



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Adriani Oliveira Galão
Edison Capp
organizadores

Alunos

Adolfo Moraes de Souza
Afonso Henrique Cover Soares
André Luiz Vicente Ritta
André Tavares Porto Alegre
Augusto Colferai Marcon
Augusto Reginatto
Aurélio Alexander P. Ribeiro
Bernardo Dama
Bruno Vernochi Conceição
Carolina Sayuri Arashiro
Caroline Souza
Cláudia Griebler Félix
Diego Anastacio da Silva
Diego Pires de Moura
Eduardo Brittes Rott
Ezequiel Tavares dos Reis
Fernanda Detoni
Gabriela Patulé Vieira
Guilherme Carvalho Serena
Isabella Cardia Lorenzoni
Isadora C. de Melo Abrahão

Isadora Didio
Johannes T. Braatz Wildner
Júlia Razera Oro
Lara Angi Souza
Laura Kersting
Leonardo André S. Loebens
Lucas Teixeira
Luís Gustavo Sampaio
Maria Eduarda R. de Souza
Maria Fernanda J. de Oliveira
Maria Gabriela VergaArriero
Michel de Azeredo Azevedo
Nathália Zarichta
Pedro Manzke Glänzel
Piettra Gontijo Salvati Targa
Rogério Bender Júnior
Santiago Diefenthaler
Sophia Pedroso Kaminski
Vinícius da Silva Gregory
Willian Elias Dias de Oliveira
Zilma Rosa da Silva

Monitores

Felipe Jung Spielmann
Jeovana Ceresa
Jordy Guimarães Costa
Nicole Mastella
Roberta Moschetta

Professores

Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
João Sabino da Cunha Filho
José Geraldo Lopes Ramos
Suzana Arenhart Pessini
Ana Selma Picoloto
Maria Lúcia R. Oppermann
Roberta Moschetta
Sérgio H.A. Martins Costa

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Porto Alegre 2023
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2026/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2023.

184p.

ISBN: 978-65-00-83521-2

E-Book: 978-65-00-83522-9

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Galão, Adriani Oliveira, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

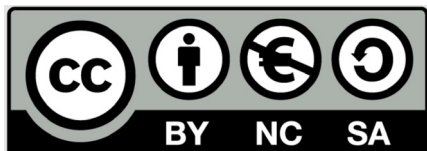
Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyan Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Adequação e procedência das citações e das ilustrações, considerações e conceitos contidos nos textos são de responsabilidade dos autores.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA
LICENÇA CREATIVE COMMONS
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam,
remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho,
exceto para fins comerciais, desde que lhe
atribuam o devido crédito pela criação original.

Suplementação com mio-inositol para prevenção de Diabetes Mellitus Gestacional em gestantes com sobrepeso e obesidade: uma revisão da literatura

*André Tavares Porto Alegre
Johannes Thomas Braatz Wildner
Leonardo André Swarowsky Loebens
Luís Gustavo Sampaio
Michel de Azeredo Azevedo
Jordy Guimarães Costa
Maria Lúcia da Rocha Oppermann*

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição caracterizada por hiperglicemia que se desenvolve durante a gravidez, em mulheres cujos níveis glicêmicos sanguíneos não atendem aos critérios diagnósticos para diabetes mellitus na ausência de gestação (FEBRASGO, 2016, p. 12). A prevalência de DMG varia de 1% a 37,7% em estudos populacionais, afetando aproximadamente 16,2% das gestantes em todo o mundo (FEBRASGO, 2016, p. 10 *apud* HOD *et al.*, 2015; METZGER *et al.*, 2010; HAPO, 2009). No Brasil, estima-se que cerca de 18% das gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) sejam afetadas por essa condição (FEBRASGO, 2016, p. 10 *apud* NEGRATO *et al.*, 2010; TRUJILLO *et al.*, 2014).

O diagnóstico do diabetes gestacional pode ser realizado por meio de exames de glicemia de jejum e teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que avaliam a capacidade do organismo de processar a glicose (BRASIL, 2010, p. 184). O pré-natal de gestantes com diabetes gestacional deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar, composta por obstetras, endocrinologistas, nutricionistas, enfermeiros e psicólogos, para garantir um cuidado abrangente e adequado (BRASIL, 2010).

O tratamento inicial para gestantes com diabetes gestacional consiste em uma dieta adequada, atividade física regular e

monitoramento frequente da glicemia. Aproximadamente 60% das gestantes conseguem manter níveis glicêmicos saudáveis apenas com essas medidas. No entanto, quando a dieta e a atividade física não são suficientes, a insulina é a medicação de escolha para controlar os níveis de glicose (BRASIL, 2010, p. 185-188).

Durante a gestação, é essencial acompanhar o crescimento e o desenvolvimento fetal por meio de ultrassonografias regulares (BRASIL, 2010, p. 189). Além disso, o controle glicêmico desejável inclui valores de glicemia pré-prandial ≤ 95 mg/dL, glicemia 1 hora após as refeições ≤ 140 mg/dL e glicemia 2 horas após as refeições ≤ 120 mg/dL (BRASIL, 2010, p. 188).

Com um diagnóstico precoce, acompanhamento adequado e tratamento apropriado, a maioria das mulheres com DMG pode ter uma gestação saudável e minimizar os riscos para si mesmas e para seus bebês. No entanto, caso o DMG não seja prevenido por medidas de estilo de vida adotadas no período pré-concepção ou adequadamente controlado durante a gestação, podem ocorrer complicações tanto para a mãe quanto para o feto.

Algumas das possíveis complicações maternas incluem pré-eclâmpsia, enquanto as complicações para o feto podem incluir natimortalidade, macrossomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia neonatal e defeitos do tubo neural (especialmente quando o controle glicêmico é inadequado durante as primeiras semanas de gravidez). Além disso, mulheres com história de diabetes gestacional têm um maior risco futuro de desenvolver diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares precoces (HENNIGEN *et al.*, 2019, p. 4).

Nesse sentido, obesidade, sobrepeso e ganho excessivo de peso na gestação são fatores de risco para o desenvolvimento de DMG, trazendo preocupações clínicas devido às possíveis complicações para a mãe e o bebê. (BRASIL, 2010, p. 183-184). Assim, a pesquisa sobre a eficácia da suplementação de mio-inositol tem surgido como uma possível intervenção benéfica na prevenção do DMG, especialmente em gestantes com sobrepeso e obesidade (D'ANNA *et al.*, 2015, p. 310-315).

Papel do mio-inositol na prevenção do DMG

O mio-inositol é um componente essencial dos fosfolípidios, que desempenham um papel fundamental na constituição estrutural das membranas celulares. Nas células, ele está presente na forma de mio-inositol fosfato, mais especificamente o fosfatidilinositol, exercendo uma função crucial no controle da glicemia. (MANNING; TOKER, 2017)

Após as refeições, como há um aumento da disponibilidade de glicose no organismo, há secreção de insulina e inibição do glucagon. A insulina liga-se ao receptor proteico de superfície celular específico para a insulina (IRS), que é um receptor tirosina-quinase (RTK). Esse receptor é capaz de se auto-fosforilar e promover a atividade intrínseca de tirosina-quinase, sendo que o resultado final da ativação do receptor será uma cascata de sinalização intracelular (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002, p. 420).

Assim, ocorre a ativação da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que, por sua vez, age sobre o fosfatidilinositol presente nas membranas celulares, convertendo-o em fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP3) (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002, p. 420-421). O PIP3 é um importante mensageiro secundário que desencadeia a ativação de várias proteínas quinases, como a proteína quinase Akt, que está envolvida na regulação do metabolismo da glicose.

A ativação da Akt estimula a captação de açúcar, promove a síntese de glicogênio e inibe a produção de glicose, resultando em efeitos que contribuem para a redução dos níveis sanguíneos desse carboidrato (MANNING; TOKER, 2017, p. 381-405). Nesse sentido, estudos têm sugerido que a suplementação de mio-inositol pode melhorar a sensibilidade à insulina, contribuindo assim para a prevenção do DMG (CORRADO *et al.*, 2011, p. 972-975).

Objetivos da revisão

Apesar dos resultados promissores, ainda existem lacunas no conhecimento sobre a suplementação de mio-inositol para a prevenção do DMG em gestantes com sobrepeso e obesidade. Primeiramente, há uma falta de consenso em relação à dose inicial e à duração da suplementação do mio-inositol. Além disso, existem poucos estudos que avaliaram especificamente os potenciais efeitos adversos associados ao uso de mio-inositol em

gestantes. Portanto, é necessário realizar uma revisão abrangente para avaliar criticamente os estudos disponíveis e fornecer uma síntese atualizada da atual evidência sobre o assunto.

O objetivo desta revisão narrativa é avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de mio-inositol na prevenção do DMG em gestantes com sobrepeso e obesidade. Igualmente, espera-se determinar as principais necessidades e os principais fatores de viés em um estudo sobre o assunto. Serão abordados os resultados desses estudos, bem como as lacunas e possibilidades para pesquisas futuras. Espera-se que essa revisão contribua para o entendimento do papel do mio-inositol na prevenção do DMG em gestantes com sobrepeso ou obesidade, fornecendo evidências atualizadas e auxiliando na tomada de decisão clínica.

Metodologia

A revisão narrativa apresentada neste trabalho teve como objetivo a avaliação da conjuntura de evidências científicas publicadas até o momento da sua elaboração sobre a temática supracitada, com base em artigos publicados na literatura biomédica. A busca dessas publicações foi realizada com o uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) relacionados ao mio-inositol, DMG, sobrepeso e obesidade nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e LILACS.

A seleção ocorreu por dois revisores, de modo independente, por meio da leitura do título e resumo dos artigos encontrados nas buscas, com possíveis discrepâncias na seleção resolvidas por meio de uma discussão em relação aos achados divergentes. Além disso, foram considerados materiais complementares para elaboração da base teórica produzida, como publicações da FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) e do Ministério da Saúde.

A busca em bases resultou em 106 artigos (27 no PubMed, 35 no Embase, 44 no Web of Science e 0 no LILACS), dos quais apenas 5 foram selecionados por serem artigos originais publicados cuja intervenção era o uso de mio-inositol não associado a outros compostos, exceto o ácido fólico; a população-alvo eram gestantes com sobrepeso e/ou obesas e um dos desfechos aferido era a incidência de DMG nos grupos analisados a fim de serem

incluídos durante a busca.

Resultados

A partir da seleção foram obtidos quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) e uma revisão sistemática com metanálise (Mashayekh-Amiri *et al.*, 2022). Sendo os ECRs um duplo-cego por Esmaeilzadeh *et al.* (2022) e três open-label por D'Anna *et al.* (2015), Santamaria *et al.* (2016) e Vitale *et al.* (2020).

A revisão sistemática encontrada avalia os mesmos 4 ECRs que encontramos em nossa busca, o que é oportuno pois essa revisão narrativa não realizará meta-análise dos dados, de forma que ela contribui para nossa análise e também será considerada. Avaliamos apenas o desfecho primário dos ECRs, ou seja, a incidência de DMG na população estudada. Nenhum perfil amplo de efeitos adversos foi relatado nos estudos. Em relação aos desfechos secundários não laboratoriais, o poder estatístico alcançado nos ECRs foi insuficiente para a grande maioria. Todavia, Mashayekh-Amiri *et al.* (2022) encontrou diferenças estatisticamente significativas quanto à incidência de hipertensão gestacional e nascimento prematuro com base na meta-análise.

Participantes

A amostra da população incluída foram mulheres com sobrepeso (IMC entre 25 e 30), em 3 estudos, ou obesas (IMC maior que 30), em um estudo. As mulheres deveriam estar entre 12 a 14 semanas de gestação, e não deveriam apresentar achados laboratoriais compatíveis com quadro de diabetes mellitus anterior à intervenção.

A gestação deveria ser não-gemelar em todos os estudos. Mulheres com histórico de hipertensão, problemas cardiovasculares, tabagistas, alcoolistas ativas ou que receberam corticóides também foram excluídas em alguns dos estudos. Três dos estudos foram feitos em universidades italianas e um estudo foi feito em clínicas obstétricas iranianas. Etnia caucasiana foi critério de inclusão em dois dos estudos (Santamaria *et al.* 2016; Vitale *et al.* 2020).

Randomização

A randomização foi realizada em bloco por modelo computadorizado, na proporção de um para um em todos os estudos. Os estudos descrevem métodos para manter o sigilo de alocação, como contatar remotamente um pesquisador sem relação com a avaliação clínica ou o uso de envelopes selados. As características basais dos grupos intervenção e controle são descritas em todos os estudos.

Intervenção e controle

O grupo intervenção recebeu 2 g de mio-inositol e 200 µg a 400 µg de ácido fólico, o grupo controle recebeu 200 µg a 400 µg de ácido fólico, até 24 a 28 semanas de gestação, em todos os estudos.

Pacientes e pesquisadores foram cegados à intervenção em Esmailzadeh *et al.* (2022). Os demais estudos são open-label, o que levanta preocupações com relação a confundidores associados ao conhecimento da intervenção, como aderência a medidas preventivas não farmacológicas.

No estudo de Esmailzadeh *et al.* (2022), investigadores ligavam para pacientes com intuito de avaliar aderência. Métodos para avaliar aderência não foram especificados em demais estudos.

Desfecho e medida de desfecho

O desfecho primário em todos os ECRs foi DMG, definido com base em teste oral de tolerância à glicose (TOTG) entre 24 a 28 semanas. Os desfechos secundários incluíam eventos relacionados a gestação ou ao bebê (eg. hipertensão gestacional, cesáreas, prematuridade, internação em CTI, microssomia etc.), variáveis quantitativas (eg. glicemia em jejum, insulina, colesterol, triglicérides, resistência à insulina) e outras medidas. Investigadores que deveriam coletar dados estavam cegados para intervenção em Esmailzadeh *et al.* (2022) e em D'Anna *et al.* (2015).

Quadro 1 - Características dos ensaios clínicos randomizados.

Estudo	População	Intervenção	Controle	Desfecho ("Outcome")	Local ("Setting")
D'Anna et al. (2015)	Gestantes com obesidade e glicemia em jejum no 1º trimestre < 126 mg/dl	n = 110, 2 g de mio-inositol e 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	n = 110, 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	Diagnóstico de DMG	Itália, hospital escola
Santamaria et al. (2016)	Gestantes com sobrepeso e glicemia em jejum no 1º trimestre < 126 mg/dl e/ou glicemia ao acaso < 200 mg/dl	n = 110, 2 g de mio-inositol e 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	n = 110, 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	Diagnóstico de DMG	Itália, hospital escola
Vitale et al. (2020)	Gestantes com sobrepeso e glicemia em jejum no 1º trimestre < 126 mg/dl e/ou glicemia ao acaso < 200 mg/dl	n = 110, 2 g de mio-inositol e 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	n = 110, 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia	Diagnóstico de DMG	Itália, hospital escola
Esmailzadeh et al. (2022)	Gestantes com sobrepeso e glicemia em jejum no 1º trimestre < 126 mg/dl e/ou glicemia ao acaso < 200 mg/dl	n = 30, 2 g de mio-inositol e 200 mcg de ácido fólico, uma vez ao dia	n = 30, 400 mcg de ácido fólico, uma vez ao dia	Diagnóstico de DMG	Irã, clínicas obstétricas

Legenda: DMG = Diabetes Mellitus Gestacional; n = tamanho da amostra. Fonte: Adaptado de Mashayekh-Amiri et al. (2022)

Resultados dos estudos

Na apresentação dos resultados, optamos por construir uma tabela utilizando "odds ratio" como medida de efeito, seja fornecido pelo estudo ou calculado. No texto, usamos as medidas de efeito propostas pelos estudos e calculamos o número necessário para tratar (NNT), com o intuito de auxiliar a interpretação da relevância clínica.

Em D'Anna et al. (2015), constatou-se que a incidência de DMG no grupo mio-inositol foi de 14,0%, em comparação com 33,6% no placebo (OR 0,32; 95% CI 0,17- 0,68 e valor $p < 0,001$), sendo o NNT igual a 6.

Esmailzadeh et al. (2022), constatou-se que a incidência de DMG no grupo mio-inositol foi de 11,1%, em comparação com

Tabela 1 - Resultados dos estudos

Estudos	Mio-inositol		Placebo		OR (95% CI)	NNT
	DMG	n	DMG	n		
D'Anna et al. (2015)	15 (14%)	107	36 (33,6%)	107	0,32 (0,16-0,63)	6
Santamaria et al. (2016)	11 (11,6%)	95	28 (27,4%)	102	0,35 (0,16-0,74)	7
Vitale et al. (2020)	9 (8,2%)	110	24 (21,2%)	113	0,33 (0,15-0,75)	8
Esmailzadeh et al. (2022)	3 (11,1%)	27	11 (37,9%)	29	0,20 (0,05-0,84)	4

Legenda: DMG = incidência de Diabetes Mellitus Gestacional; n = tamanho da amostra; OR = Odds Ratio; 95% CI = intervalo de confiança; NNT = número necessário para tratar.

Fonte: Adaptado de Mashayekh-Amiri et al. (2022).

37,9% no grupo controle (RR 0,29; 95% CI 0,09-0,94, $p = 0,037$). O NNT correspondente é 4.

Em Vitale et al. (2020), a incidência de DMG foi de 8,2% no grupo intervenção e 21,2% no grupo placebo. O estudo não apresentou o intervalo de confiança, mas relatou $p = 0,006$. Os resultados correspondem a um NNT de 8. Adicionalmente, avaliou o conteúdo de fluidos em alguns compartimentos corporais, o que não está no escopo da presente revisão.

Em Santamaria et al. (2016), obteve-se uma incidência de DMG de 11,6% ($n = 11$) no grupo intervenção, enquanto no grupo placebo a incidência foi de 27,4% ($n = 28$). O estudo não apresentou o intervalo de confiança, mas relatou $p = 0,004$. Esses resultados equivalem a um NNT de 7.

Com relação aos efeitos secundários dos ECRs, quase nenhum apresentou significância estatística, à exceção de variáveis quantitativas de glicemia. Isso pode ser interpretado como característica do tamanho da amostra, isto é, do poder insuficiente. Não obstante, Mashayekh-Amiri et al. (2022) encontrou redução na incidência de hipertensão gestacional (OR 0,26; 95% CI 0,13 - 0,56 e valor $p < 0,001$) e prematuridade (OR 0,33; 95% CI 0,14 - 0,81 e valor $p = 0,02$).

Análise de viés

Utilizaremos agora as informações trazidas acima sobre as características dos estudos para construir uma medida semiquantitativa do risco de viés. Empregaremos a ferramenta RoB 2, da Cochrane, que serve à determinação de risco de viés em ECRs (HIGGINS *et al.*, 2022).

D'Anna et al. (2015):

Quadro 2 - Análise de viés de *D'Anna et al. (2015)*.

Viés	Julgamento	Justificativa
Viés no processo de randomização	Baixo risco	Por computador, em bloco; apresenta características basais dos grupos. Sigilo mantido na sequência de alocação
Viés por desvio da intervenção	Alto risco	Pacientes e pesquisadores não cegados. Não descreve métodos para verificar aderência
Viés por dados incompletos	Baixo risco	Perdas de seguimento descritas e comparativamente pequenas (<10% da amostra total)
Viés na medição de desfecho	Baixo risco	Método para aferição de desfecho segundo guidelines internacionais e igualmente aplicáveis para ambos os grupos
Viés de seleção de resultado	Baixo risco	Todos os desfechos foram reportados previamente

Conclusão: a intervenção não foi cegada, e as pacientes podem ter intensificado cuidados não farmacológicos ao saberem da intervenção. A ausência de métodos que verificassem a aderência levanta altas suspeitas quanto ao risco de viés, visto que não há como prever corretamente o confundimento pós-randomização.

Santamaria et al. (2016)

Quadro 3 - Análise de viés de *Santamaria et al. (2016)*

Viés	Julgamento	Justificativa
Viés no processo de randomização	Baixo risco	Por computador, apresenta características basais dos grupos. Sigilo mantido na sequência de alocação
Viés por desvio da intervenção	Alto risco	Pacientes e pesquisadores não cegados. Não descreve métodos para verificar aderência.
Viés por dados incompletos	Baixo risco	Perdas de seguimento descritas, dados de todos participantes disponíveis
Viés na medição de desfecho	Baixo risco	Método para aferição de desfecho segundo guidelines internacionais e igualmente aplicáveis para ambos os grupos
Viés de seleção de resultado	Baixo risco	Todos os desfechos foram reportados previamente

Conclusão: alto risco de viés, em especial pelo impacto que o não-cegamento dos pacientes e pesquisadores pode ter tido no desfecho, além da falta de investigação da aderência ao tratamento.

Vitale et al. (2020).

Quadro 4 - Análise de viés de Vitale *et al.* (2020.)

Viés	Julgamento	Justificativa
Viés no processo de randomização	Baixo risco	Por computador, apresenta características basais dos grupos. Sigilo mantido na sequência de alocação
Viés por desvio da intervenção	Alto risco	Pacientes e pesquisadores não cegados. Não descreve métodos para verificar aderência.
Viés por dados incompletos	Baixo risco	Perdas de seguimento descritas, dados de todos participantes disponíveis
Viés na medição de aferição de desfecho	Baixo risco	Método para aferição de desfecho segundo guidelines internacionais e igualmente aplicáveis para ambos os grupos
Viés de seleção de resultado	Baixo risco	Todos os desfechos foram reportados previamente

Conclusão: alto risco de viés, em especial pelo impacto que o não-cegamento dos pacientes e pesquisadores pode ter tido no desfecho, além da falta de investigação da aderência ao tratamento.

Esmailzadeh et al. (2022)

Quadro 5 - Análise de viés de Esmailzadeh *et al.* (2022).

Viés	Julgamento	Justificativa
Viés no processo de randomização	Baixo risco	Por computador, em bloco; apresenta características basais dos grupos. Sigilo mantido na sequência de alocação
Viés por desvio da intervenção	Baixo risco	Duplo-cegamento. Descreve métodos para verificação de aderência. Dá a entender análise por protocolo
Viés por dados incompletos	Baixo risco	Dados disponíveis para todos os participantes
Viés na medição de aferição de desfecho	Baixo risco	Método para aferição de desfecho segundo guidelines internacionais e igualmente aplicáveis para ambos os grupos
Viés de seleção de resultado	Baixo risco	Todos os desfechos foram reportados previamente

Conclusão: baixo risco de viés. Tamanho da amostra não permite precisão, mas sustenta efeito protetor do mio-inositol.

Discussão

Com o conhecimento de que dentre os fatores de risco para o DMG está o índice de massa corporal acima do limite da normalidade e que de fato o risco dessa condição em gestantes com sobrepeso e obesidade, assim como em mulheres com obesidade mórbida, é 2, 4 e 8 vezes maior, respectivamente (CHU et al., 2007), é essencial que o profissional de saúde saiba orientar e consiga a aderência da gestante ao processo de prevenção primária do DMG. Com essa finalidade, as gestantes devem receber orientações nutricionais com o objetivo de atingir as metas glicêmicas, ganho de peso materno adequado e prevenir repercussões perinatais decorrentes dos níveis elevados de glicemia materna (FEBRASGO, 2019).

Além disso, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) ressalta que, na ausência de complicações médicas ou obstétricas ou contraindicações, a prática de exercícios físicos na gravidez é segura e desejável. As gestantes devem ser encorajadas a continuar ou a iniciar essa prática, optando por modalidades que ofereçam maior segurança e conforto para o período gestacional (ACOG COMMITTEE et al., 2020). Essas medidas levam ao aumento da sensibilidade à insulina, atuando na prevenção da base fisiopatológica do DMG que é a resistência à insulina (FEBRASGO, 2019).

Nesse contexto, o uso de mio-inositol surge como uma possibilidade complementar para a prevenção de DMG em conjunto com as medidas já consolidadas. Com base nos estudos identificados e em outras evidências sobre a eficácia do mio-inositol, é provável que a suplementação com mio-inositol apresente eficácia, ainda que sua magnitude não esteja claramente definida, dado o perfil de risco de viés, o tamanho das amostras e os critérios de seleção dos estudos.

Dentre os selecionados, apenas o de Esmailzadeh *et al.* (2022) foi cegado e relatou claramente um método para controle de confundidores pós-randomização. Nos demais, o desvio da intervenção proposta constitui o domínio em que o risco de viés esteve mais presente. Esse risco foi considerado alto em todos os três estudos, e os demais domínios foram avaliados como contendo baixo risco. Desta forma, apenas Esmailzadeh *et al.* (2022) apresenta um perfil com menor risco de viés, e, portanto, aponta a existência de um possível efeito clínico relevante. Contudo, dado o tamanho da amostra, não é possível afirmar com clareza sobre a magnitude do efeito.

Não obstante, os demais estudos também sugerem a presença de um efeito positivo do mio-inositol na prevenção de DMG com base nos desfechos primários. No entanto, há potenciais vieses que poderiam causar tanto a amplificação dos resultados - como o não cegamento - quanto a redução do efeito observado - como a não aderência ao regime de tratamento. Nesse horizonte, o tamanho do efeito não pode ser confiantemente estabelecido e a sua relevância clínica se torna incerta com base nas evidências atualmente disponíveis.

Adicionalmente, os estudos excluem segmentos importantes da população, incluindo pacientes hipertensas, tabagistas, etilistas, pacientes com história de DMG e pacientes em uso de corticosteróides. Alguns estudos elencaram etnia caucasiana como critério de inclusão e outros não especificaram ou apresentaram alta discrepância nas proporções étnicas. Assim, apesar da variedade nos critérios de inclusão entre os artigos e as características das amostras, a validade externa ainda é questionável. Ademais, não houve análise de subgrupos tendo em vista o tamanho amostral.

Nesse ínterim, é possível imaginar que mais estudos precisam ser realizados com características complementares aos publicados atualmente, o duplo-cegamento, abrangência dos critérios de inclusão, aumento no tamanho da amostra e a monitoração da aderência confeririam um melhor grau de evidência.

Podendo-se sugerir ainda teleconsultas para a avaliação de adesão, e a numeração de sachês para quantificação, conforme feito por Esmailzadeh *et al.* (2022). Considera-se que a avaliação adicional a medidas não farmacológicas, possivelmente através do

mesmo monitoramento de adesão, poderia oferecer informações cruciais sobre confundidores e sobre a combinação de diferentes medidas preventivas.

Alternativamente, um estudo pragmático, ao diluir a não aderência, poderia conceder uma ideia aproximada do efeito do mio-inositol em condições mais realistas, e, ao permitir maior amostra, poderia proporcionar uma boa precisão. Dessa forma, os desfechos primários e secundários poderiam ser aferidos com maior certeza, inclusive, permitindo a análise de subgrupos com base em diferentes perfis de risco e características populacionais.

Além dos estudos selecionados, estudos considerando populações amostrais mais amplas também apoiam o possível efeito do mio-inositol. Na revisão de Crawford *et al.* (2015), inclusa na base de dados da Cochrane, três outros ECRs são avaliados em adição ao de D'Anna *et al.* (2015), em uma população com critérios de inclusão mais amplos. Contudo, os estudos considerados foram classificados como contendo alto risco de viés e têm amostras similarmente pequenas, o que reforça as críticas da presente revisão com relação a estudos na área.

Conclusão

Com base nesta revisão sobre a suplementação do mio-inositol em gestantes com sobrepeso e obesidade, o seu uso aponta para uma possível utilidade na tentativa de redução da incidência de DMG na população de maior risco de resistência à insulina, como as com excesso de peso pré-gestacional. Todavia, devido ao risco de viés, ao baixo tamanho amostral e à exclusão de segmentos importantes da população, o tamanho do efeito clínico é debatível. Dessarte, são necessárias evidências mais robustas, com a condução de novos ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, fortalecendo a qualidade de evidência existente para indicar o seu uso na prática clínica.

Referências

ACOG COMMITTEE *et al.* Physical Activity and Exercise during Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion Summary, Number 804. *Obstet. Gynecol.*, v. 135, p. 991-993, 2020. Disponível em: <<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/>>

articles/2020/04/physical-activity-and-exercise-during-pregnancy-and-the-postpartum-period>. Acesso em: 02/08/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1767-0. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf>. Acesso em: 31/07/2023.

CARVALHEIRA, José BC; ZECCHIN, Henrique G.; SAAD, Mario JA. Vias de sinalização da insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, p. 419-425, 2002. Disponível em: <doi.org/10.1590/S0004-27302002000400013>. Acesso em: 01/08/2023.

CHU, Susan Y. et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes care, v. 30, n. 8, p. 2070-2076, 2007. Disponível em:<doi.org/10.2337/dc06-2559a>. Acesso em: 01/08/2023.

CORRADO, F. et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. Diabetic medicine, v. 28, n. 8, p. 972-975, 2011. Disponível em: <doi.org/10.1111/1/j.1464-5491.2011.03284.x>. Acesso em: 31/07/2023.

CRAWFORD, Tineke J. et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 12, 2015. Disponível em: <doi.org/10.1002/14651858.CD011507.pub2>. Acesso em: 04/08/2023.

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. Disponível em: <doi.org/10.1097/AOG.0000000000000958>. Acesso em: 02/08/2023.

ESMAEILZADEH, Sedighe et al. The Effect of Myo-inositol Supplementation on the Prevention of Gestational Diabetes in Overweight Pregnant Women: a Randomized, Double-blind, Controlled Trial. 2021. Disponível em: <researchsquare.com/article/rs-260476/v1>. Acesso em: 02/08/2023.

FEBRASGO et al. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. 2016. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/34278>>. Acesso em: 01/08/2023.

FEBRASGO et al. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Livro-Diabetes_tratamento---co_m-ISBN.pdf>. Acesso em: 02/08/2023.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, v. 58, n. 2, p. 453-459, 2009. Disponível em: <doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>. Acesso em: 31/07/2023.

HENNIGEN, Alexandre *et al.* TeleCondutas: Diabetes e Gestação. *TelessaúdeRS/UFRGS*, Porto Alegre, n. 24, 2019. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_diabetes_gestacao_1.3.pdf>. Acesso em: 31/07/2023.

HIGGINS, Julian PT *et al.* Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022. Disponível em: <training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 03/08/2023.

HOD, Moshe *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 131, p. S173-S211, 2015. Disponível em: <[doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3)>. Acesso em: 31/07/2023.

MANNING, B. D.; TOKER, A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, Boston, v. 169, n. 3, p. 381-405, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>>. Acesso em: 01/08/2023.

MASHAYEKH-AMIRI, Sepideh *et al.* Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2022. Disponível em: <doi.org/10.1186/s13098-022-00862-5>. Acesso em: 02/08/2023.

METZGER, Boyd E. *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: response to Weinert. *Diabetes care*, v. 33, n. 7, p. e98-e98, 2010. Disponível em: <doi.org/10.2337/dc09-1848>. Acesso em: 31/07/2023.

NEGRATO, Carlos Antonio *et al.* Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 2, p. 1-14, 2010. Disponível em: <doi.org/10.1186/1758-5996-2-27>. Acesso em: 31/07/2023.

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. Disponível em: <doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478>. Acesso em: 02/08/2023.

TRUJILLO, J. *et al.* Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, v. 105, n. 3, p. 322-326, 2014. Disponível em: <doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.001>. Acesso em: 31/07/2023.

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. Disponível em: <doi.org/10.1080/09637486.2020.1852191>. Acesso em: 02/08/2023.