérios de Inclusão: Familiar de 1º grau com DM2, IMC pré-gestacional < 30 kg/m ² , glicemia plasmática em jejum < 126 mg/dL e glicemia aleatória < 200 mg/dL, gestação única, caucasiana; Critérios de Exclusão: IMC pré-gestacional ≥ 30 kg/m ² , diabetes gestacional anterior, diabetes pré-gestacional, glicosúria no 1º trimestre, familiar de	4g de mio-inositol e 400 mcg de ácido fólico divididos em 2x por dia.	400 mcg ácido fólico divididos em 2x por dia.	Maternos: incidência de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, cesariana; Critérios utilizados para diagnosticar diabetes gestacional: IADPSG; Bebé: macrossomia fetal (> 4.000 g), nascimento prematuro, distocia de ombro,	A suplementação de mio-inositol em mulheres grávidas com histórico familiar de DM2 pode reduzir significativamente a incidência de DG e macrossomia.

		1º grau não afetado por DM2, glicemia plasmática em jejum \geq 126 mg/dL ou glicemia aleatória \geq 200 mg/dL, gestação gemelar, terapia com corticoide, SOP.				hipoglicemia neonatal, síndrome de dificuldade respiratória.
Matarrelli, et al. 2013	Itália	73 mulheres;	4g de mio-inositol e 400 mcg de ácido fólico.	400 mcg ácido fólico divididos em 2x por dia.	Maternos: incidência de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, necessidade de tratamento com insulina, idade gestacional ao nascimento, valores de glicemia alterados e aumento do IMC durante a gestação;	A suplementação de mio-inositol durante a gravidez reduziu a incidência de DG em mulheres de alto risco. A redução na incidência no grupo de tratamento foi acompanhada por melhores <i>outcomes</i> .
		Critérios de Inclusão: Mulheres referenciadas a um centro específico por valores de glicemia \geq 92 e \leq 126 mg/dL e com gravidez única;				
		Critérios de Exclusão: IMC pré-gestacional \geq 35 kg/m ²				
					Critérios utilizados para diagnosticar diabetes	

Malvasi, et al. 2014	Itália	<p>65 mulheres com excesso de peso;</p> <p>Critérios de Inclusão: grávidas saudáveis, com idade entre os 30 e 40 anos, com idade gestacional entre as 13 e 24 semanas e IMC > 25 e < 30 kg/m²;</p> <p>Critérios de Exclusão: Diabetes <i>Mellitus</i>, doença cardiovascular, hipertensão crónica, doença auto-imune e alterações da função tiroideia.</p>	<p>2g de mio-inositol + 400 mcg de D-quirosinol + 400 mcg de ácido fólico + 10 mg de manganês.</p>	<p>Placebo (não foi especificado).</p>	<p>gestacional: IADPSG;</p>	<p>Bebé: hipoglicemia neonatal, peso ao nascimento, biometria fetal e polihidrâmnios.</p>	<p>Maternos: Colesterol total, LDL, HDL, glicemia;</p> <p>Critérios utilizados para diagnosticar diabetes gestacional: não foi especificado;</p>	<p>A administração desta combinação após 30 dias de gravidez melhorou os parâmetros glicémicos e lipídicos, com ganhos significativos após 60 dias, sem afetar os níveis de pressão arterial diastólica.</p>
-----------------------------	--------	---	--	--	--	--	--	--

D'Anna et al. 2015	Itália	220 mulheres obesas;	4g de mio-inositol e	400 mcg ácido fólico	Maternos:	A suplementação
			400 mcg de ácido	divididos em 2x por	incidência de	com mio-inositol
		Critérios de Inclusão:	fólico divididos em 2x	dia +	diabetes gestacional,	pode reduzir a
		IMC pré-gravidez \geq 30	por dia +	aconselhamento	alterações da	incidência de DG em
		kg/m ² , gestação única;	aconselhamento	nutricional e de estilo	resistência à insulina	dois terços. Além
			nutricional e de estilo	de vida.	medida pelo modelo	disso, verificou-se
			de vida.		de homeostase de	uma clara redução
		Critérios de			avaliação da	na resistência à
		Exclusão: diabetes			resistência à insulina	insulina calculada
		gestacional anterior,			(HOMA-IR),	pela diferença no
		diabetes pré-gestacional,			cesariana, distúrbios	valor do modelo de
		glicosúria no primeiro			hipertensivos	avaliação da
		trimestre (valor de			gestacionais;	homeostase da
		glicose na urina 10				resistência à insulina
		mg/dL ou superior),			Critérios	no grupo de
		glicemia plasmática em			utilizados para	intervenção desde o
		jejum no 1º T \geq 126			diagnosticar	1º trimestre até a
		mg/dL, ou glicose			diabetes	realização da PTGO.
		plasmática aleatória \geq			gestacional:	
		200 mg/dL, tratamento			IADPSG;	Em conclusão, este
		concomitante com				estudo demonstrou
		corticosteróides,			Bebé: parto	que a suplementação
		hipertensão, doença			prematuro, distocia	de mio-inositol pode
		renal ou hepática.			de ombro,	reduzir a taxa de DG,
					macrossomia (peso	ao melhorar a
					ao nascer > 4.000 g),	sensibilidade à
					hipoglicemia	

					neonatal, transferência neonatal para unidade de cuidados intensivos.	insulina em mulheres obesas.
Santamaria et al. 2016	Itália	220 mulheres com excesso de peso, não obesas;	4g de mio-inositol e 400 mcg de ácido fólico divididos em 2x por dia.	400 mcg ácido fólico divididos em 2x por dia.	Maternos: ocorrência de diabetes gestacional, taxa de cesariana, hipertensão induzida pela gravidez, ocorrência de efeitos adversos, índice de avaliação do modelo de homeostase-resistência à insulina;	A suplementação com mio-inositol desde o início da gravidez reduz a incidência de DG em mulheres com excesso de peso.
		Critérios de Inclusão: IMC pré-gravidez > 25 e < 30 kg/m ² , glicemia plasmática em jejum no 1º trimestre ≤ 126 mg/dL e/ou glicemia aleatória < 200 mg/dL, gestação única, etnia caucasiana;			Critérios utilizados para diagnosticar diabetes gestacional: IADPSG;	
		Critérios de Exclusão: IMC pré-gestacional < 25 e ≥ 30 kg/m ² , DMG prévio, diabetes pré-gestacional, glicosúria no 1º trimestre, tratamento com corticosteroides.			Neonatais: macrossomia fetal	

					(peso ao nascer > 4.000 g), parto prematuro (< 37 semanas), distocia de ombro, hipoglicemia neonatal, transferência para unidade de cuidados intensivos.	
Farren et al. 2017	Irlanda	240 mulheres; Critérios de Inclusão: mulheres tinham entre 10 e 16 semanas de gestação no início do estudo. Mulheres grávidas com histórico familiar de diabetes de primeiro grau, tipo 1 ou tipo 2; Critérios de Exclusão: idade inferior a 18 anos, gestações múltiplas, compreensão limitada de	1100 mg de mio- inositol, 27,6 mg D- quiro-inositol com 400 mcg de ácido fólico por dia.	400 mcg de ácido fólico por dia.	Maternos: ocorrência de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, indução do parto, tipo de parto, trauma perineal; Critérios utilizados para diagnosticar Diabetes Gestacional: IADPSG;	Concluiu-se que o a combinação de mio- inositol e D- quiro- inositol não reduziu a incidência de DG em mulheres com histórico familiar de diabetes.

inglês e qualquer doença hepática ou renal pré-existente ou diabetes.

Bebé: peso ao nascer, distocia de ombro, paralisia do plexo braquial, necessidade de unidade de cuidados intensivos, hipoglicemia neonatal, síndrome de dificuldade respiratória.

Malvasi et al. 2017	Itália	<p>104 mulheres com excesso de peso;</p> <p>Critérios de Inclusão: IMC > 25 e < 30 kg/m² no 1º trimestre, idade compreendida entre 25 e 40 anos, idade gestacional entre 10 e 16 semanas, gravidez única;</p> <p>Critérios de Exclusão: Diabetes <i>Mellitus</i>, doença cardiovascular, hipertensão crónica,</p>	<p>Grupo I: 80 mg de Revifast® (complexo trans-resveratrol de Polygonum cuspidatum/magnésio hidróxido) + 200 mg de mio-inositol + 500g de D-quiros-inositol;</p> <p>Grupo II: 138 mg de mio-inositol + 550 mg de D-quiros-inositol.</p>	Placebo (não foi especificado).	<p>Maternos: Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicédeos), glicemia, pressão arterial (sistólica e diastólica) ao início 30 e 60 após;</p> <p>Critérios utilizados para diagnosticar Diabetes Gestacional: não especificado;</p>	<p>A suplementação de Trans-resveratrol, Revifast®, juntamente com DQI/MI em mulheres grávidas com excesso de peso, melhora os níveis de glicose, colesterol total, LDL e triglicédeos.</p>
----------------------------	--------	--	---	---------------------------------	---	---

		doença auto-imune, doença tiroideia e artrite reumatóide.			Bebé: não especificado	
Celentano et al. 2020	Itália	157 mulheres não obesas;	4g de mio-inositol + 400 mcg de ácido fólico;	400 mcg ácido fólico por dia.	Maternos: Incidência de diabetes gestacional, necessidade de tratamento com insulina, aumento do IMC, pré-eclampsia e desordens hipertensivas causadas pela gravidez, cesariana;	Este estudo comparou os diferentes estereoisômeros do inositol na gravidez como forma de prevenção da DG. A análise de não inferioridade demonstrou o maior benefício no grupo do mio-inositol isolado. O estudo confirmou a eficácia da suplementação de inositol em mulheres grávidas em risco de desenvolver Diabetes Gestacional.
		Critérios de Inclusão: Mulheres referenciadas a um centro específico por valores de glicemia ≥ 92 e <126 mg/dL, IMC <35 Kg/m ²);	500mg D-quiros- inositol + 400 mcg de ácido fólico;			
		Critérios de Exclusão: IMC pré-gravidez ≥ 35 kg/m ² , idade da gestante inferior a 18 anos, gravidez múltipla e diabetes prévio á gravidez.	27.6 mg D-quiros- inositol + 1100mg mio-inositol + 400 mcg de ácido fólico.		Critérios utilizados para diagnosticar diabetes gestacional: IADPSG;	
					Bebé: Crescimento fetal, polihidrâmnios, hipoglicemia neonatal e	

necessidade de cuidados intensivos.

Vitale et al. 2021	Itália	<p>250 mulheres com excesso de peso;</p> <p>Critérios de Inclusão: IMC pré-gravidez > 25 e < 30 kg/m², glicemia plasmática em jejum no 1º T ≤ 126 mg/dl e/ou glicemia ocasional < 200 mg/dl, gravidez única e etnia caucasiana;</p> <p>Critérios de Exclusão: mulheres que apresentavam IMC pré-gestacional < 25 e ≥ 30 kg/m², diabetes gestacional anterior, diabetes pré-gestacional, glicosúria no primeiro trimestre e em tratamento com corticosteroides.</p>	<p>4g de mio-inositol e 400 mcg de ácido fólico divididos em 2x por dia + recomendações de dieta da Associação Americana de Diabetes (ADA).</p>	<p>400 mcg ácido fólico divididos em 2x por dia + recomendações de dieta da Associação Americana de Diabetes (ADA).</p>	<p>Maternos: ocorrência de diabetes gestacional e distribuição de água corporal, alterações no metabolismo lipídico (níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), taxa de cesarianas de emergência, hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia;</p> <p>Critérios utilizados para diagnosticar diabetes gestacional: IADPSG;</p>	<p>A incidência de DG reduziu significativamente no grupo sob a toma de mio-inositol em comparação com o grupo de controle. Houve um aumento significativo nos valores de água corporal total no grupo de controle em comparação com o grupo sob a toma de mio-inositol. Verificou-se também, uma redução significativa na incidência global de hipertensão induzida pela gravidez no grupo mio-inositol. Assim, estes resultados</p>
---------------------------	--------	--	---	---	--	---

					<p>Bebé: prevalência de macrosomia fetal (peso fetal ao nascer > 4.500 g no momento do parto), parto prematuro (< 37 semanas), ocorrência de distocia de ombro, hipoglicemia neonatal, necessidade de transferência para a unidade de cuidados intensivos.</p>	<p>demonstram a eficácia da suplementação de mio-inositol na prevenção do DG em gestantes com excesso de peso.</p>
<p>Esmaeilzadeh et al. 2021</p>	<p>Irão</p>	<p>60 mulheres;</p> <p>Crterios de Inclusão: IMC \geq 25 kg/m² e <30 kg/m² com idade compreendida entre 18 e 40 anos e glicemia em jejum \leq 126 mg/dl e/ou glicemia aleatória < 200 mg/dl;</p>	<p>2g de MI + 200 mcg de ácido fólico</p>	<p>400 mcg de ácido fólico</p>	<p>Primários: ocorrência de diabetes gestacional;</p> <p>Crterios utilizados para diagnosticar diabetes: IADPSG;</p> <p>Secundários: avaliação da resistncia à insulina</p>	<p>A redução absoluta do risco e o "Número Necessário para Tratar" para a diabetes gestacional foi de 26,8% e 3,7, respetivamente. Assim, pode concluir-se que aproximadamente uma em cada quatro mulheres grávidas</p>

Critérios de

Exclusão:

Mulheres com diabetes, histórico de hipertensão, doenças cardiovasculares, tabagismo atual, hábitos de consumo de álcool e sob a toma de corticosteroides.

e do perfil lipídico, tratamento com insulina, ganho de peso inadequado durante a gestação, cesariana, hipertensão induzida pela gravidez/pré-eclâmpsia, parto prematuro (<37 semanas), macrossomia fetal (> 4kg), distocia de ombro, síndrome de dificuldade respiratória e admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais.

com excesso de peso que receberam mio-inositol beneficiaram da sua ingestão diária.

Amaefule et al. 2022	Reino Unido	198 mulheres;	4g de mio-inositol e 400 mcg de ácido fólico divididos em 2x por dia.	400 mcg ácido fólico divididos em 2x por dia.	Primários: Taxas de recrutamento, randomização, adesão e acompanhamento;	A proporção de mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional foi de 14,1% e 13,1% no grupo de intervenção e controlo,
		Critérios de Inclusão: gestação única entre 12+0 e 15+6 semanas de gestação, capazes de fornecer consentimento informado por escrito			Critérios utilizados para	

em inglês e foram consideradas com alto risco de diabetes gestacional de acordo com o *National Institute for Health and Care Excellence* (IMC acima de 30, macrossomia prévia, DG prévio, história de familiares de 1º grau com diabetes e etnia com prevalência elevada de diabetes);

Critérios de

Exclusão: Mulheres com DM2, tratamento com metformina e corticosteróides.

diagnosticar diabetes gestacional: IADPSG e *National Institute for Health and Care Excellence*;

Secundários: ocorrência de diabetes gestacional, índices glicêmicos (incluindo avaliação do modelo homeostático - resistência à insulina HOMA-IR), resultados maternos, perinatais e aceitabilidade da intervenção e custos.

respetivamente, às 28 semanas pelos critérios modificados do IADPSG. Verificaram uma redução na resistência à insulina e no HOMA-IR no grupo de intervenção versus controlo, indicando um aumento potencial da sensibilidade à insulina com o mio-inositol. Os níveis de insulina e HOMA-IR pareceram reduzir ainda mais com a melhoria da adesão.