

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Aspectos da suplementação com Mio-inositol na Diabetes
Mellitus Gestacional: Uma Revisão Integrativa**

Julie Antunes de Vasconcelos

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Dra. Maria Aparecida Nicoletti

**São Paulo
2023**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmã, por todo suporte e incentivo. Cada conquista é nossa!

Aos meus amigos Carolina, Eliseu, Hugo, Gwang, Liv e Rafael pela história que construímos juntos, compartilhando as muitas dores e (muitas mais) alegrias nesses anos de graduação. Fiz amigos pra vida!

Ao Márcio Hideo, por não poupar palavras de encorajamento e carinho, por sempre sonhar e realizar ao meu lado.

À minha querida orientadora, Profa. Maria Aparecida Nicoletti, grande referência dentro do curso e exemplo de farmacêutica. Obrigada pela sua humanidade e brava dedicação em nos ensinar todos os dias.

Aos meus demais familiares e amigos, de dentro e fora da graduação, obrigada por estarem sempre presentes e me apoiarem ao longo de tantos anos.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma durante o curso e não foram citados, cada um que conheci neste caminho e me inspirou de alguma forma.

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

De Vasconcelos, J.A. **Aspectos da suplementação com Mio-inositol na Diabetes Mellitus Gestacional**. 2023. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma das complicações mais frequentes da gravidez, podendo ocorrer com qualquer mulher e apresentar-se de forma assintomática. Essa condição metabólica é caracterizada pelo aumento da resistência à insulina causada pelos hormônios gestacionais. Hiperglicemia e desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 tardia são alguns dos riscos adversos associados à doença que podem afetar tanto a mãe, como o feto. Por isso, é importante que seja realizado diagnóstico precoce e tratamento apropriado. Das estratégias para a manutenção da DMG, a primeira recomendação é a mudança no estilo de vida e a dieta da mãe, seguido por terapias farmacológicas, caso a intervenção não-farmacológica seja insuficiente. No entanto, nenhuma dessas práticas provou ter resultados positivos no longo prazo até o momento. A suplementação com mio-inositol se mostra promissora no controle da DMG. O poliol cíclico possui ação semelhante ao da insulina e favorece a homeostase da glicose, sem causar os mesmos efeitos adversos dos anti-hiperglicêmicos orais. Desse modo, esse suplemento aparece como uma terapia inovadora e emergente, impactando positivamente na qualidade de vida da mãe e do feto.

Palavras-chave: Diabetes gestacional, mio-inositol, gravidez, suplementação, diabete mellitus, resistência insulínica.

ABSTRACT

De Vaconcelos, J.A. **Aspects of Myo-inositol supplementation in Gestational Diabetes Mellitus**. 2023. no. f. Undergraduate Thesis from Pharmacy-Biochemistry – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is one of the most frequent complications of pregnancy, it can occur in any woman and manifests asymptotically. This metabolic condition is characterized by increased insulin resistance caused by gestational hormones. Hyperglycemia and development of late type 2 Diabetes Mellitus are some of the adverse risks associated with the disease that can affect both the mother and the fetus. Therefore, it is of paramount importance that an early diagnosis and appropriate treatment be carried out. Regarding the strategies for maintaining GDM, the first recommendation is to change the mother's lifestyle and diet, followed by pharmacological therapies, if non-pharmacological intervention is insufficient. However, none of these practices have proven to have positive long-term results to date. Supplementation with myo-inositol shows promise in the control of GDM, the cyclic polyol has an action similar to that of insulin and favors glucose homeostasis, without causing the same adverse effects as oral antihyperglycemics. Thus, this supplement appears as an innovative and emerging therapy, positively impacting the quality of life of the mother and fetus.

Keywords: Gestational diabetes, myo-inositol, pregnancy, supplementation, diabetes mellitus, insulin resistance.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos utilizados no TCC.....	8
Figura 2. Classificação de hiperglicemia na gestação.....	10
Figura 3. Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional (DMG).....	12
Figura 4. Prevalência Global de DMG entre 2005 e 2018.....	13
Figura 5. Mudanças na sinalização da insulina em gravidezes normoglicêmicas e com DMG.....	14
Figura 6. Estrutura dos nove estereoisômeros de inositol.....	24
Figura 7. Mecanismo sugerido do Mio-inositol (MI) e 1D-qui-ro-inositol (DCI) atuando de forma complementar no metabolismo da glicose.....	24

Figura 8. Funções e benefícios da suplementação de mio-inositol na saúde humana.....	26
Figura 9. Mio-inositol na sinalização da insulina.....	29

Lista de Tabelas

Tabela 1. Quadro comparativo das terapias farmacológicas atuais disponíveis para tratamento da DMG.....	22
Tabela 2. Compilação de estudos avaliando a efetividade da suplementação de mio-inositol no tratamento e prevenção de DMG.....	30

Lista de Abreviaturas

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
DCI	1D- <i>chiro</i> -inositol
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FEBRASGO	Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HMIT	Transportador H ⁺ -mio-inositol
hPL	Hormônio lactogênio placentário humano
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMPA1	Inositol Monofosfatase 1
MI	Mio-inositol
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SC	Subcutânea

SM	Síndrome metabólica
SMIT1	Transportador 1 de Mio-inositol Dependente de Sódio
SMIT2	Transportador 2 de Mio-inositol Dependente de Sódio
SNC	Sistema Nervoso Central
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
SU	Sulfonilureias
SUS	Sistema Único de Saúde
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VO	Via oral

SUMÁRIO

RESUMO	2
ABSTRACT	3
Lista de Figuras	3
Lista de Tabelas	4
Lista de Abreviaturas	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	7
3. MÉTODOS	7
3.1 Formação da Pergunta Norteadora	7
3.2 Estratégias de Pesquisa	7
3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4.1 O que é a Diabetes Mellitus Gestacional	9
4.2 Fatores de Risco	10
4.3 Epidemia no Brasil e no mundo	12
4.4 Patologia da Diabetes Mellitus Gestacional	14
4.5 Impactos na Saúde Materna	17
4.6 Impactos na Saúde Fetal	18
4.7 Importância do diagnóstico precoce	19
4.8 Tratamentos atuais e Efeitos Colaterais	21
4.9 Mio-inositol e seu uso na Diabetes Mellitus Gestacional	23
4.9.1 Mecanismo de ação do mio-inositol	26
4.9.2 Evidências Científicas	29
4.9.3 Comparação com outros tratamentos	31
4.9.4 Diretrizes e Protocolos	32
5. CONCLUSÃO	33
6. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizada pela insuficiência insulínica durante a gravidez, diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre de gravidez, por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (D'ANNA et al, 2019). A DMG é um problema que está se tornando cada vez mais frequente, afetando 14% das gravidezes do mundo e este número tende a aumentar com a epidemia de obesidade (NOCTOR et al., 2016) e, no Brasil, segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), a prevalência é de 18%.

Durante a gestação naturalmente ocorrem mudanças fisiológicas no organismo da mãe, incluindo a indução de hiperglicemia materna e um leve estado de resistência insulínica, que podem eventualmente evoluir para a síndrome metabólica caracterizada pela DMG em algumas mulheres (PLOWS et al., 2018). Dentre os fatores de risco individuais que podem levar à diabetes gestacional estão, principalmente, mães com sobrepeso, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e histórico de diabetes de tipo 2 familiares. Como consequência do aumento do aporte de glicose no sangue, aumenta-se o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 tardia na mãe; já em relação ao feto, pode levar à super nutrição e macrosomia (peso ao nascimento maior que 4.000 g), má-formação, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, entre outras complicações no momento do parto, além de aumentar as chances de desenvolvimento de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 no longo prazo na criança.

As alterações hormonais e interferências no metabolismo glicídico ocorrem de forma dinâmica e, por isso, o acompanhamento pré-natal se faz tão essencial, principalmente nos grupos de risco. O tratamento é iniciado com dieta e exercícios adequados que podem ser suficientes no manejo da taxa glicêmica (BUCHANAN et al., 2005).

A ausência de uma estratégia eficaz de tratamento e prevenção da DGM no mercado, leva pesquisadores a explorarem alternativas aos tratamentos convencionais com anti-hiperglicêmicos orais caracterizados pela alta chance de

efeitos colaterais como hipoglicemia e ganho de peso. Estudos recentes avaliam a eficácia no manejo da doença por meio da suplementação com mio-inositol, um poliol cíclico encontrado em plantas e animais (FARREN et al., 2017).

A ação do mio-inositol é continuamente tema de muitos estudos que buscam potenciais terapêuticos da molécula. Revisões atuais têm descrito a participação do mio-inositol na cascata de sinalização da insulina e sua influência direta na liberação dos receptores responsáveis pela captação da glicose sérica, promovendo, assim, uma redução dos índices glicêmicos (GAMBIOLI et al., 2021). A suplementação com mio-inositol mostra-se uma alternativa segura e de fácil administração, eficaz na redução dos riscos de DMG nos diferentes perfis de gestação (CROZE et al., 2013).

2. OBJETIVOS

O objetivo deste projeto foi realizar uma revisão integrativa da literatura disponível sobre o uso da suplementação de mio-inositol como alternativa de tratamento não farmacológico no tratamento da diabetes gestacional.

3. MÉTODOS

3.1 Formação da Pergunta Norteadora

Para a revisão integrativa utilizou-se a Prática Baseada em Evidência (PBE) que tem como a primeira etapa a construção da pergunta norteadora que estabelece uma busca de evidências baseada em critérios de elegibilidade.

Para tanto, utilizou-se a estratégia PICO, acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes*. Neste estudo, aplicado da seguinte maneira:

P (população): Gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional e/ou risco de desenvolvimento da Diabetes Mellitus Gestacional

I (intervenção): Avaliação da efetividade da suplementação com Mio-Inositol

C (comparação): Mio-Inotol com tratamentos convencionais

O (*outcome*): Fatores que validem a suplementação MI no manejo da Diabetes Mellitus Gestacional

Com base nestes resultados foi definida a pergunta norteadora da pesquisa: “Quais são os aspectos da suplementação com o Mio-Inositol que o tornam uma alternativa viável no tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional?”.

3.2 Estratégias de Pesquisa

A revisão integrativa foi realizada abrangendo publicações nos idiomas português, espanhol e inglês, revisadas dentro do recorte temporal de 2013 a 2023, em bases de dados como Pubmed, SciELO, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, e *Web of Science*, utilizando-se palavras-chave como ‘gestational diabetes’, ‘myo-inositol’, ‘supplementation’, ‘pregnancy’, associadas a operadores booleanos ‘and’ e ‘or’, sendo possível a inclusão de outras palavras-chave durante a pesquisa por artigos. Os seguintes filtros foram utilizados: “(gestational diabetes) AND (pregnancy)”; “((myo-inositol) AND (supplementation)) AND (gestational diabetes)”; “(myo-inositol) AND (((gestational diabetes)) OR (pregnancy))” e “(myo-inositol) AND (supplementation)”.

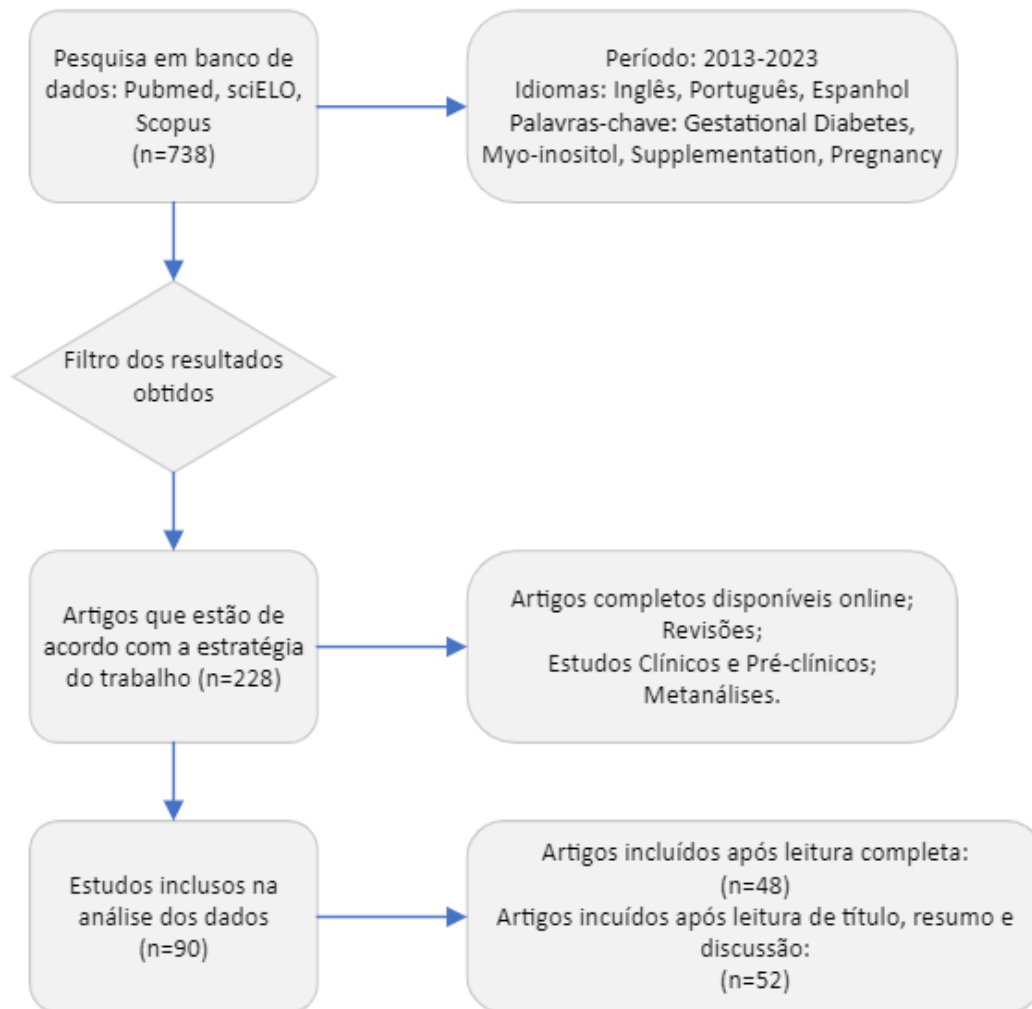
Além da literatura, foram realizadas consultas em plataformas nacionais e governamentais para revisão de protocolos estabelecidos, como o programa do SUS: Saúde da Mulher Gestante.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na revisão integrativa os artigos publicados no período de 2013 a 2023 e que se demonstraram em conformidade com o tema do trabalho. Somente os artigos que estavam disponibilizados integralmente de forma *online* em inglês, espanhol ou em português foram selecionados. Artigos científicos anteriores ao período pré-determinado foram incluídos, quando necessário, para contextualizar e trazer dados para facilitar o entendimento do texto. Publicações em idiomas diferentes dos mencionados e em duplicidade foram desconsideradas, além de artigos que demandam pagamento para o acesso. Após a exclusão de duplicatas e seleção dos estudos que correspondiam aos critérios de elegibilidade,

foram considerados 90 artigos contendo: Estudos de pesquisa original, clínicos e pré-clínicos, assim como revisões e meta-análises (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos utilizados no TCC.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

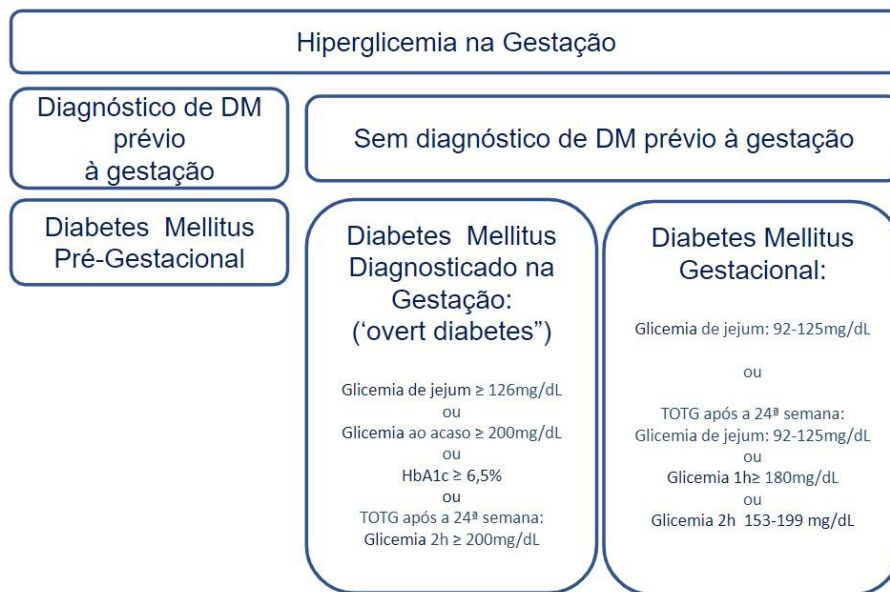
4.1 O que é a Diabetes Mellitus Gestacional

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é um tipo de diabetes que pode se desenvolver durante a gravidez em mulheres não diabéticas e é a condição metabólica mais frequentemente encontrada nas gestantes (EGAN et al., 2022). A diabetes mellitus gestacional é marcada pela hiperglicemia resultante da insuficiência insulínica durante a gravidez, tipicamente não apresenta nenhum

sintoma e geralmente seu primeiro reconhecimento acontece entre o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) que mede a glicemia após estímulo da ingestão de glicose (D'ANNA et al., 2019). Durante a gestação ocorrem mudanças fisiológicas no organismo da mãe de modo que sejam supridas as demandas nutricionais do feto em desenvolvimento. Uma dessas modificações inclui a liberação do hormônio lactogênio placentário humano (HPL) que modifica os receptores de insulina, impedindo o transporte da glicose para dentro das células e permitindo que essa seja armazenada no tecido adiposo para demandas posteriores na gravidez, entretanto, tem também como efeito a hiperglicemia materna e um estado leve de resistência à insulina. Esse mecanismo, entre outras alterações dos hormônios locais e placentários, associados à disfunção do organismo materno, podem resultar na DMG em algumas mulheres (PLOWS et al., 2018).

A DMG não exclui a possibilidade de a intolerância glicêmica ter se desenvolvido antes da gravidez e, por definição, independe de casos em que houve uso de insulina prévio pela gestante ou da persistência da diabetes mellitus após a gestação. (ADA, 2010). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), a hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez se diferencia em duas classificações: a DMG propriamente dita, ou DM diagnosticado na gestação, em inglês chamado de *overt diabetes*, quando os níveis glicêmicos se enquadram nos critérios de DM não-gestacional ($HbA1c \geq 6,5\%$) em gestantes sem qualquer diagnóstico prévio de DM (IDF, 2019) (Figura 2).

Figura 2: Classificação de hiperglicemia na gestação.



Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 2022

Grande parte das gestantes acometidas por essa síndrome metabólica responde de forma positiva às intervenções de baixo custo - baseadas em uma melhora do estilo de vida, questões que abrangem fatores nutricionais e atividade física, enquanto uma minoria das gestantes precisará recorrer às terapias farmacológicas (PLOWS et al., 2018). No entanto, esta pesquisa teve como pilar a ênfase na importância de se rever os aspectos e os impactos dessa doença contextualizados no estilo de vida moderno, uma vez que a prevalência da DMG tende a aumentar em linha com o sobrepeso e obesidade materna (EGAN et al., 2022) e, cada vez mais, crescem os casos de gravidezes tardias já conhecidas pelo seu maior risco à saúde da mãe e do bebê.

4.2 Fatores de Risco

Todas as gestantes experimentam algum nível de resistência insulínica durante a gravidez tardia, no entanto, mulheres que já apresentam insuficiência insulínica antes mesmo de engravidar estão mais propensas a desenvolver DMG por conta das maiores demandas por este hormônio. Dentre os fatores de risco individuais que podem levar à diabetes gestacional, o principal está relacionado à obesidade e sedentarismo. Um estudo publicado em 2017 pela Organização Pan Americana de Saúde apontou que aproximadamente 58% dos casos de diabetes

mellitus no Brasil são decorrentes da obesidade - IMC igual ou superior a 30. O maior ganho de peso, em especial no primeiro trimestre da gestação, foi associado ao aumento do risco de desenvolvimento da DMG, segundo um estudo de caso-controle (HEDDERSON et al., 2011).

Mulheres e gestantes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) fazem parte do grupo de risco para desenvolvimento da DMG. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) em associação com a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a SOP está relacionada na lista de fatores de risco para DMG (MEDEIROS et al., 2019). A SOP, causada pela disfunção das glândulas endócrinas, acomete cerca de 4 a 11% das mulheres, sendo que metade apresenta obesidade, chegando a aumentar o risco de desenvolvimento de DMG em mais de dez vezes (MEDEIROS et al., 2019).

Histórico familiar de diabetes de tipo 2 (DM2) também pode corroborar para a manifestação de DMG (IDF, 2019).

Existem também os fatores de risco não clássicos, como é o caso da faixa etária materna. Em um estudo de caso realizado na Austrália, analisando 956.738 partos ocorridos, encontrou-se que é aumentada em quatro vezes a chance de desenvolvimento de DMG em mulheres de 35 a 39 anos. Esse risco se torna ainda maior quanto mais avançada for a idade da gestante (ANNA et al., 2008). Isso foi constatado em um estudo com mulheres brasileiras (DODE et al., 2009), aquelas com idade acima de 35 anos tinham o risco aumentado em até 6 vezes em comparação com adolescentes. Proporcionalmente, a prevalência de hiperglicemia na gravidez aumenta rapidamente quanto maior for a idade da gestante, sendo a maior prevalência em mulheres de 45 a 49 anos (IDF, 2019).

Além dos fatores supracitados, a etnia também já foi identificada como fator relacionado ao risco de desenvolvimento da DMG. Em mulheres caucasianas a prevalência de DMG foi de 0,4%; 1,5% entre as negras, de até 7,3% nas asiáticas e de 16% nas mulheres indígenas americanas (DORNHORST et al., 1992). No entanto, considerando o forte traço de miscigenação inerente à população brasileira, torna-se difícil avaliar por esse espectro. No último consenso realizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) os fatores de risco identificados pela *American Diabetes Association* (ADA, 2010) foram complementados na relação descrita na figura a seguir (Figura 3):

Figura 3: Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional (DMG).

- Idade materna avançada
- Sobrepeso e obesidade
- História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
- Presença de condições associadas à resistência à insulina
 - acantosis nigricans
 - obesidade central
 - hipertrigliceridemia
 - hipertensão arterial sistêmica
 - síndrome de ovários policísticos
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual
- Crescimento fetal excessivo
- Polidrânio
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
- Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição
- Malformações
- Morte fetal ou neonatal
- Macrossomia
- DMG prévio
- Hemoglobina glicada $\geq 5,7\%$ no primeiro trimestre

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 2022

4.3 Epidemia no Brasil e no mundo

Como um reflexo das epidemias globais de obesidade e diabetes mellitus em curso, a DGM é um problema que está se tornando cada vez mais frequente, afetando 14% das gravidezes ou 18 milhões de nascimentos por ano em todo o mundo, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) (WANG, Hui et al., 2022), e esse número tende a aumentar cada vez mais com a epidemia de obesidade (NOCTOR, Eoin et al., 2016). Em 2019, uma análise considerando 51 estudos sobre hiperglicemia na gestação em um total de 41 países, estimou que 20,4 milhões (16%) dos nascidos vivos tiveram alguma forma de hiperglicemia na gravidez, dos quais, 84% se devem a casos de DMG.

A documentação de casos de DMG por região ou país sofre grande variação por conta da falta de consenso na padronização e uniformidade dos meios diagnósticos. Por isso, ao fazer uma comparação global, é preciso ter tais barreiras em mente e consciência de que, em uma análise histórica, na qual o critério diagnóstico sofreu mudanças ao longo do tempo, sobrepõem-se casos de DMG e *overt diabetes*. Em uma revisão metodológica, considerando os fatores supracitados e os estudos mais recentes em DMG foi atualizada a prevalência global da condição. Conforme o mapa ilustrado das regiões da OMS (Figura 4), o Oriente Médio e países do Norte da África possuem a maior prevalência de DMG

(15,2%), seguido pelo Sudeste Asiático (15,0%) e Américas Central e do Sul (11,2%) em terceira posição. Por outro lado, a menor prevalência é notada na Europa (6,1%), com uma taxa menor que a metade da média mais alta (15,2%) (MCINTYRE et al., 2019).

Figura 4: Prevalência Global de DMG entre 2005 e 2018.



Fonte: MCINTYRE et al., 2019 - adaptado

Paralelamente ao dado apresentado, na Edição de 2019 do *Diabetes Atlas* elaborado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), foi realizada uma projeção dos casos de hiperglicemia na gravidez, confirmando diferenças comparativas e que os maiores índices da condição são notificados nos países emergentes. Essa constatação nos aponta para condições mais precárias de saúde nessas mesmas regiões, onde provavelmente o acesso aos cuidados pré-natais seja limitado.

No Brasil, segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), a prevalência de DGM estimada é de 18% e os dados de prevalência e incidência carecem de um histórico mais aprofundado.

O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) determina que todas as gestantes façam acompanhamento pré-natal com abordagem multidisciplinar com o objetivo de se identificar precocemente qualquer complicação. As alterações hormonais e interferências no metabolismo glicídico ocorrem de forma dinâmica e, por isso, o acompanhamento se faz tão essencial. O tratamento é iniciado com dieta e exercícios adequados que podem ser suficientes no manejo da taxa

glicêmica. Caso os valores persistam alterados, a gestante é indicada à terapia farmacológica (Ministério da Educação, 2020).

Um aspecto positivo é que a DMG pode ser entendida como uma “janela de oportunidade” de cuidado com a saúde materna e infantil a longo prazo, uma vez que permite prever o risco futuro de desenvolvimento de DM2, obesidade e distúrbios cardiovasculares em ambos.

4.4 Patologia da Diabetes Mellitus Gestacional

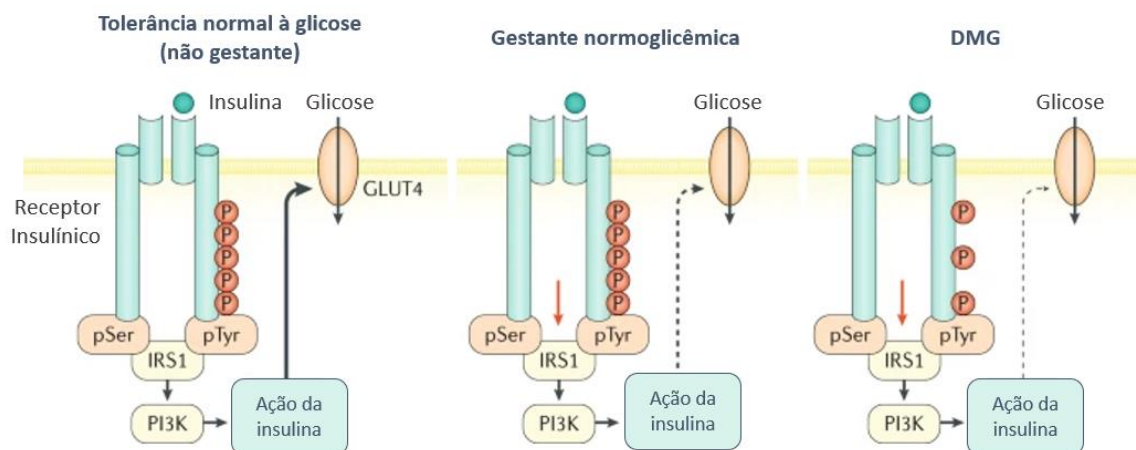
No decorrer da gestação, é natural que a placenta aumente seu tamanho e, como parte do processo, o organismo materno passe a aumentar o nível de produção de hormônios associados a gravidez. Ocorrem, por exemplo, o aumento dos níveis de estrogênio, progesterona, prolactina, cortisol e o lactogênio placentário (HPL), acompanhado por um quadro de resistência insulínica induzido pela ação desses mesmos hormônios na contra regulação da insulina (PLOWS et al., 2018). Adicionalmente, as adaptações metabólicas naturais de uma gestação sobrecarregam as células- β pancreáticas que são colocadas sob estresse. Portanto, um aumento da resistência insulínica e um comprometimento das células- β são os dois pilares subjacentes ao desenvolvimento de diabetes gestacional (PLOWS et al., 2018).

A função primordial de células- β é o armazenamento e secreção de insulina de acordo com a concentração glicêmica. Quando há uma perda da sensibilidade aos níveis de glicose e, portanto, uma resposta insulínica irregular, é caracterizado como defeito das células- β pancreáticas. As deficiências desse mecanismo se tornam mais evidentes em momentos de estresse metabólico, como a gravidez (ASHCROFT et al., 2017).

Em organismos saudáveis, a ligação da insulina com o seu receptor presente nos tecidos resulta na absorção da glicose sérica, a partir da disponibilização do transportador de glicose (GLUT4) na superfície celular. Este mecanismo tem sua sensibilidade naturalmente reduzida no decorrer de uma gestação e, nos casos de DMG, a sensibilidade se torna ainda menor. Neste último contexto, a disfunção das células- β é exacerbada, desencadeando um ciclo vicioso

de hiperglicemia e resistência insulínica que retroalimenta a si mesma (Figura 5) (MCINTYRE et al., 2019).

Figura 5: Mudanças na sinalização da insulina em gravidezes normoglicêmicas e com DMG.



Fonte: McIntyre et al., 2019 - adaptado

A resistência insulínica notada durante a gravidez tem sido associada aos efeitos dos hormônios gestacionais que atingem sua concentração máxima na gestação tardia. No entanto, ainda não foram descritos mecanismos específicos que elucidem a interferência dos mesmos na mediação insulínica. (MCINTYRE et al., 2018).

Por exemplo, na segunda metade da gravidez o hormônio lactogênio placentário (HPL) aumenta em até 10 vezes no organismo materno e também pode ser responsável por estimular a gliconeogênese hepática a partir de aminoácidos e ácidos graxos, contribuindo mais uma vez para elevação da concentração de glicose no sangue. Além de estimular a lipólise, aumentando os níveis de ácidos graxos livres na circulação, de forma prover uma diferente fonte energética para mãe enquanto se conserva glicose e aminoácidos para o feto (BUCHANAN et al., 2005). Ainda, a interação do HPL com outros hormônios pode interferir no manejo de glicose sanguínea, a maior concentração de ácidos graxos, produtos da lipólise induzida, interferem no mecanismo insulínico, corroborando para que o HPL tenha uma ação potencialmente antagonista à insulina durante a gravidez. Após parto, é cessada a produção de HPL, bem como o quadro de diabetes gestacional, sugerindo que o hormônio possui correlação causal com a condição (BUCHANAN et al., 2005).

A inflamação, mais evidente nos casos de obesidade, foi outro fator identificado e potencialmente associado à desregulação insulínica. O fator de necrose tumoral (TNF), uma citocina pró-inflamatória, interfere na auto fosforilação da tirosina do receptor de insulina, interrompendo assim a cascata de sinalização. Principalmente na gravidez, o TNF circulante é correlacionado à insensibilidade insulínica, este estado de inflamação crônica e resistência insulínica na DMG evidencia a retenção de peso ganho durante a gravidez no pós-parto como um fator de risco para desenvolvimento de obesidade e DM2 (KIRWAN et al., 2002). O tecido adiposo, então, não deve ser visto apenas como depósito energético, mas deve ser percebido por sua função endócrina, uma vez que a secreção de citocinas e adipocinas têm amplo efeito metabólico (KIRWAN et al., 2002).

De forma somática, as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, contribuem para um quadro de estresse oxidativo por meio do aumento na expressão e ativação de radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio (ERO) que interferem de modo inibitório na absorção da glicose pelos receptores de GLUT4 (PESSLER et al., 2001). Conforme mencionado anteriormente, essa ação tem um impacto escalável, pois o estresse oxidativo pode levar a disfunção das células pancreáticas que passam a atuar num mecanismo compensatório, corroborando para o agravamento da condição.

Cada vez mais estudos relacionam diferentes fatores de influência, o estado de resistência insulínica também pode estar implicado em disfunções neuro-hormonais. Sistemas centrais e periféricos se complementam na regulação de apetite, gasto energético e taxa metabólica basal. A desregulação desses hormônios influencia na manutenção do tecido adiposo e utilização da glicose, podendo assim contribuir diretamente ao desenvolvimento de DMG (PLOWES et al., 2018).

4.5 Impactos na Saúde Materna

A DMG, enquanto disfunção metabólica, tem um amplo potencial de interferência no funcionamento do organismo materno, provocando alterações cujo impacto é notado no curto e longo prazo. Uma das principais consequências diretas desse aporte glicêmico elevado durante a DMG é o aumento no risco de

desenvolvimento de DM2 tardia em até seis vezes. Em um estudo realizado com mais de três mil gestantes brasileiras, durante o período de 1988 a 1997, mais de uma década após a gestação índice, 23,6 a 44,8% das mulheres que haviam sido diagnosticadas com DMG, tiveram a presença de DM2 confirmada (SILVA et al., 2003).

A hipertensão arterial, ou pré-eclâmpsia, identificada a partir da vigésima semana da gestação ou após o parto, é outra complicação ocasionada pela DMG. O mecanismo hipertensivo tem por capacidade o desencadeamento de respostas inflamatórias que, por consequência, lesionam tecidos, favorecendo a coagulação e aumentando a resistência vascular generalizada (FERRADA et al., 2007).

Doenças e complicações cardiovasculares também têm seu risco aumentado em até 63% no pós-parto em populações que foram acometidas com DMG previamente (PLOWS et. al, 2018). Evidências sugerem que a vasculatura de mulheres com histórico de diabetes gestacional tenha sido alterada de modo permanente, desenvolvendo também níveis mais baixos de colesterol HDL e maior concentração de triglicérides em comparação com mulheres sem histórico de DMG (SHOSTROM et. al, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), DCVs são as principais causas de morte globalmente (WHO, 2021). A identificação de DMG como fator de risco é fundamental na contribuição da redução da mortalidade e morbidade por DCVs neste grupo populacional.

O distúrbio vascular condicionado pela DMG, quando descontrolada e prolongada, ainda progride para outras complicações periféricas, incluindo retinopatia diabética e nefropatia diabética. A primeira pode levar à cegueira, por hipóxia tecidual e desregulação dos vasos locais que podem ocorrer logo no primeiro trimestre de gravidez. Já a nefropatia trata-se de uma lesão renal mais frequentemente notada nos últimos meses da gravidez (KHAN et. al, 2019).

4.6 Impactos na Saúde Fetal

O feto, quando a gestante é acometida por DMG, também se torna vítima das alterações metabólicas. Por meio da difusão facilitada de glicose para o compartimento fetal, a hiperglicemia materna se reflete no organismo fetal que, como resposta ao estímulo glicêmico, entra em um quadro de hiperinsulinemia. O

resultado da ação hormonal é a captação da glicose sérica disponível e armazenamento da mesma, podendo determinar a macrosomia fetal (peso superior a 4 kg ao nascer) por conta do acúmulo excessivo.

De forma direta, a macrosomia eleva o risco de tocotraumatismo no momento do parto e, posteriormente, está associada ao risco aumentado de obesidade infantil e desenvolvimento de síndrome metabólica (SM) na vida adulta, conforme evidenciado em um estudo de comparação com crianças nascidas de mães com DMG em relação às nascidas de mães com DM1 ou não-diabéticas. (BOERSHMANN et al., 2010). Por isso, é indicado que o parto de fetos macrossômicos seja realizado por cesariana, a fim de se evitar lesões, tanto no feto quanto na mãe. (KC et al., 2015). Por outro lado, a cesária traz seus próprios riscos associados, como hemorragias ou infecções, também corroborando em complicações associadas à DMG.

A hiperglicemia das gestantes com DMG que se reflete no meio intrauterino foi relacionada à ocorrência de malformações fetais, como consequência do aumento de radicais livres em circulação, resultando em um quadro de estresse oxidativo que tem por consequência uma desregulação da expressão gênica e até mesmo apoptose de órgãos-alvo - sendo o sistema nervoso central (SNC), cardiovascular, gastrointestinal e esqueleto os mais comumente afetados. (WU et al., 2020). Esta relação foi evidenciada no estudo de coorte que reuniu estudos sobre a associação entre essa população e a incidência de anomalias congênitas. (ZHAO et al., 2015).

As complicações ainda se estendem para além do momento do parto, trazendo muitas preocupações mesmo no período neonatal. Após o nascimento e rompimento do cordão umbilical, o RN tem capacidade de metabolizar o excesso de glicose pela produção insulínica aumentada (hiperinsulinemia), o que, além de poder acarretar um quadro de hipoglicemia, significando um risco aumentado também de distúrbios e sequelas do SNC e cardiovasculares. (KC et al., 2015).

Estudos de metanálise confirmam que em gestantes portadoras de DMG a superprodução de insulina também tem por efeito a desregulação da produção de surfactante pulmonar, aumentando o risco de desenvolvimento de uma síndrome de desconforto respiratório neste período neonatal. (YE et al., 2022).

A hipóxia fetal crônica é outro risco associado à condição. O aumento do nível glicêmico materno resulta em uma elevada concentração de hemoglobina

glicada (HbA1c) que possui maior afinidade com oxigênio, o que reduz a distribuição de oxigênio para os tecidos, incluindo a placenta, favorecendo a hipóxia fetal. A unidade fetoplacentária responde tal restrição de forma adaptativa a compensar os baixos níveis de oxigênio na circulação como, por exemplo, com um aumento na produção de glóbulos vermelhos. A depender da magnitude da hipóxia causada, os desfechos podem ser variados, desde uma adequada recuperação à restrição do crescimento fetal ou até um natimorto. (DESOYE et. al, 2022).

Para além de um quadro de hipóxia, ocorre também um aumento natural da demanda por oxigênio nos casos de macrosomia. Para suprir tal demanda, o organismo fetal tem sua eritropoiese intensificada, isto é, um aumento no processo de maturação das hemácias. Em última análise, podendo evoluir para um quadro de policitemia. Este excedente celular, ao ser decomposto, tem a bilirrubina como subproduto, marcando a icterícia neonatal, conhecida condição associada à DMG. (KC et. al, 2015).

Em suma, são inúmeras as complicações e consequências do aumento do aporte glicêmico fetal, não surpreendentemente a DMG não controlada é caracterizada pelo óbito intrauterino no último mês de gestação, sendo ainda mais frequente nos fetos macrosômicos.

4.7 Importância do diagnóstico precoce

Apesar dos avanços alcançados no tratamento da DMG, foi notada um aumento da mortalidade perinatal nos últimos anos, estando essa relacionada ao diagnóstico tardio da doença metabólica. As malformações e anomalias fetais são ocasionadas pelo alto índice glicêmico e a desregulação do mecanismo de controle do mesmo no organismo fetal de gestantes acometidas com a diabetes mellitus gestacional (Martins et al., 2022).

A diabetes mellitus pode estar relacionada de duas formas à gravidez, sendo chamadas de diabetes pré-existente e não diagnosticada (*overt diabetes* - mencionada anteriormente) e diabetes gestacional. É considerada diabetes pré-gestacional quando os valores glicêmicos em jejum se apresentam iguais ou superiores a 126 mg/dl, trazendo o diagnóstico logo na primeira consulta, durante

o pré-natal, podendo ser tanto do tipo 1, quanto do tipo 2. Enquanto a diabetes gestacional é aquela que não foi adquirida antes da gravidez, caracterizada por valores glicêmicos em jejum entre 92 e 126 mg/dl (ADA, 2018).

É de suma importância a inclusão do TOTG no protocolo de exames realizados durante o pré-natal, sobretudo às mulheres que fazem parte do grupo de risco. A diferenciação entre os diagnósticos é especialmente importante considerando que há maior probabilidade de malformações fetais nos casos de diabetes pré-gestacional (SBD, 2015). Neste contexto, tratar todas as gestantes diagnosticadas com DMG deve fazer parte das estratégias de atenção à saúde populacional de todos os países, como forma de prevenção dos desfechos decorrentes da hiperglicemia não controlada.

De forma integrada, a investigação dos fatores de risco também deve compor parte dos exames da rotina pré-natal, até mesmo como forma de se obter um diagnóstico precoce da disfunção metabólica. Dentre os fatores de risco estão inclusos idade materna acima de 34 anos, sobrepeso ou obesidade, antecedentes pessoais de DMG ou diabetes mellitus, síndrome do ovário policístico, hipertensão ou pré-eclâmpsia, segundo diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020). A minimização da exposição fetal às alterações metabólicas e, conseqüentemente, prevenção contra complicações no curto prazo ou doenças futuras, tanto na mãe quanto no bebê, dependem não apenas do acesso e disponibilidade aos testes de rastreamento, mas também uma completa anamnese da mulher gestante.

4.8 Tratamentos atuais e Efeitos Colaterais

No artigo “*Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy*” publicado este ano no *The New England Journal of Medicine*, concluiu-se que o tratamento imediato da DMG antes da vigésima semana de gestação contribui de forma moderada para redução na incidência de desfechos neonatais em comparação com o tratamento adiado ou sem tratamento. O ensaio foi realizado com gestantes com risco de hiperglicemia e diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional. (SIMMONS et. al, 2023). Havendo o diagnóstico de DMG, o tratamento

tem como prioridade prevenir o supercrescimento fetal e complicações na saúde materna.

Para tanto, é fundamental que se faça o manejo da glicose, minimizando sua concentração no momento pós-prandial. O tratamento envolve também um acompanhamento diário para certificação de que os níveis glicêmicos estão reduzindo de acordo com os protocolos clínicos (VAARASMAKI et. al, 2016).

A modificação do estilo de vida, isto é, dieta e exercícios físicos, é a base do tratamento da DMG. A nova dieta deve conter micro e macronutrientes suficientes e prevenir o ganho de peso. Semelhantemente à dieta de um paciente diabético comum, é recomendada a substituição de carboidratos simples pelos de baixo índice glicêmico, de forma a limitar o pico de glicose pós-prandial, e porcionar as calorias diárias em três diferentes refeições. (ADA, 2019).

Com efeito, mudanças no estilo de vida da mulher são suficientes no controle glicêmico para a maior parte das gestantes acometidas, cerca de 70-85% dos casos de DMG de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA, 2018). Apenas uma pequena parcela da população precisará recorrer a intervenções medicamentosas (MCINTYRE et. al, 2019), a seguir estão representadas as principais terapias farmacológicas para DMG, considerando seus aspectos positivos e negativos. (Tabela 1).

Tabela 1: Quadro comparativo das terapias farmacológicas atuais disponíveis para tratamento da DMG.

TERAPIAS	ADM	AÇÃO	ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Insulinoterapia 1,6,7,8,9	SC*	Normalização os níveis glicêmicos ⁸	Padrão ouro no tratamento da DMG ¹ ; Segurança e eficácia ¹ ; Não cruza barreira hematoplacentária ⁸	Dificuldade na aderência ao tratamento ^{7,9} ; Múltiplas aplicações diárias ^{7,9} ; Mudança nas dosagens ^{7,9} ; Risco de episódios hipoglicêmicos; Análogos de ação prolongada não tem uso comprovado na gestação ⁶ ; Custo terapêutico mais elevado;

Metformina 2,3,4,5,8	VO**	Inibição de gliconeogênes e hepática	Maior adesão pelo paciente; Intensificação do tratamento em pacientes de alto risco; Redução da incidência de hipertensão ³; Menor ganho de peso pela mãe ³; Baixo de risco de hipoglicemia; Equivalência à insulina ² Menor custo	Intolerância gastrointestinal ⁵; Considerada droga de categoria B ⁴; Maior taxa de falha terapêutica que insulina ⁸; Atravessa a barreira hematoplacentária ⁵; Acidose láctica ⁵; Redução da Vitamina B₁₂ sérica ⁵; Repercussões fetais e maternas no longo prazo desconhecidas
Sulfonilureias (Glibenclamida) 1,2,3,4,5,8	VO**	Aumento da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas.	Maior adesão pelo paciente; Intensificação do tratamento em pacientes de alto risco; Equivalência à insulina ²; Menor custo	Maior risco de macrosomia e hipoglicemia neonatal ³; Considerada droga de categoria B ⁴; Maior taxa de falha terapêutica que insulina ⁸; Atravessa a barreira hematoplacentária ⁵; Última opção terapêutica ¹

*SC: subcutâneo; **VO: via oral

Fonte: ¹(ADA, 2020); ²(BALSELLS et. al, 2015); ³ (BROWN et. al, 2017); ⁴ (BUSCHUR et al., 2015); ⁵ (CARROLL et al., 2014); ⁶ (COUSTAN et al., 2015); ⁷ (KELLEY et. al, 2015); ⁸ (LI et al., 2014); ⁹ (VAARASMAKI et. al, 2016).

Abordando especificamente o cenário brasileiro, as recomendações seguem os padrões internacionais. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS) no Brasil no livro “Tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil” publicado em 2019, a insulina continua como primeira escolha, enquanto os antidiabéticos orais são indicados como monoterapia em casos de não acessibilidade à insulina, inviabilidade de adesão ou hiperglicemia severa.

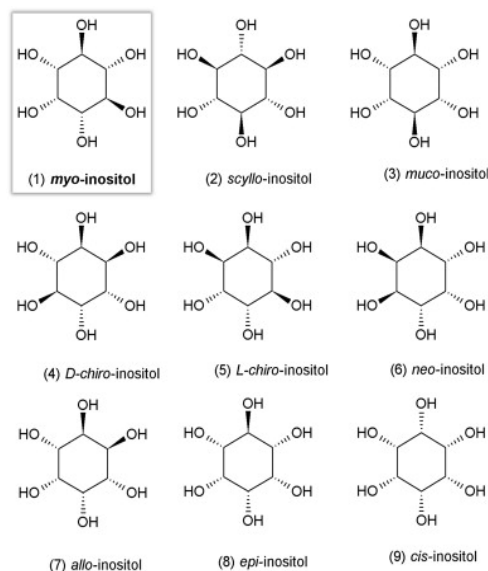
A busca por uma opção que combine efetividade terapêutica com facilidade de administração e posologia no tratamento e prevenção da DMG, leva pesquisadores a explorarem alternativas aos medicamentos convencionais do mercado caracterizados pela alta chance de efeitos colaterais. Diante dessas necessidades não atendidas ou contrapontos existentes nos tratamentos, o uso do mio-inositol vem sendo avaliado como terapia potencial.

4.9 Mio-inositol e seu uso na Diabetes Mellitus Gestacional

Inositol é um poliálcool cíclico que está presente nas células eucariotas, tanto em sua forma livre, quanto como componente dos fosfoinosítídeos de membrana. Este açúcar carbocíclico desempenha uma grande variedade de funções, enquanto base estrutural para mensageiros secundários que medeiam a transdução de sinal celular em diversas vias hormonais, neuronais e fatores de crescimento. (DI PAOLO, Gilbert; DE CAMILLI, 2006).

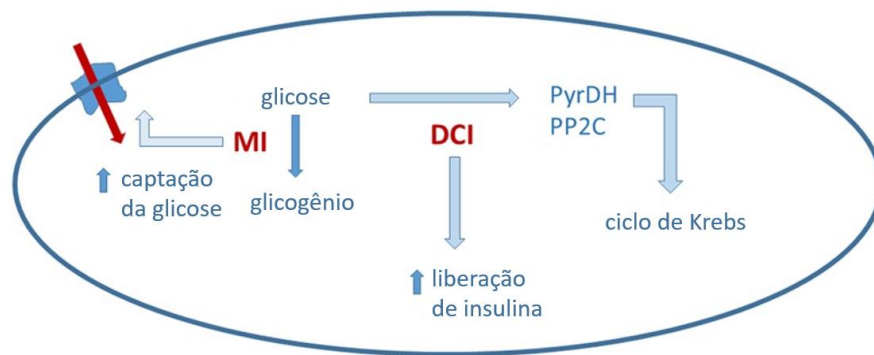
Dentre os nove estereoisômeros (Figura 6) de inositol possíveis e de ocorrência natural, o mio-inositol (MI) e o 1D-*chiro*-inositol (DCI) ocupam uma posição central no metabolismo celular, sendo os mais conhecidos e amplamente estudados por sua relevância biológica e funções específicas, principalmente no manejo da síndrome dos ovários policísticos (SOP) (SORTINO et al., 2017).

Figura 6: Estrutura dos nove estereoisômeros de inositol.



No organismo o MI e o DCI estão presentes em equilíbrio, desempenhando papéis complementares e garantindo a regulação hormonal e metabólica, incluindo uma resposta saudável à insulina. O MI é convertido em seu isômero DCI pela enzima NAD/NADH epimerase insulino dependente que irá atuar como mensageiro secundário na transdução de sinal da insulina (SORTINO, et al., 2017) (Figura 7). Portanto, desbalanços na proporção plasmática de MI/DCI resultante de uma epimerização defeituosa dos isômeros têm sido associados a distúrbios metabólicos, sendo considerados como marcadores precoce de hiperglicemia e resistência insulínica (HEIMARK et al., 2014) (CROZE et al., 2015).

Figura 7: Mecanismo sugerido do Mio-inositol (MI) e 1D-quiro-inositol (DCI) atuando de forma complementar no metabolismo da glicose.



Fonte: SORTINO et al., 2017 - adaptado

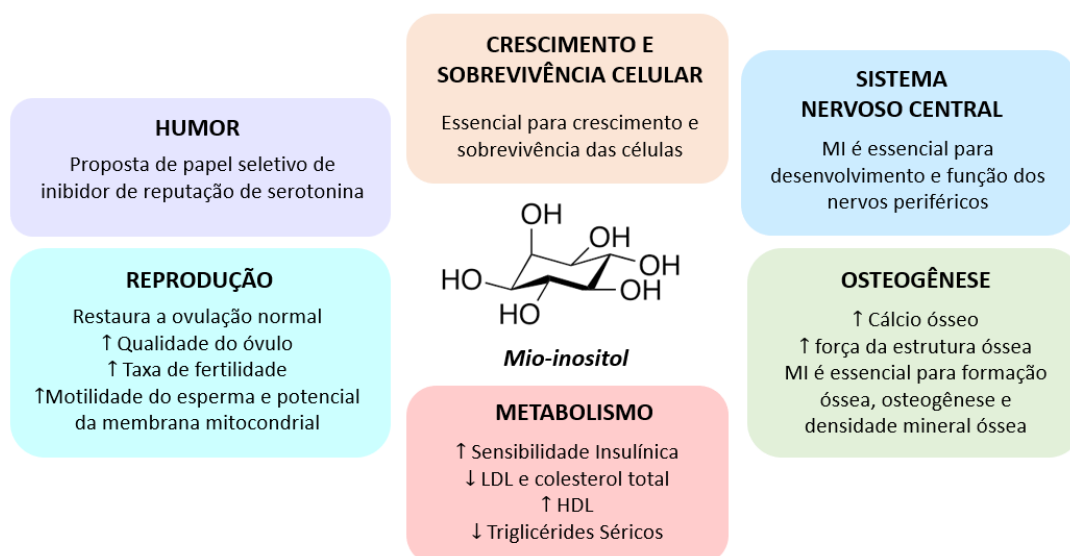
O mio-inositol ou *cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohexol, segundo a nomenclatura IUPAC, é o estereoisômero de inositol predominante na natureza e alimentos e mais amplamente estudado. Presente nos diversos tecidos do corpo humano, é sintetizado endogenamente a partir da D-glicose, um isômero da aldohexose (DINICOLANTONIO et al., 2022). A dieta, animal ou vegetal, pode ser mais uma fonte de obtenção deste composto, encontrado em associação a fosfolipídios da membrana celular ou como ácido fítico (hexafosfato de inositol - IP6). As maiores quantidades de mio-inositol são encontradas em frutas e vegetais frescos que têm o ácido fítico como principal fonte de fósforo, em especial aqueles que contém sementes, grãos ou cereais (WATSON et al., 2014).

Os principais meios de derivação e homeostase do mio-inositol celular são: (1) biossíntese a partir da D-glicose pela enzima 1-d-mio-inositol-fosfato sintase (MIPS) e inositol fosfatase (IMPase); (2) desfosforilação dos fosfatos de inositol obtidos pela quebra de fosfoinosítídeos de membrana; ou (3) obtenção extracelular via transportadores de mio-inositol (DERANIEH et al., 2009).

O mio-inositol atua a nível intracelular e tem um importante papel em diversas funções celulares como, por exemplo, vias de sinalização de crescimento e sobrevivência celular, desenvolvimento de nervos periféricos, regulação dos níveis de cálcio e osteogênese e saúde reprodutiva (CROZE et al., 2013). Além de estabelecer uma relação com a homeostase glicêmica, notada desde que disfunções no metabolismo do MI, foram associadas a casos de resistência insulínica (DINICOLANTONIO et al., 2022) (Figura 8).

Diversos ensaios realizados entre os anos de 1993 a 1996 com a suplementação de MI na dieta de animais com resistência insulínica demonstraram que a molécula possui efeitos miméticos ao da insulina, sendo capaz de mediar a transdução de sinal, favorecendo a absorção da glicose (FARREN et al., 2017) e a redução da glicose sérica pós-prandial (CROZE et al., 2013).

Figura 8: Funções e benefícios da suplementação de mio-inositol na saúde humana.



Pelos motivos supracitados, a suplementação dietética com mio-inositol vem sendo avaliada em estudos crescentes como uma alternativa segura, de fácil administração, eficaz na redução dos riscos de complicações maternas/perinatais.

Considerando os potenciais benefícios, o mio-inositol deve ser investigado como opção viável no tratamento de pacientes com resistência insulínica e prevenção em grupos de risco para DMG.

4.9.1 Mecanismo de ação do mio-inositol

Quando suplementado via oral, o mio-inositol livre é quase completamente absorvido (99,8%) no intestino delgado por meio de transporte ativo impulsionado pela bomba de sódio e potássio (Na^+/K^+ ATPase) presente nas células intestinais (DINICOLANTONIO et al, 2022). Entrando para corrente sanguínea, o mesmo será distribuído para os tecidos e células-alvo.

A captação do mio-inositol pelas células dos tecidos é majoritariamente sódio dependente, por meio de um processo ativo saturável. Neste sistema, dois íons de sódio medeiam o transporte um mio-inositol para o meio intracelular através do transportador 1 de mioinositol dependente de sódio (SMIT1) e do transportador 2 de mio-inositol dependente de sódio (SMIT2), regulados por mecanismos de fosforilação (BOURGEOIS et al., 2005). Uma terceira via de captação do mio-inositol do meio extracelular é pelo Transportador de Inositol acoplado a próton (HMIT), expressado predominantemente no cérebro (ULDRY et al., 2001).

A biodisponibilidade do mio-inositol é considerada alta, grande porção da dose administrada é absorvida e disponível de forma livre na circulação, variando entre concentrações de 0,03 a 0,01 mM e com meia-vida relativamente curta, de 22 minutos (BIZZARRI et al., 2016). No organismo será metabolizado em fosfoinositídeos, metabólitos que desempenham papel como segundo mensageiro em vias de sinalização hormonais como a da insulina, do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio tireoestimulante (TSH) (DINICOLANTONIO et al., 2022).

Considerando um contexto de hiperglicemia, como é encontrado em mulheres diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional, a absorção e biossíntese de mio-inositol são prejudicadas. Devido a uma inibição competitiva dos transportadores, a glicose contribui para a redução da absorção intestinal e reabsorção renal (BIZZARRI et al., 2016) e, conseqüentemente, aumenta-se a taxa de degradação e excreção do mio-inositol. De forma mais precisa, é inibida a expressão dos transportadores de mio-inositol (SMIT) e enzima inositol monofosfatase (IMPA1), responsáveis pelo transporte e síntese de mio-inositol, respectivamente (DINICOLA et al., 2017). Em um artigo antigo, do ano de 1954, foi documentado um aumento de 3.000% na taxa de depuração de MI após carga de glicose, em pacientes normais e diabéticos (DAUGHADAY et al., 1954).

Essa resposta aos altos níveis de glicose no sangue materno se reflete no organismo fetal que também sofre com alterações na sinalização do MI (PILLAI, et al., 2021). Não fosse o desbalanço nas concentrações placentárias de mio-inositol, este poderia exercer um papel protetivo aos efeitos da hiperglicemia materna. O resultado contrário são os prejuízos da sinalização insulínica e, portanto, as consequências fetais conhecidas da DMG: macrossomia, hiperglicemia, resistência insulínica e hipoglicemia neonatal (CHU et al., 2021).

Além da hiperglicemia contribuir para uma excreção de mio-inositol aumentada, foi observado que a glicose induz o esgotamento do composto no pela sua degradação em pacientes diabéticos. A via metabólica da glicose tem como produto o sorbitol, quando em excesso, corroborando para um desbalanço da osmolaridade intracelular que, em um mecanismo de neutralização, tem a inibição da captação do MI como um dos efeitos subsequentes (BEVILACQUA et al., 2018). Essa depleção dos níveis intracelulares de inositol pela ação da glicose foi descrita anos atrás em um estudo de observação com pacientes hiperglicêmicos (HARLAND et al., 1995).

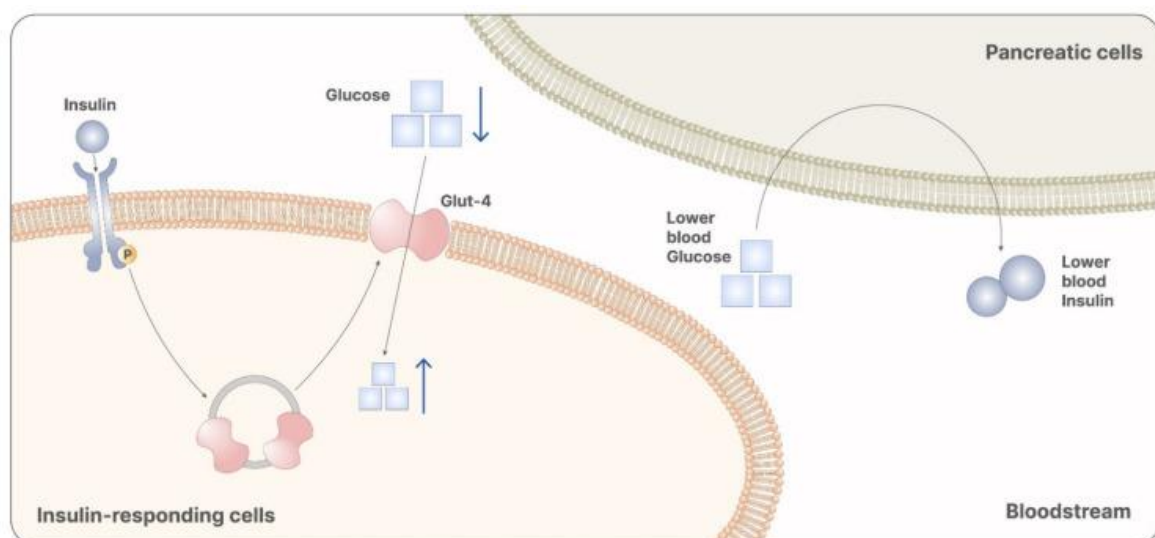
Uma adequada regulação dos níveis de mio-inositol presente nos tecidos, com exceção do cérebro que o produz em abundância, depende diretamente de uma dieta rica em inositol (BIZZARRI et al., 2016). Portanto, a suplementação com MI pode ser um importante aliado na prevenção e tratamento das complicações relacionadas a gravidez, como forma de contornar os desbalanços desse inositol, trazendo benefícios à saúde materna e do feto.

No contexto de resistência insulínica, como é notado na DMG, o mio-inositol tem a capacidade de modular os receptores insulínicos, tornando-os potencialmente mais sensíveis à ligação com o hormônio e, conseqüentemente, amplificando a resposta à insulina. Pelo seu desempenho, o suplemento tem sido reconhecido pelo seu papel preventivo na DMG e é cada vez mais estudado como opção viável de tratamento (SANTAMARIA et al., 2016) (D'ANNA et al., 2013).

O mecanismo proposto do mio-inositol na regulação insulínica ocorre, principalmente, pela via de sinalização da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K), diretamente relacionada com a ação da insulina no organismo. Os fosfatos de inositol são extremamente necessários para a transmissão do sinal da insulina no citoplasma (GAMBIOLI et al., 2021).

A insulina, secretada no sangue, em resposta ao aumento dos níveis de glicose, liga-se ao seu receptor específico presente em células-alvo, como células musculares e adiposas, desencadeando a ativação da enzima PI3K (GAMBIOLI et al., 2021). Através de uma complexa sequência de cascadeação dos sinais mediados pelos mensageiros secundários e derivados do inositol, o transportador GLUT4 é translocado para a membrana celular. O GLUT4 é o responsável pela captação da glicose para o meio intracelular, para que a mesma seja utilizada como fonte de energia, mantendo a homeostase glicêmica (DANG et al., 2010).

Figura 9: Mio-inositol na sinalização da insulina



Fonte: GAMBIOLI et al., 2021

Em termos de tolerabilidade, o mio-inositol tem um perfil de segurança bem estabelecido na literatura, sustentado por numerosos ensaios clínicos de administração via oral realizados com humanos dentro do período de um ano. Evidências apontam que a suplementação é bem tolerada quando em dosagens diárias entre 3 até 11 gramas. Efeitos colaterais leves, como náuseas ou diarreia, foram notados em dosagens acima de 12 gramas diárias (CARLOMAGNO et al., 2011). O uso de mio-inositol também foi considerado seguro durante a gestação e a amamentação, quando administrado dentro das faixas recomendadas, viabilizando-o como substituto às opções farmacológicas contraindicadas na gravidez para tratamento e prevenção da diabetes mellitus gestacional (GAMBIOLI et al., 2021). Embora os resultados apontem para uma baixa toxicidade, a dose, frequência e horário de administração ideais do mio-inositol precisam ser melhor elucidados (CHAN et al., 2021).

4.9.2 Evidências Científicas

Na Tabela 2 abaixo seguem compilados dados de literatura evidenciando a eficácia da suplementação com mio-inositol durante a gestação na redução dos índices de diabetes mellitus gestacional.

Tabela 2: Compilação de estudos avaliando a efetividade da suplementação de mio-inositol no tratamento e prevenção de DMG.

ESTUDO	PACIENTES	PROTOCOLO	ACHADOS
GUARNOTTA et al., 2022 **	330 gestantes diagnosticadas com DMG	estudo de coorte, controle placebo, tratamento com MI 4.000 mg/dia	Glicose plasmática em jejum: $p=0,032$ comparado com o grupo controle Glicose pós-prandial: $p=0,0014$ comparado com o grupo controle Necessidade de insulina: $p<0,001$ comparado com o grupo controle Hipoglicemia neonatal: $p=0,001$ comparado com o grupo controle Peso ao nascer: 3.241 ± 443 g no grupo de tratamento versus 3.361 ± 406 g no grupo controle
VITALE et al., 2021	223 gestantes com sobrepeso, não-obesas	estudo de coorte, randomizado, controle placebo, tratamento com MI 2.000 mg 2x ao dia	Incidência de DMG: 8,2% no grupo de tratamento versus 21,2% no grupo controle

CELENTANO et al., 2020	157 gestantes não-obesas com glicemia em jejum $\geq$ 92 mg/dL e $<$ 126 mg/dL	randomizado, controle placebo, tratamento com MI 2.000 mg 2x ao dia, DCI 500 mg/dia ou DCI 13,8 mg e MI 550 mg 2x ao dia	Incidência de DMG: 5,1% no grupo de tratamento com MI versus 34,4% no grupo de tratamento com DCI versus 38,2% no grupo de tratamento combinado versus 61,5% no grupo controle Hipoglicemia neonatal: 0% no grupo de tratamento com MI versus 15,6% no grupo de tratamento com DCI versus 8,8% no grupo de tratamento combinado versus 21,1% no grupo controle
DELLERA et al., 2017	93 gestantes com glicemia em jejum $>$ 92 mg/dL no 1º trimestre	randomizado, controle placebo, tratamento com MI 1.750 mg/dia e com DCI 250 mg/dia	Incidência de DMG: 1,37% no grupo de tratamento versus 8,17% no grupo controle Casos de macrosomia: 2 no grupo de tratamento versus 11 no grupo controle
SANTAMARIA et al., 2015	207 gestantes com IMC $>$ 25 kg/m ² e $<$ 30 kg/m ² e glicemia em jejum $\leq$ 126 mg/dL	randomizado, controle placebo, tratamento com MI 2.000 mg 2x ao dia	Incidência de DMG: 11,6 % no grupo de tratamento versus 27,4% no grupo controle
D'ANNA et al., 2015	220 gestantes com IMC $\geq$ 30 kg/m ²	estudo de coorte, randomizado, controle placebo, tratamento com MI 2.000 mg 2x ao dia	Incidência de DMG: 14,0% no grupo de tratamento versus 33,6% no grupo controle
D'ANNA et al., 2013	197 gestantes com histórico familiar de diabetes mellitus do tipo 2	estudo de coorte, randomizado, controle placebo, tratamento com MI 2.000 mg 2x ao dia	Incidência de DMG: 6% no grupo de tratamento versus 15,3% no grupo controle Casos de macrosomia: 0 no grupo de tratamento versus 7 no grupo controle Peso ao nascer: 3.111 $\pm$ 447 g no grupo de tratamento versus 3.273 $\pm$ 504 g no grupo controle
MATARRELLI et al., 2013	73 gestantes ou com intenção de engravidar, com glicemia em jejum $\geq$ 92 mg/dL e $\leq$ 126 mg/dL	randomizado, duplo-cego, controle placebo, tratamento com MI 4.000 mg/dia	Incidência de DMG: 6% no grupo de tratamento versus 71% no grupo controle Necessidade de insulina: 3% no grupo de tratamento versus 21% no grupo controle Hipoglicemia neonatal: 0% no grupo de tratamento versus 26% no grupo controle

Como podemos ver, na última década o uso de mio-inositol vem sendo amplamente testado por meio de ensaios clínicos em diferentes perfis de gestações e os resultados têm se mostrado satisfatórios, com reduções nas taxas de incidência da DMG e suas consequências.

4.9.3 Comparação com outros tratamentos

Em comparação com terapias farmacológicas descritas nos protocolos de tratamento da diabetes mellitus gestacional, diferentes estudos feitos com pacientes hiperglicêmicas indicam que a suplementação com mio-inositol pode superar em performance medicamentos hoje estabelecidos como padrão-ouro (GAMBIOLI et al., 2021).

Dados coletados em um estudo clínico realizado em 2022 na Unidade de Endocrinologia da Universidade de Palermo, Itália, demonstraram que mulheres com DMG tratadas com mio-inositol (4.000 mg/dia), desde seu diagnóstico até o parto, tiveram uma melhora no controle glicêmico e uma menor necessidade de insulina na complementação do tratamento. Além de registrarem menores taxas de complicações fetais em relação às mulheres que não fizeram uso da suplementação com MI (GUARNOTTA, et al., 2022). Pensando no tratamento com insulina, hoje validado como primeira linha e o mais recomendado nos protocolos, a suplementação com o mio-inositol pode ocupar um papel como aliado nesta terapia. Os resultados apontam como o MI atua de forma sinérgica, otimizando um tratamento que por vezes pode ser complexo, invasivo e de difícil aderência.

Comparando o mio-inositol com a metformina, anti-hiperglicêmico oral e segunda linha de tratamento na DMG, um estudo realizado com pacientes que apresentam níveis alterados de insulina provou que o inositol é tão eficiente quanto a metformina em aumentar a sensibilidade ao hormônio (FRUZZETTI et al., 2017). Estudos realizado anos depois, demonstraram a superação deste mesmo efeito, provando que mio-inositol teve resultados ainda mais eficientes que a metformina com um aumento da sensibilidade à insulina de até duas vezes maior (CROZE et al., 2013) (SHOKRPOUR et al., 2019).

Para além dos efeitos comparáveis, o mio-inositol também se destaca na relação risco/benefício por ser uma alternativa mais segura e de maior tolerabilidade. O uso de insulina expõe os pacientes ao risco de hipoglicemia, enquanto a metformina traz efeitos colaterais, além de ultrapassar a barreira placentária, ameaçando a saúde fetal. Estes riscos não são experimentados no uso de mio-inositol (GAMBIOLI et al., 2021). Reunindo tais considerações, percebe-se o MI como um potencial representante na primeira linha de tratamento da DMG.

Tratando da relação custo/benefício, essa é uma questão de maior impacto nos países em que o sistema de saúde funciona de forma exclusivamente privada, nos quais uma ponderação de custos é feita no momento da escolha terapêutica. No Brasil, insulina e anti-hiperglicêmicos orais, como a metformina e sulfonilureias, são disponibilizados pelo SUS de forma gratuita desde 2007 (Ministério da Saúde, 2007). Portanto, principalmente para gestantes que dependem do sistema público, a suplementação com mio-inositol implicaria em um custo adicional no tratamento da DMG e, conseqüentemente, torna-se um fator limitante de acesso ao suplemento no país.

4.9.4 Diretrizes e Protocolos

Os atuais protocolos e diretrizes de Diabetes que englobam orientações sobre o manejo da hiperglicemia, diabetes na gravidez (*overt diabetes*) e diabetes mellitus gestacional, embora enfatizem a importância de uma adequação dietética na prevenção e tratamento dessas condições como um dos pilares na modificação do estilo de vida, ainda não abordam os impactos e potenciais benefícios da suplementação nesses pacientes.

No momento presente, o mio-inositol é comercializado e muito mais empregado como um meio de promover o funcionamento saudável dos ovários entre mulheres que planejam engravidar e no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos e a suplementação é bem tolerada, sem a manifestação de efeitos colaterais (MATARRELLI et al, 2013).

Ainda não foi alcançado um consenso na recomendação de suplementação com mio-inositol, organizações como a Federação Internacional de Diabetes (IDF) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) não fazem menção de seu uso para prevenção e tratamento de pacientes com DMG.

O cenário que ao mesmo tempo aponta para possíveis benefícios advindos da suplementação com mio-inositol e efeitos nocivos mínimos, carece de evidências mais robustas e de estudos clínicos de maior qualidade que provem, de fato, a sua efetividade.

Um maior entendimento em profundidade da recomendação do uso de mio-inositol para pacientes com DMG pode significar um avanço significativo no

tratamento convencional, uma vez que irá inovar oferecendo uma alternativa mais prática e segura que as atualmente existentes ou disponíveis, se as evidências científicas assim mostrarem. Diversas mulheres poderão se beneficiar e prevenir uma gravidez de risco, considerando um contexto de obesidade epidêmica, no qual essa situação se torna cada vez mais comum.

5. CONCLUSÃO

Muitos fatores influenciam no sucesso para remissão da diabetes mellitus gestacional, principalmente o diagnóstico e tratamento precoce da doença, para que, o quanto antes, se estabeleça um rígido controle glicêmico e sejam mitigadas quaisquer repercussões maternas ou fetais da DMG. O Brasil, enquanto país emergente, ainda padece com a falta de recursos e acesso à saúde básica pela população. O investimento e melhoria desse setor é um pilar fundamental para o adequado acompanhamento das gestantes e diminuição da prevalência da DMG no âmbito nacional.

Dentre as condutas terapêuticas hoje disponíveis, o mio-inositol mostra-se como mais um aliado neste combate. Os ensaios clínicos realizados até o momento têm comparado e rastreado a eficácia da suplementação dietética com MI no controle glicêmico em pacientes com resistência insulínica, com resultados e taxas que apontam a seu favor. Grande parte desses, no entanto, estão focados em um cuidado preventivo da DMG, enquanto poucos realmente o qualificam como tratamento. Além disso, melhores análises precisam ser conduzidas para uma definição precisa de parâmetros como dosagem, momento de administração, duração do tratamento e perfis de gestação em que a suplementação se faz adequada e realmente efetiva.

Os mecanismos de interação entre o mio-inositol e as complexas vias relacionadas à insulina ainda estão sob investigação. Dessa forma, mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para que se confirmem hipóteses de onde realmente se cruza esta dependência, definindo o alvo terapêutico com maior precisão. A validação do uso do suplemento depende de ensaios clínicos futuros mais robustos, com maiores e mais variadas amostras, em que fossem replicadas metodologias sólidas de ensaios anteriores, colocando-as à prova.

6. REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. Supplement_1, p. S62-S69, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2018. **Diabetes care**, v. 41, n. Supplement_1, p. S137-S143, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2019. **Diabetes care**, v. 42, n. Supplement_1, p. S165-S172, 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2020. **Diabetes care**, v. 43, n. Supplement_1, p. S183-S192, 2020.

ANNA, Vibeke et al. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. **Diabetes care**, v. 31, n. 12, p. 2288-2293, 2008.

ASHCROFT, Frances M. et al. Is type 2 diabetes a glycogen storage disease of pancreatic β cells?. **Cell metabolism**, v. 26, n. 1, p. 17-23, 2017.

BALSELLS, Montserrat et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 350, 2015.

BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; HOD, M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 21, n. 2, p. 103-113, 2004.

BEVILACQUA, Arturo et al. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. **International journal of endocrinology**, v. 2018, 2018.

BIZZARRI, Mariano et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol (s) in health and disease. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 12, n. 10, p. 1181-1196, 2016.

BOERSCHMANN, Heike et al. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. 8, p. 1845-1849, 2010.

BOLOGNANI, Cláudia Vicari; SOUZA, Sulani Silva de; PARANHOS CALDERON, Iracema de Mattos. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos. **Comun. ciênc. saúde**, p. [31-42], 2011.

BOURGEOIS, Francis; COADY, Michael J.; LAPOINTE, Jean-Yves. Determination of transport stoichiometry for two cation-coupled myo-inositol cotransporters: SMIT2 and HMIT. **The Journal of physiology**, v. 563, n. 2, p. 333-343, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.583, de 10 de dezembro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. Brasília, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 25 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. **Portaria SCTIE/MS Nº54, de 11 de Novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2**. Brasília, 2020

BROWN, Julie et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, 2017.

BUCHANAN, Thomas A. et al. Gestational diabetes mellitus. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 3, p. 485-491, 2005.

BUCHANAN, Thomas A.; XIANG, Anny H.; PAGE, Kathleen A. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 11, p. 639, 2012.

BUSCHUR, Elizabeth; BROWN, Florence; WYCKOFF, Jennifer. Using oral agents to manage gestational diabetes: what have we learned?. **Current diabetes reports**, v. 15, p. 1-8, 2015.

CARLOMAGNO, G.; UNFER, V. Inositol safety: clinical evidences. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 15, n. 8, p. 931-936, 2011.

CARROLL, Dana G.; KELLEY, Kristi W. Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes. **Pharmacy practice**, v. 12, n. 4, 2014

CASPARY, Wolfgang F.; CRANE, Robert K. Active transport of myo-inositol and its relation to the sugar transport system in hamster small intestine. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 203, n. 2, p. 308-316, 1970.

CELENTANO, Claudio 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. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 743-751, 2020.

CHAN, Kwan Yi et al. Dietary supplementation for gestational diabetes prevention and management: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 303, p. 1381-1391, 2021.

CHU, Anne HY et al. High placental inositol content associated with suppressed pro-adipogenic effects of maternal glycaemia in offspring: the GUSTO cohort. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 1, p. 247-257, 2021.

COUSTAN, Donald R.; JOVANOVIC, L. Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. **Jan**, 2017.

CROZE, Marine L.; SOULAGE, Christophe O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. **Biochimie**, v. 95, n. 10, p. 1811-1827, 2013.

CROZE, Marine L.; GÉLOËN, Alain; SOULAGE, Christophe O. Abnormalities in myo-inositol metabolism associated with type 2 diabetes in mice fed a high-fat diet: benefits of a dietary myo-inositol supplementation. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 12, p. 1862-1875, 2015.

DANG, Nhung Thuy et al. D-pinitol and myo-inositol stimulate translocation of glucose transporter 4 in skeletal muscle of C57BL/6 mice. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 74, n. 5, p. 1062-1067, 2010.

D'ANNA, Rosario et al. Myo-inositol for the prevention of gestational diabetes mellitus. A brief review. **Journal of nutritional science and vitaminology**, v. 65, n. Supplement, p. S59-S61, 2019.

D'ANNA, Rosario et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. **Obstetrics & Gynecology**, v. 126, n. 2, p. 310-315, 2015.

D'ANNA, Rosario et al. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a

prospective, randomized, placebo-controlled study. **Diabetes care**, v. 36, n. 4, p. 854-857, 2013.

DAUGHADAY, William H. et al. The renal excretion of inositol in normal and diabetic human beings. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 33, n. 3, p. 326-332, 1954.

DERANIEH, Rania M.; GREENBERG, Miriam L. Cellular consequences of inositol depletion. **Biochemical Society Transactions**, v. 37, n. 5, p. 1099-1103, 2009.

DESOYE, Gernot; CARTER, Anthony M. Fetoplacental oxygen homeostasis in pregnancies with maternal diabetes mellitus and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 10, p. 593-607, 2022.

DI PAOLO, Gilbert; DE CAMILLI, Pietro. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. **Nature**, v. 443, n. 7112, p. 651-657, 2006.

DINICOLA, Simona et al. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 10, p. 2187, 2017.

DINICOLANTONIO, James J.; O'KEEFE, James H. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. **Open Heart**, v. 9, n. 1, p. e001989, 2022.

DORNHORST, Anne et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. **Diabetic Medicine**, v. 9, n. 9, p. 820-825, 1992.

EGAN, Aoife M.; DUNNE, Fidelma P. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: The debate continues. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 12, p. 723-724, 2022.

FARREN, Maria et al. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: a randomized controlled trial. **Diabetes care**, v. 40, n. 6, p. 759-763, 2017.

FRUZZETTI, Franca et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Gynecological Endocrinology**, v. 33, n. 1, p. 39-42, 2017.

GAMBIOLI, Riccardo et al. Myo-inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 6, p. 504, 2021.

GRIFFITH, Rebecca J. et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2020.

GUARNOTTA, Valentina et al. Myoinositol supplementation in the treatment of gestational diabetes mellitus: effects on glycaemic control and maternal-foetal outcomes. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 22, n. 1, p. 516, 2022.

HARLAND, Barbara F.; MORRIS, Eugene R. Phytate: a good or a bad food component?. **Nutrition Research**, v. 15, n. 5, p. 733-754, 1995.

HEDDERSON, Monique M.; GUNDERSON, Erica P.; FERRARA, Assiamira. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. **Obstetrics and gynecology**, v. 115, n. 3, p. 597, 2010.

HEIMARK, Douglas; MCALLISTER, Jan; LARNER, Joseph. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. **Endocrine Journal**, v. 61, n. 2, p. 111-117, 2014.

JIA, Y. et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2019.

JOHNS, Emma C. et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 11, p. 743-754, 2018.

KASHANIAN, Maryam; FAZY, Zohreh; PIRAK, Arezoo. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. **Diabetes research and clinical practice**, v. 80, n. 2, p. 289-292, 2008.

KC, Kamana; SHAKYA, Sumisti; ZHANG, Hua. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 2, p. 14-20, 2015.

KELLEY, Kristi W.; CARROLL, Dana G.; MEYER, Allison. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. **Drugs in context**, v. 4, 2015.

KHAN, Radia Mariam Modhumi et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 546, 2019.

KIRWAN, John P. et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2207-2213, 2002.

LI, Genxia et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 292, p. 111-120, 2015

MEDEIROS, S et al. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. **Femina: Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 47, n.11, p. 796-806, 2019.

MARTINS, Fabíola Ribeiro; HEINEN, Renata Corrêa; DA COSTA, Elaine Cristina Rodrigues. Importância do teste oral de tolerância à glicose para o diagnóstico da diabetes gestacional e prevenção de suas complicações para a mãe e para o feto. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 38-45, 2022.

MATARRELLI, Barbara 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. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 26, n. 10, p. 967-972, 2013.

MCINTYRE, H. David. Discovery, knowledge, and action—diabetes in pregnancy across the translational spectrum: the 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. **Diabetes care**, v. 41, n. 2, p. 227-232, 2018.

MCINTYRE, H. David et al. Gestational diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, v. 5, n. 1, p. 47, 2019.

NEGRATO, Carlos Antonio et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, p. 1-14, 2010.

NOCTOR, Eoin et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. **European journal of endocrinology**, v. 175, n. 4, p. 287-297, 2016.

OPPERMAN, M. L. R; GENRO, V. K; REICHEL, A.J. **Diabetes Mellito e Gestação**. In: COSTA, S. H. M. (Org). Rotinas em Obstetrícia. 7.ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

PESSLER, D.; RUDICH, A.; BASHAN, N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. **Diabetologia**, v. 44, p. 2156-2164, 2001.

PILLAI, Reshma A. et al. Placental inositol reduced in gestational diabetes as glucose alters inositol transporters and IMPA1 enzyme expression. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 2, p. e875-e890, 2021.

PLOWS, Jasmine F. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 2018.

PLOWS, Jasmine F. et al. Nutritional supplementation for the prevention and/or treatment of gestational diabetes mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 19, p. 1-15, 2019.

Rio de Janeiro: Ministério da Educação, 2020. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus na Gestação. **Ministério da Educação**, 2020.

SANTAMARIA, Angelo et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 19, p. 3234-3237, 2016.

SDB- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2019-2020. São Paulo: AC Farmacêutica, 2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SHOKRPOUR, Maryam et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 5, p. 406-411, 2019.

SHOSTROM, Derrick CV et al. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US women. **Frontiers in endocrinology**, v. 8, p. 144, 2017.

SILVA, Márcia Rocha Gabaldi et al. Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, p. 345-350, 2003.

SIMMONS, David et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 23, p. 2132-2144, 2023.

ULDRY, Marc et al. Identification of a mammalian H⁺-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. **The EMBO journal**, v. 20, n. 16, p. 4467-4477, 2001.

VÄÄRÄSMÄKI, Marja. Is it worth treating gestational diabetes: if so, when and how?. **Diabetologia**, v. 59, p. 1391-1395, 2016.

VIOLLET, Benoit et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. **Clinical science**, v. 122, n. 6, p. 253-270, 2012.

VITALE, Salvatore Giovanni 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. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 72, n. 5, p. 670-679, 2021.

WANG, Hui et al. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. **Diabetes research and clinical practice**, v. 183, p. 109050, 2022.

WATSON, Ronald Ross; DOKKEN, Betsy (Ed.). **Glucose intake and utilization in pre-diabetes and diabetes: implications for cardiovascular disease**. Elsevier, 2014.

WU, Yuxiao et al. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn. **Diabetes Care**, v. 43, n. 12, p. 2983-2990, 2020.

YE, Wenrui et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 377, 2022.

ZAJDENVERG, Lenita et al. Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Janeiro, 2022.

ZAJDENVERG, L. et al. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação: **Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022 (updated 2021-12-02). 2022.

ZAJDENVERG, Lenita et al. Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Janeiro, 2022.

ZHAO, Enfa et al. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. **Drug discoveries & therapeutics**, v. 9, n. 4, p. 274-281, 2015.

7. ANEXOS

Julie Antunes 

04/12/2023

04/12/2023