

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

SOCORRO DA PIEDADE BERO DA SILVA

**O USO DOS INOSITÓIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: revisão integrativa**

Cuité - PB

2023

SOCORRO DA PIEDADE BERTO DA SILVA

**O USO DOS INOSITÓIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição clínica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa.

Coorientadora: Me. Maria Tereza Lucena Pereira

Cuité - PB

2023

S586u Silva, Socorro da Piedade Berto da.

O uso dos inositóis no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: revisão integrativa. / Socorro da Piedade Berto da Silva. - Cuité, 2023. 51 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa; Ma. Maria Tereza Lucena Pereira".

Referências.

1. Nutrição clínica. 2. Suplementos alimentares. 3. Síndrome de Stein-Leventhal. 4. Síndrome de ovários policísticos. 5. Endocrinopatia metabólica. 6. Câncer do endométrio. I. Barbosa, Mayara Queiroga Estrela Abrantes. II. Pereira, Maria Tereza Lucena. III. Título.

CDU 615.874.2(043)

SOCORRO DA PIEDADE BERTO DA SILVA

**O USO DOS INOSITÓIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em ___ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Me. Maria Tereza Lucena Pereira
Universidade Federal do Ceará
Co-orientadora

Prof. Dra. Camila Carolina de Menezes Santos Bertozzo
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Cuité - PB

2023

Ao meu Pai Nivaldo Berto da Silva (*in memoriam*).

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço Primeiramente a Deus por toda força durante todo a graduação, a Maria satíssima, que as palavras agora não me vêm para expressar o que ela significa na minha vida. Obrigada Jesus por nos dá tão boa mãe!

Agradeço aos meus pai Nivaldo Berto (*in memorian*), a minha mãe que sempre acreditou e faz de tudo o que tá ao seu alcance e o que não tá ela pede a Deus, durante todo tempo que estou em cuité tem uma foto minha nos pés de nossa senhora a quem ela mim consagra todos os dias, ao meu padrasto, a quem mim levava todo sábado para um cursinho em outra cidade para o Enem e continua ajudando até hoje. A minha vó Neta e meu vô Gilberto por sempre cuidar tão bem de mim. Ao meu irmão Matheus por todo amor e cuidado que tem por mim. A toda minha família que tenho muito orgulho, mas não poderia deixar de citar minha madrinha e tia que foi minha primeira professora e é uma mãe para mim.

Ao meu noivo Thiago que teve comigo desde o sonho com a faculdade e a quem mim ajudou nós dias de cansaço em cuité, te amo, muito!

A família Bagaceira por transformaras os dias na universidade leves, sempre falo que sem vocês tudo seria mais difícil cada um com suas particularidades mim ensinaram muito. Peço a Deus que cuide de cada um de vocês, nós novos caminhos que cada um vai seguir, sentirei muita saudade de vocês. A residência universitária, lá eu encontrei pessoas maravilhosas em especial as que passaram pelo quarto 6 durando o período que eu estive lá (Vanderlucia, Mariza, Edimária, Suênia, Edivânia, Fernada, celine e aos agregados Lucas, Ana Maria e Iorane). A Lília que foi um anjo que mim acolheu quando cheguei em cuité tão bem. As pessoas que fizeram parte do App de campina para o estágio, Ana Clara que esteve comigo nas noitadas cansadas pós dia de estágio para fazer o tcc e aos vizinhos (Jhennifer, macelo Eloisa, Jaqueline) que chamava para um lanchinho e conversa boa.

Agradeço a minha orientadora Mayara, uma professora que admiro desde o p2 quando tive a honra de participar de uma disciplina ministrada por ela. Essa admiração só cresceu depois de ser sua orientanda a senhora é um ser humano inclível. A coorientadora Tereza, que teve toda paciência e carinho para me ajudar em cada correção, sem dúvidas foi Deus que escolheu pessoas tão boas para está comigo nesse processo. Por fim, a Universidade Federal de Campina Grande, que tenho muito orgulho de estar mim formando por uma instituição com profissionais excelentes.

SILVA, S. P. B. **O uso dos inositóis no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: revisão integrativa.** 2023. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2023.

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia metabólica que afeta uma parcela considerável de mulheres em idade reprodutiva, apresentando risco para o desenvolvimento de outras complicações, entre elas, a resistência insulínica, diabetes mellitus, síndrome metabólica, e elevação do risco para o câncer de endométrio. O tratamento não farmacológico inclui modificações no estilo de vida, que inclui alimentação saudável e utilização de suplementos alimentares. O uso de inositóis tem sido um excelente aliado na terapêutica nutricional na SOP, especialmente na melhora da resistência insulínica. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo consolidar informações sobre evidências científicas do uso de inositóis no tratamento da Síndrome dos ovários policísticos. Foi realizada uma revisão integrativa, nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo, Science Direct e na Biblioteca Virtual em Saúde, com a utilização combinada dos descritores “*Polycystic Ovary Syndrome*” e “Inositol” no idioma unicamente inglês, selecionando artigo dos últimos 5 anos (2018 a 2022). Foram obtidos 3994 artigos, após realizar análise do título e resumo resultou em 17 artigos que foram analisados pelo texto completo. Ao final da aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, resultou em 14 artigos que foram incluídos nesta revisão, sendo 12 realizados em humanos e 2 em animais. Os estudos analisados demonstram que o uso dos inositóis apresenta benefícios favoráveis na melhora da resistência à insulina, comparado à metformina. A metformina, apesar de promover uma excelente melhora da resistência insulínica, reduz a capacidade antioxidante total. E o tratamento com inositol isolado ou associado com a metformina, mostrou um possível efeito antioxidante do inositol. O consumo de uma dieta rica em inositol ou a suplementação com inositol mostrou relevância na redução da resistência à insulina, promoveu melhora na relação LH/FSH e melhora no ciclo menstrual. Porém, os resultados são controversos a respeito da melhora da taxa de ovulação e gravidez. A respeito das proporções que melhor tratam os efeitos da SOP, os estudos analisados demonstraram que a proporção 40:1 de mioinositol (MI) e D-chiro-inositol (DCI) tem efeitos mais positivos. Quando utilizadas proporções mais elevadas de DCI em relação à MI, parece ser desfavorável na morfologia ovariana. Portanto, a utilização de inositol na terapêutica da

SOP pode ser uma estratégia interessante de ser utilizada tanto na dieta (a partir de fontes alimentares), bem como suplementação para o tratamento da SOP.

Palavras-chaves: Nutrição Clínica; Suplementos Alimentares; síndrome de Stein-Leventhal

ABSTRACT

Polycystic Polycystic ovary syndrome is a metabolic endocrinopathy that affects a considerable number of women of reproductive age. Presenting risk for the development of other complications including insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and increased risk for endometrial cancer. Non-pharmacological treatment includes changes in lifestyle, which include food, diet and use of food supplements. The use of inositols has been an excellent ally in nutritional therapy for PCOS, especially in improving insulin resistance. Therefore, the present work aims to consolidate information on scientific evidence of the use of inositols in the treatment of polycystic ovary syndrome. An integrative review was carried out in the Google Scholar databases, PubMed, Scielo, Science Direct and the Virtual Health Library (VHL), with the combined use of the descriptors “Polycystic Ovary Syndrome” and “Inositol” in English only, selecting articles from the last 5 years (2018 to 2022). After applying the filters in the databases, 3994 articles were obtained, after performing the title and abstract analysis, it resulted in 17 articles that were analyzed in full text. At the end of the application of all inclusion and exclusion criteria, it resulted in 14 articles that were included in this review, 12 performed in humans and 2 in animals. The analyzed studies demonstrate that the use of inositols has favorable benefits in improving insulin resistance, compared to metformin. Metformin, despite promoting an excellent improvement in insulin resistance, reduces the total antioxidant capacity. And treatment with inositol alone or associated with metformin showed a possible antioxidant effect of inositol. The consumption of a diet rich in inositol or supplementation with isositol showed relevance in reducing insulin resistance, promoted improvement in the LH/FSH ratio and improvement in the menstrual cycle. However, the results are controversial regarding the improvement in ovulation and pregnancy rates. Regarding the proportions that best treat the effects of PCOS, the analyzed studies demonstrated that the 40:1 ratio of MI/INN has more positive effects. When using higher proportions of DCI in relation to MI, it seems to be unfavorable in the ovarian morphology. Therefore

Keywords: Clinical Nutrition; Food supplements; Stein-Leventhal Syndrome

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Formulações Resultado da pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas.....	25
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultados dos artigos incluídos na revisão	26
Quadro 2 – Resultados dos artigos com animais incluídos na revisão.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CES	Centro de Educação e Saúde
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
MI	Mioinositol
DCI	D-chiro-inositol
FSH	Hormônio folículo-estimulante
LH	Hormônio luteinizante
COQ10	Coenzima Q10
ATP	Adenosina trifosfato
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
SF-1	Fator esteroideogênico
APN	Adiponectina
RBP4	Proteína de ligação ao retinol-4
LCN2	lipocalina-2
TNFα	Fator de necrose tumoral α
IL6	Interleucina 6
TNFα	Fator de necrose tumoral α
6PP	Glicose-6-fosfato
FTO	
SHBG	Globulina de ligação ao hormônio sexual
AR	Receptor de andrógeno
HOMA	Medida que serve para avaliar a resistência à insulina

LISTA DE SÍMBOLOS

cm Centímetros

g Grama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	18
3.1.1 Diagnóstico	18
3.1.2 Mecanismos Envolvidos na Patogênese da SOP	19
3.1.3 Fatores Genéticos Relacionados a SOP	19
3.1.4 Tratamento não Farmacológico	20
3.1.5 Tratamento Farmacológico	21
3.2 INOSITÓIS	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 TIPO DE ESTUDO	24
4.2 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	24
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é classificada como uma endocrinopatia, na qual as mulheres acometidas podem apresentar a hiperandrogenemia, ciclos menstruais irregulares, infertilidade, *acantose nigricans*, alterações metabólicas que estimulam a elevação da relação dos hormônios luteinizante/hormônio folículo-estimulante (LH/FSH), resistência aos carboidratos e à insulina, obesidade e dislipidemia (GANIE; KALRA, 2011). De acordo com o Consenso de Rotterdam, o diagnóstico da SOP na fase adulta pode ser dado pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: oligo-ovulação ou anovulação, ovários policísticos diagnosticados, manifestações clínicas ou bioquímicas. Já para a realização do diagnóstico na adolescência, são utilizados parâmetros diferentes, entre eles: alterações menstruais, hiperandrogenismo e hirsutismo, podendo variar de leve a grave (ROSENFELD, 2015; VUGUIN, 2010).

Para o tratamento desta síndrome, devem ser consideradas as particularidades individuais, utilizando de estratégias farmacológicas ou não. Entre o tratamento farmacológico, os anticoncepcionais orais e a metformina são bastante difundidos (KAUL et al., 2019; WEI et al., 2012). No entanto, os anticoncepcionais podem induzir efeitos colaterais como aumento do peso, podendo acontecer até mesmo mudanças cardiometabólicas (SHERMIN; NOOR; JAHAN, 2019; PALOMBA et al., 2008). A metformina também está associada a efeitos não desejados, como redução da capacidade antioxidante total (Li et al., 2018)

O tratamento não farmacológico inclui alterações no estilo de vida e alimentação, além da utilização de suplementos dietéticos como a vitamina E, coenzima Q10 (CoQ10), vitamina D e uso de Inositolis, os quais vêm mostrando benefícios para a melhora dos distúrbios gerados pela SOP (BANSHOYA et al., 2020)

O inositol vem se mostrando um bom aliado para o tratamento da SOP (ROSEFF; MONTENEGRO, 2020). Ele é um hexahidroxíciclohexano, que é composto por 6 carbonos, apresenta uma hidroxila no carbono dos seus anéis, apresentando 9 formas estereoisoméricas. A fórmula mais popular é a do mioinositol e D-chiro-inositol (MONASTRA, 2017). Entre suas funções, o Mioinositol (MI) está relacionado à captação de glicose para célula e o D-chiro inositol (DCI) participa da síntese do glicogênio (NESTLER, 2015). Diante disso, este trabalho tem como pergunta condutora: quais as evidências científicas do uso de inositolis no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos? É de suma importância a reunião dessas informações

para auxiliar o nutricionista na sua conduta nutricional em pacientes com SOP e, assim, proporcionar uma melhor qualidade de vida para essas mulheres.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão bibliográfica integrativa, sobre evidências científicas do uso de inositóis no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

- ✓ Descrever os efeitos dos inositóis no tratamento da resistência à insulina;
- ✓ Buscar informações sobre dose/efeito do uso dos inositóis isolado ou associado à metformina;
- ✓ Pontuar os efeitos do tratamento dos inositóis em relação ao tratamento com anticoncepcionais;
- ✓ Descrever os efeitos dos inositóis no tratamento da infertilidade;
- ✓ Elencar informações sobre a proporção dos inositóis no tratamento da SOP.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada uma desordem endócrina, que chega a afetar de 5 a 20% das mulheres em idade reprodutiva (LAVEN, 2019). Ela foi relatada de forma mais robusta pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal, e reproduz uma combinação clínica de sintomas como: anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos (BURT SOLORZANO; MCCARTNEY, 2021).

Além desses sintomas ela é considerada de alto risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, resistência à insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólica, e atualmente vem apresentando uma elevação do risco para o câncer de endométrio (COMBS; HILL; DECHERNEY, 2021; MUKHERJEE, 2018).

3.1.1 Diagnóstico

De acordo com os critérios de Rotterdam de 2003, para o diagnóstico da SOP, é necessário que a paciente inclua pelo menos duas das seguintes condições:

1. Modificações no ciclo menstrual: essa modificação pode acontecer no período de um ano ou em 9 ciclos menstruais;
2. Ovários policísticos por meio de ultrassonografia: Deve constar, pelo menos, 12 folículos antrais que podem variar de 2 a 9 mm, e o volume ovariano de, pelo menos, um dos ovários, deve estar $\geq 10 \text{ cm}^3$;
3. Hiperandrogenismo clínico: A paciente pode ter um ou mais dos sinais e sintomas (alopecia causada por andrógenos, hirsutismo, acne). O hiperandrogenismo comprovado de forma laboratorial, com aumento de pelo menos um dos seguintes andrógenos: testosterona total, sulfato de desidroepiandrosterona sérica, androstenediona. Os sinais e o hiperandrogenismo podem vir de forma isolada ou podem apresentar-se de forma conjunta.

3.1.2 Mecanismos envolvidos na patogênese da SOP

A elevação de andrógenos na SOP causa uma maior estimulação das mitocôndrias que, por sua vez, provocam um excesso de ATP. Esse excedente de moléculas de ATP vai realizar uma atuação nas células α pancreáticas e células β pancreáticas, que provocará hiperinsulinemia e resistência à insulina através da inibição da via de sinalização AMPK em tecidos sensíveis à insulina (YI et al., 2020; YIN et al., 2021). Por sua vez, a insulina e o fator de crescimento de insulina, provocam a sinalização com a células da teca, proporcionando sua hipertrofia e superprodução de andrógenos (WU et al., 2014). Ademais, acontece a ativação o (CYP17A1) e o fator esteroidogênico (SF-1) que contribui para a esteroidogênese adrenal e ovariana (BEDNARSKA; SIEJKA, 2017).

A elevação na quantidade de andrógenos está diretamente relacionada com o não desenvolvimento do folículo antral e anovulação (WANG et al., 2018). Ademais, o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia afetam a hipófise e provocam uma piora da liberação dos hormônios masculinos (VAN LECKWYCK et al., 2016).

Ademais o tecido adiposo com sua capacidade de órgão endócrino produz diversas citocinas, como: adiponectina (APN), proteína de ligação ao retinol-4 (RBP4), resistina, omentina, visfatina, lipocalina-2 (LCN2), quemerina, interleucina 6 (IL6), fator de necrose tumoral α (TNF α) e interleucina 1 β (IL1 β), que interferem desfavoravelmente na resistência à insulina e liberação hormonal (SILVESTRIS et al., 2018). A obesidade está entre os principais pontos de risco para infertilidade na SOP (CENA; CHIOVATO; NAPPI, 2020).

3.1.3 Fatores genéticos relacionados à SOP

A disposição genética está diretamente relacionada à SOP com vários genes ligados à sua etiologia. No entanto, por ser uma doença multifatorial e sofrer influências poligênicas, dificulta-se um relato completo da base genética relacionada à SOP (SHAABAN et al., 2021; WAWRZKIEWICZ-JAŁOWIECKA et al., 2020). O gene Calpain 10 (CAPN10), localizado no cromossomo 2q está sendo investigado em relação à SOP por apresentar relação com a resistência à insulina, o polimorfismo desse gene apresenta indícios de estar relacionado com a doença (DASGUPTA et al., 2012).

Ademais, a resistência à insulina pode ser proveniente de modificações nos receptores de insulina, os quais são da família das tirosinas quinases, sendo o gene responsável pela sua codificação o INSR (cromossomo 19p13.2) (MUTIB; HAMDAN; AL-SALIHI, 2014). O polimorfismo do INSR rs1799817 contribuiu para piora glicêmica e favoreceu a obesidade em mulheres com SOP (DAGHESTANI, 2020). Outro gene que pode estar relacionado à SOP é o gene associado à obesidade (FTO), o qual pode sofrer modificações em rs1421085, rs17817449 e rs8050136, que está inerligado com elevação de andrógenos e fenótipo obeso (SONG et al., 2014). Quando existem polimorfismos nos genes CYP11A, CYP17, CYP19 e CYP21 isso pode provocar mudanças na esteroidogênese e uma superprodução de hormônios androgênicos (CHAUDHARY et al., 2021).

O gene receptor de andrógeno (AR) encontra-se no cromossomo X em Xq11-12, e também está envolvido no desequilíbrio hormonal, quando apresenta um polimorfismo genético em exon 1, que é um local de poliglutamina (CAG) (8-35 repetições na maioria dos casos) (ASTAPOVA; MINOR; HAMMES, 2019). Quando esta região apresenta um comprimento menor, apresenta uma relação com uma maior sensibilidade androgênica, por esse motivo, o polimorfismo de repetição CAG no gene AR apresenta relação com a SOP, induzindo uma elevação das respostas aos hormônios masculinos, provocando distúrbios menstruais (POLAT et al., 2020).

Outro polimorfismo associado à SOP é o no gene da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) (cromossomo 17p12-p13). Já foi mostrado que uma repetição pentanucleotídica mais diminuída em (TAAAA) provoca uma modificação na transcrição gênica (LI et al., 2021). Essa modificação acarreta redução nos níveis circulantes de SHBG que provoca metabolismo lipídico alterado, obesidade, hiperinsulinêmica, hiperandrogenismo e inflamação crônica em mulheres com SOP (ZHU et al., 2019).

Outro gene que mostrou polimorfismo em mulheres com SOP foi o gene FSHR (follicle-stimulating hormone receptor). Essa mutação influencia negativamente a resposta do FSH ovariano, prejudicando a maturação do oócito que gera anovulação e, por consequência, infertilidade (ABUTORABI et al., 2021).

3.1.5 Tratamento farmacológico

Os anticoncepcionais orais são os medicamentos de primeira linha indicados para o tratamento de irregularidades menstruais e dos sintomas hiperandrogênicos (MARTIN et al., 2008). No entanto, pode não ser indicado para pacientes que apresentem comorbidades

metabólicas e propensão ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os malefícios dos anticoncepcionais podem ser superiores ou até mesmo intoleráveis caso essa mulher com SOP apresente obesidade severa, síndrome metabólica, diabetes descontrolada, hipertensão arterial ou hipertrigliceridemia (World Health Organization, 2015). Outro ponto que deve ser ressaltado é que o anticoncepcional não melhora a resistência à insulina, que é bastante presente na SOP, chegando até mesmo a agravar e proporcionar elevação de distúrbios inflamatórios e de coagulação (MANZOOR et al., 2019). No quesito irregularidades menstruais, característica da SOP, a metformina entra como tratamento de segunda linha, pois age realizando uma melhora na resistência à insulina que, por sua vez, pode contribuir para a melhora na secreção de androgênios pelos ovários e restaurar os ciclos menstruais normais (LI et al., 2011; TANG et al., 2012).

No hiperandrogenismo clínico é recomendada a utilização de antiandrogênicos que funcionam reduzindo os níveis de andrógeno. Eles diminuem o hirsutismo e outros sintomas que as mulheres com SOP apresentam pela elevação de andrógenos. Mesmo agindo de forma relativamente diferente, todos eles bloqueiam a ação da testosterona (BADAWY; ELNASHAR, 2011). A utilização de antiandrogênicos deve ser associada com métodos contraceptivos, em mulheres que tem vida sexual ativa para que seja evitada a feminização de um feto masculino, sendo contraindicado a utilização de antiandrogênicos em mulheres grávidas e que estejam querendo engravidar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Para o controle metabólico, a metformina é um anticoncepcional são prescrito pelos médicos. A metformina, quando não existir interferências é utilizada na dose mais elevada de (até 2,50 g/dia), por apresentar melhores resultados em relação a dose inferior de (1,5g/dia) (LEGRO, 2018; BRUNO et al., 2007; LORD; FLIGHT; NORMAN, 2003).

3.1.4 Tratamento não farmacológico

As intervenções não farmacológicas são de suma importância para o manejo da SOP. As alterações no estilo de vida que promovem uma melhora em parâmetros antropométricos são relevantes, pois estas vão influenciar o perfil metabólico e hormonal e favorecer a função ovariana (PANIDIS et al., 2013).

Alterações do padrão alimentar de forma qualitativa e quantitativa estão entre as mudanças com resultado favorável para a SOP (SZCZUKO et al., 2021). Uma dieta hipocalórica com baixa carga glicêmica e hiperprotéica, como também apenas uma dieta

hipocalórica, proporcionam melhora na resistência à insulina e no padrão hormonal, provocando redução da testosterona e aumento dos estrogênios (MEHRABANI et al., 2012).

A dieta cetogênica também pode ser uma aliada para o tratamento da SOP, sendo caracterizada por um elevado consumo de gorduras, ingestão moderada de proteínas e baixo consumo de carboidratos (40- 40g/dia). Esta dieta é capaz de melhorar o perfil hormonal (incluindo LH, FSH, SHBG) e o perfil antropométrico (CINCIONE et al., 2021, MAVROPOULOS et al., 2005).

Alguns nutracêuticos também podem auxiliar no tratamento da SOP. Zhang et al. (2021), verificaram que a suplementação de vitamina E melhorou os níveis de testosterona total e globulina ligada ao hormônio sexual SHBG, quando administrada por 8 semanas em dose de 400 U/dia. Nesta mesma revisão sistemática, foi visto que a utilização de CoQ10, melhorou o metabolismo da glicose.

A utilização de ômega 3 vem sendo estudada, mostrando que a sua utilização na SOP é importante por provocar uma melhora do estresse oxidativo e do perfil hormonal, diminuindo a testosterona total e aumentando a capacidade antioxidante (YUAN; WEN; JIA, 2021).

A microbiota intestinal também desenvolve papel importante na patogênese da SOP, portanto os probióticos podem estar entre as alternativas para o tratamento (SCARFÒ et al., 2022).

Além de fatores relacionados à alimentação, a prática de atividade física é importante para regular parâmetros metabólicos e hormonais (WOODWARD; KLONIZAKIS; BROOM, 2020). Estudo recente demonstrou a importância do treinamento intervalado de alta intensidade e treinamento aeróbico contínuo, que influenciaram positivamente no perfil antropométrico e na fertilidade. O mesmo estudo observou que, após 6 meses do protocolo de exercícios, as mulheres melhoraram a resistência à insulina, a função cardiometabólica e, ainda, algumas conseguiram engravidar (BENHAM et al., 2021).

3.2 INOSITÓIS

Os inositóis são polióis cíclicos ($C_6H_{12}O_6$), formado por uma família de 9 estereoisômeros, que participam de várias vias metabólicas e estão presentes em todos os seres vivos. O precursor do mioinositol (MI) é a glicose-6-fosfato (G6P), que passa por transformações metabólicas até chegar em inositol livre (WONG et al., 1987; LOEWUS et al., 1980). Pode-se obter o inositol livre também pela reciclagem do inositol -1-4-5 trifosfato

(BEVILACQUA, BIZZARRI, 2018). Uma epimerase dependente de NAD-NADH com estímulo de insulina transforma o Mio-inositol em D-chiro-inositol (DCI) (HEIMARK et al., 2014).

Os níveis e a proporção de MI/DCI nos órgãos e tecidos são regulados em processos metabólicos, sendo que cada órgão e tecido apresentam seu ponto de homeostase. Nos fluidos, a proporção de MI/DCI é de 100:1 e no plasma a sua proporção é de 40:1 (UNFER et al., 2014; FACCHINETTI et al., 2016). Os níveis de MI são altos em tecidos com maior consumo de glicose, como o cérebro e o coração (NESTLER; UNFER, 2015; UNFER et al., 2016), o que se dá pelo fato de o MI participar do processo de captação da glicose, estimulando a translocação do GLUT₄ para a membrana da célula, e inibe a adenilatociclagem para que seja diminuindo a liberação de gordura (IJUIN; TAKENAWA, 2012).

Já o DCI tem sua concentração mais elevada em tecidos que armazenam glicogênio como o fígado, o músculo e a sua concentração é reduzida em tecidos com alto consumo de glicose. Sua principal função é a síntese de glicogênio, promovendo estímulo para ativação da glicogênio sintase (UNFER, 2016).

Na alimentação, as frutas, milho, nozes e feijão são o grupo que apresenta a maior concentração de inositol. A ingestão de mioinositol em alimentos que são considerados populares pode variar de 225 a 1500 mg a cada 1800 calorias (CLEMENTS; DARNEL, 1980).

A absorção de inositol ocorre de forma ativa por meio de transportadores específicos que são SMIT1, SMIT2 e HMIT. Esses transportadores podem ser encontrados em diversos tecidos e órgãos como: cérebro, tecido adiposo, placenta, pâncreas, rins, coração, pulmão, músculo esquelético, fígado, intestino e ovócito. Outra forma de transporte que pode acontecer é o passivo em condições específicas (SCHNEIDER, 2015; AOUAMEUR et al., 2007). Pode existir uma absorção reduzida de MI, seja por uma competição com o DCI ou com outra molécula como a glicose. No intestino, o DCI tem sua absorção favorecida em relação ao MI, então é de suma importância uma administração em proporções adequadas de MI/DCI (AOUAMEUR et al., 2007). Quando administrado em pacientes com SOP, os inositois exercem efeito melhorando a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, reduzindo a resistência à insulina (CABRERA-CRUZ et al., 2020). A utilização de 2g de inositol de MI em mulheres com SOP duas vezes por dia por 6 meses levou à redução do hirsutíssimo e melhora nos níveis de andrógenos totais (Minozzi; Andrea; Unfer, 2008).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa para o levantamento de informações sobre o uso dos inositóis para o tratamento da SOP.

A revisão integrativa é considerada um método de pesquisa, que busca e agrupa diferentes métodos de pesquisa individual sobre um determinado assunto, proporcionando a apresentação do estado do conhecimento deste assunto e a identificação de lacunas para novos estudos (COOPER, 1984; POLIT; BECK, 2006).

4.2 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para realização da pesquisa, foi feita uma busca nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo, Science Direct e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com a utilização combinada dos descritores “*Polycystic Ovary Syndrome*” e “Inositol” no idioma unicamente inglês.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas publicações originais envolvendo seres humanos e animais, que atendessem ao objetivo do estudo em questão, publicadas nos últimos 5 anos, que corresponde aos anos de 2018 a 2022 e no idioma inglês.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas publicações que não atendessem ao objetivo de pesquisa, indexadas repetidamente, e que não foi possível o acesso do texto completo, sendo retirada também revisões sendo ela narrativa, integrativa e até mesmo as sistemáticas.

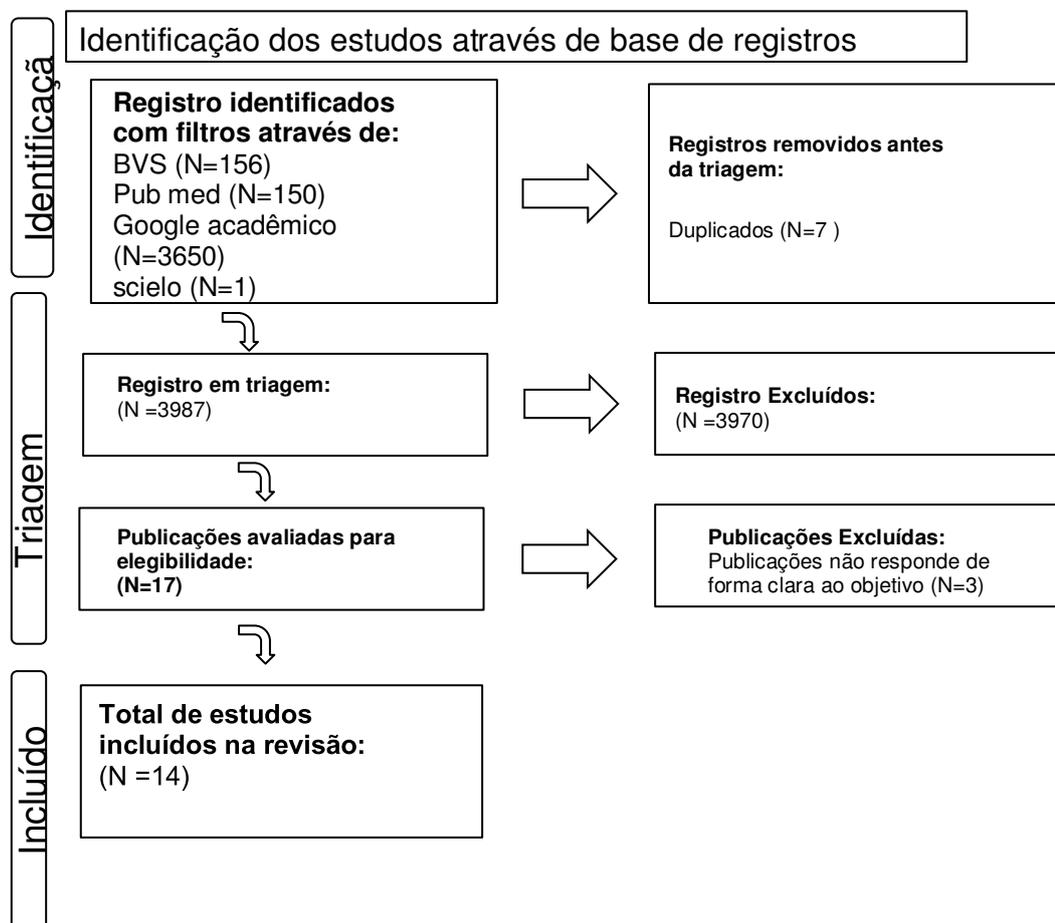
4.5 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com as Resoluções nº 466\12 e 510\16, “toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)”, no entanto, algumas classes de estudos tornam-se exceção a esta regra, como no caso de estudos de revisão. Nota-se que a revisão revisou toda a evidência existente sendo este o intuito da análise para desenvolvimento da pesquisa. Sendo assim, o presente estudo não necessitou de aprovação prévia do CEP, por se enquadrar nos tipos de estudo anteriormente mencionados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos filtros nas bases de dados, foram obtidos 3.994 artigos. Após a análise do título e resumo, foram excluídos 3.969, resultando em 17 publicações elegíveis para serem analisadas pelo texto completo. Com a realização da análise, foram excluídas 3 publicações, resultando em 14 artigos aptos para compor o trabalho. O esquema de busca e obtenção dos estudos podem ser visualizados através da Figura 1.

Figura 1 - Resultado da pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas.



Fonte: Autoria própria (2022)

O quadro a seguir traz os principais resultados de 12 artigos originais no idioma inglês, de modo que todos os estudos utilizaram o inositol em participantes do sexo feminino com idade variada e com diagnóstico de SOP.

Quadro 1 - Resultados dos artigos incluídos na revisão.

Características dos Estudos incluídos						
Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Perfil dos participantes	Grupo / Tratamento	Tempo	Principais Resultados
Janati <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado o duplo-cego	Comparar o efeito da metformina e inofólico sobre o nível sérico de Hcy e marcadores oxidativos em pacientes inférteis com SOP.	80 mulheres 22 – 38 anos	Grupo 1: Inofólico (inositol + ácido fólico 200 µg) - (n:40) Grupo 2 - Metformina (1000 mg duas vezes/dia) e ácido fólico (400 µg/dia) (n:40)	3 meses	Redução da capacidade antioxidante total no grupo tratado com metformina e ácido fólico. Elevação dos níveis de Homocisteína no grupo metformina e ácido fólico e não no grupo inofólico.
Mishra; Verma; Jadaun, 2022	Estudo prospectivo	Verificar os efeitos da berberina, metformina e mioinositol em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).	129 mulheres 15 - 40 anos	Grupo 1 (n:43) Mioinositol 1000 mg 2 vezes ao dia Grupo 2 (n:43) Cloridrato de berberina 500 mg duas vezes ao dia Grupo 3 (n:43) Cloridrato de metformina 500 mg duas vezes ao dia.	24 meses	O grupo tratado com mioinositol apresentou uma redução na insulina sérica em comparação com os outros grupos. Os três grupos apresentaram diminuição considerável no colesterol total, triglicerídeos séricos, LDL sérico e aumento no HDL, mas a berberina foi a que

						apresentou melhores resultados.
Bahadur <i>et al.</i> , 2021	Estudo prospectivo, controlado randomizado, não cego	Comparar os efeitos da metformina isolada versus terapia combinada de metformina com mioinositol (MI) mais Dchiro-inositol (DCI) em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).	72 Mulheres 18 - 45 anos	Grupo 1 (n:32) Metformina 500 mg + Mionositol 550 mg + D-chiro inositol 150 mg 2 vezes ao dia. Grupo 2 (n:32) Metformina 500 mg 2 vezes ao dia	6 meses	Efeito positivo em relação às complicações da SOP no grupo com combinação em relação a metformina isolada nos seguintes pontos: nas irregularidades menstruais, na acne, nos valores de hormônio Luteinizante (LH) e na relação hormônio luteinizante/hormônio folículo-estimulante (LH/FSH), nos lipídios séricos e na insulina pós- prandial.
Pourghasem <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico controlado randomizado o simples-cego	Comparar a eficácia entre o mio-inositol e a metformina em mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos (SOP) tratadas com letrozol.	150 mulheres receberam letrozol na dose de 7,5 mg por dia depois do terceiro dia de menstruação com duração de 5 dias 15 - 38 anos	Grupo 1(n:50) Inositol - 2 g + 200 µg de ácido fólico 2 vezes ao dia Grupo 2: (N:50), 200 µg de ácido fólico (como placebo); Grupo 3 (N:50) 1500 mg de metformina + 200 µg de ácido fólico diariamente	3 Meses	Função ovariana não apresentou mudança A incidência de gravidez foi maior no grupo mio-inositol combinado com ácido, mas de forma insignificante.
Pkhaladze <i>et al.</i> , 2021		Investigar os efeitos de diferentes terapias em adolescentes magras com SOP e avaliar se a administração de anticoncepcional pode ser evitada caso a	13-16 17-19 anos. 118 participantes	Grupo I: (21 pacientes de 13 a 16 anos e 19 pacientes de 17 a 19 anos) Anticoncepcional combinado com monofásico de baixa dose (drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,03 mg). Grupo II:(18 pacientes de 13-16 e 20 pacientes 17-19 anos) receberam Myo-Ins (2 g myo-Ins, 50 mg de α-lactalbumina, 200 mcg de ácido fólico, duas vezes ao dia.	3 meses	No grupo de 13-16 ouve um aumento de 1kg quando tratado com anticoncepcional, já no tratado com myo-Ins isolado ou combinado com anticoncepcional

		sua prescrição não seja realmente necessária.		Grupo III: (19 pacientes 13-16 e 21 pacientes 17-19) Combinação de drospirenona/etinilestradiol e mio-Ins.		<p>verificou uma redução de 1,25 e 1 kg respectivamente.</p> <p>O perfil metabólico apresentou redução da resistência à insulina no mio-Ins isolado ou combinado com anticoncepcional é uma tendência a elevação de índice HOMA no grupo anticoncepcional.</p> <p>2.No grupo de 17 a 19 anos o peso e IMC apresentaram a mesma tendência observada no de 13-16.o Myo-Ins quando administrado de forma isolada apresentou redução significativa na relação LH/FSH. Em relação ao perfil metabólico no grupo Myo-Ins apresentou melhorar significativa na resistência insulínica e no índice ROMA, o que não apresentou melhora nos outros grupos considerável nos outros analisados.</p>
Gharib (2022)	Ensaio clínico de controle randomizado	Avaliar o efeito de uma dieta rica em inositol na resistência à insulina de mulheres SOP.	45 anos 60 mulheres	Grupo 1 (n=15):Dieta rica em inositol (1600 a 2000 mg/dia - a cada 1800 kcal). Grupo 2(n=15) Metformina 500 mg três vezes ao dia.	3 meses.	A insulina sanguínea em jejum foi melhorada significativamente na suplementação com

				Grupo 3 (n = 15) Suplementação com cápsula de inositol (2 g por dia). Grupo 4 (n = 15) Dieta rica em inositol e suplemento de inositol e ácido fólico (400 µg por dia).		cápsula de inositol e dieta rica em inositol em relação ao grupo Controle que recebeu metformina 500 mg. 2. O índice de HOMA-IR foi controlado em todos os grupos que tinham dieta rica em inositol ou cápsula ou sua combinação em relação ao controle. 3. A hemoglobina glicada foi modificada para faixa de normalidade no grupo dieta fica em inositol e no Dieta mais capsula.
Khatoon <i>et al.</i> , 2022	Não informou	Determinar a eficácia do Myo-inositol na regulação do ciclo menstrual em mulheres com SOP.	50 Mulheres 18-45anos	Tratamento com Mio-inositol (2 g/dia) Dados pré e pós-teste	3 meses	1. Ao fim do tratamento com o Mio-inositol foi observada uma melhora na duração do ciclo menstrual e volume do fluxo do ciclo com uma normalização do volume ovariano.
Sene <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado o duplo-cego controlado por placebo	Avaliar o efeito da administração de mio-inositol na qualidade do oócito, taxa de fertilização e qualidade do embrião em pacientes com SOP durante os ciclos de tecnologia	50 mulheres 20 – 35 anos	Grupo 1 (n=25) Mio-inositol (4 g) combinados ácido fólico (400 mg) Grupo 2 (n=25) Ácido fólico (400 mg)	1 mês antes do ciclo de fertilização in vitro até o dia da coleta do óvulo.	1. A quantidade de oócitos em metáfase II, a taxa de fertilização e o número de embriões melhorou no grupo de tratamento com mioinositol.

		de reprodução assistida (ART).				
Vyas <i>et al.</i> , 2022		Avaliar a eficácia clínica e segurança da combinação mio-inositol e D-chiro-inositol (550/150 mg) no tratamento da SOP	12 - 45 anos 283 mulheres	Tratamento combinado de mio-inositol (550 mg) e D-chiro-inositol (150 mg) Dados pré e pós-teste (n: 283)	3 meses	<p>1. Houve uma melhora no hirsutismo e ao final do tratamento nenhum paciente apresentou hirsutismo grave.</p> <p>2. Melhora significativa na insulina sérica, glicose em jejum, pontuação HOMA-IR e perfil lipídico.</p> <p>3. Melhorou o perfil hormonal, sendo vista na relação LH/FSH resultando na menstruação e ovulação.</p>
Nordio, Basciani; Camajani, (2019)	Estudo Randomizado	Comparar diretamente, pela primeira vez, a eficácia de diferentes razões MI/DCI em pacientes com SOP, a fim de selecionar a melhor formulação terapêutica em humanos.	18-45 anos 7 grupos com 8 pacientes para cada formulação	(n: 8) para cada um grupo. Mio-inositol (MI) 2 g (MI total + DCI em diferentes frações (1:3,5; 2,5:1;5:1; 20:1; 40:1 e 80:1) duas vezes por dia (manhã e noite).	3 meses.	1.O estudo demonstra que o D-Chiro-Inositol tem benefícios em proporções específicas com o Mio-inositol. Todos os efeitos positivos foram mais expressivos quando utilizada a proporção 40:1, acompanhada de 20:1 e 80:1.
Mendoza <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o efeito de duas dosagens de D-chiro-inositol (DCI) em combinação com Myo-inositol	18 e 40 anos 60 Participantes	(n=30) Mio-inositol (550mg) e D-Chiro-Inositol (150mg) duas vezes ao dia (n=30) Mio-inositol (550mg) e D-Chiro-Inositol (13,8 mg).	12 semanas	O principal dado encontrado mostra que a proporção de Mio-inositol (550mg) e D-Chiro-Inositol (150mg)

Bevilacqua <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado	(MYO) em mulheres com SOP que foram submetidas a uma técnica de reprodução humana assistida. Analisar os efeitos de doses mais altas de DCIns, 5, 10 e 20 mg/dia, administradas a camundongos fêmeas adultas jovens por 21 dias, na histologia ovariana, nos níveis séricos de testosterona e na expressão da enzima aromatase ovariana.	30 dias 30 Camundongos	6 camundongos em cada grupo combinação de Mio-inositol e D-Chiro-Inositol para um total de 420 mg/kg em 2 ml de H2O/dia em uma das seguintes proporções respectivas: 5:1; 20:1; 40:1; 80:1 . Água Potável	10 dias,	utilizada provocou aumento na taxa de gravidez. A razão de D-Chiro-Inositol maiores a 20:1 demonstrou melhora nas características histológicas, enquanto a proporção 40:1 Apresentou diferença para recuperação morfológica da SOP.
---------------------------------	----------------------------	---	---------------------------	--	----------	--

Fonte: Autoria própria (2022)

O quadro a seguir traz os principais resultados de 2 artigos originais no idioma inglês, ambos os estudos utilizando o inositol em modelos animais, com tempo máximo de tratamento de 2 meses.

Tabela 2- Resultados dos artigos com animais incluídos na revisão.

Autor/ Ano	Objetivo	Perfil dos animais	Grupo / Tratamento	Tempo	Principais Resultados
Pericuesta <i>et al.</i> , 2020	Avaliar o efeito do D-chiro inositol na reprodução durante o desenvolvimento de diferentes fenótipos	120 Camundongos CD-1	GRUPO I: 60 Camundongos CD-1, receberam D-chiro inositol Aproximadamente 20 mg/kg por dia administrado na água. GRUPO II: Água sem adição	2 meses	1.o grupo que foi tratado com DCI diminuiu a quantidade de folículos que apresentavam características de cistos atresicos. teve uma melhora

	associados a SOP em dois modelos de camundongos idosas com SOP.				no desenvolvimento embrionário e na implantação.
Bevilacqua <i>et al.</i> , 2021	Verificar os efeitos de doses D-Chiro-Inositol, 5, 10 e 20 mg/dia, administradas a camundongos fêmeas adultas jovens por 21 dias.	25 camundongos fêmeas C57BL/6N	25 camundongos fêmeas C57BL/6N, 5 por dose . Doses mais altas de D-Chiro-Inositol ,(5, 10 e 20 mg/dia). letrozol (10µg/2 mL)	21 dias	1. A utilização 5 mg/dia de D-Chiro-Inositol que corresponde a 1200 mg/dia em humanos elevou a testosterona e diminuiu a quantidade de aromatase, provocando um modelo androgênico da SOP. 2. Doses de 10–20 mg/dia D-Chiro-Inositol que em humanos corresponde a 2400–4800 mg/dia Provocou lesões nos ovários que são comum em com ratas com menopausa.

Fonte: Autoria própria (2022)

Inositol e Resistência à insulina

A resistência à insulina provoca um aumento da produção de andrógenos pelas células da teca e a hiperglicemia diminui a produção de globulina ligada a hormônios sexuais (SHBG), que resulta no aumento de andrógenos na corrente sanguínea (MOGHETTI, 2016). Essa disfunção que provoca o hiperandrogenismo resulta em alterações entre oócito e suas células da granulosa, aumentando os folículos atresícos que provoca a ovulação (EINI et al., 2017).

Gharib (2022) avaliou o efeito de uma dieta rica em inositol (1600 a 2000 mg/dia a cada 1800 kcal), ou suplementação com cápsula de inositol (2 g por dia) e sua combinação de dieta rica em inositol, suplemento de inositol e ácido fólico (400 µg por dia), além de um grupo controle com metformina (500 mg três vezes ao dia). Como resultado, foi visto que a insulina sanguínea em jejum foi melhorada significativamente na suplementação com cápsula de inositol e dieta rica em inositol em relação ao grupo controle; o índice de HOMA-IR foi controlado em todos os grupos que tinham dieta rica em inositol ou cápsula ou sua combinação em relação ao controle; e que a hemoglobina glicada foi modificada para faixa de normalidade no grupo dieta rica em inositol e no dieta mais cápsula. Este resultado está de acordo com a metanálise realizada por Jethaliya et al. (2022), que viu que o mioinositol ajudou na insulina em jejum e glicose e no índice de HOMA-IR. Esses resultados são importantes para a utilização dos inositolis para o tratamento da resistência à insulina que acomete as mulheres com SOP.

Inositol e metformina

A metformina e o inositol são duas drogas que ajudam na sensibilização da insulina (TANG *et al.*, 2012). Esta revisão analisou estudos que compararam essas duas alternativas para o tratamento da SOP, estudando-as de forma ou combinadas ou isoladas. Entre os trabalhos incluídos no estudo está o de Janati *et al.* (2022), no qual foi analisado o inofólico (inositol + ácido fólico 200 µg) *versus* a metformina (1000 mg duas vezes/dia) e ácido fólico (400 µg/dia). Foi observada a redução da capacidade antioxidante total quando tratada com metformina. Em consonância com esse resultado, o estudo de Li et al. (2018) avaliou o estresse oxidativo em mulheres com SOP e verificou que a capacidade antioxidante total reduziu depois do uso da metformina.

A redução da capacidade antioxidante é um fator bastante negativo, uma vez que as pacientes com SOP apresentam uma tendência à elevação do estresse oxidativo (YEON et al., 2010). Outra observação do estudo de Janati *et al.* (2022) foi que os níveis de homocisteína aumentaram no grupo metformina e não no grupo inofólico. A homocisteína é um produto da

via do metabolismo da metionina, e essa elevação que foi vista com a administração de metformina é considerada um ponto negativo para pacientes com SOP, pois a elevação da homocisteína pode comprometer a qualidade do oócito e a fertilidade (CHRYSANT; CHRYSANT, 2018; HAGUE, 2003).

Mishra; Verma; Jadaun (2022) promoveram a suplementação do mioinositol (1000 mg) e metformina (500 mg) ambos duas vezes ao dia, e observaram que o tratamento com mioinositol isolado promoveu uma redução maior da insulina sérica em comparação com a metformina. Observaram também uma melhora no perfil lipídico, mas não foi visto diferença entre os dois grupos. A diminuição da insulina sérica é positiva para a SOP, uma vez que a hiperinsulinemia com resistência dos tecidos a mesma é comum na síndrome e afeta desfavoravelmente a função ovariana (WOJCIECHOWSKA et al., 2019). No entanto, Kutena et al. (2021) em sua revisão sistemática, não encontraram diferenças expressivas na melhora da resistência à insulina entre o tratamento com a metformina e com o mioinositol, apesar de confirmar que ambos trouxeram benefícios.

Bahadur *et al.* (2021), realizaram um estudo em que as mulheres receberam metformina (500 mg) duas vezes ao dia por via oral por 6 meses ou metformina (500 mg) duas vezes ao dia por via oral juntamente com MI (550 mg) e DCI (150 mg). Em seus resultados, verificaram que a administração de metformina combinada com o mioinositol apresentou efeitos mais relevantes: nas irregularidades menstruais, na acne, nos valores de hormônio Luteinizante (LH) e na relação hormônio luteinizante/hormônio folículo-estimulante (LH/FSH), nos lipídios séricos e na insulina pós-prandial. Esses resultados devem ser levados em consideração podendo ser uma alternativa para realizar o tratamento de metformina e inositol de forma combinada.

Já Pourghasem *et al.* (2021), verificaram que a associação de 1500 mg de metformina com 200 µg de ácido fólico, ou inositol (2 g) associado a 200 µg de ácido fólico, em mulheres inférteis com SOP não induziu melhora da função ovariana entre os grupos, mas que foi observado efeito positivo em ambos os grupos. Porém, a incidência de gravidez foi maior no grupo mioinositol combinado com ácido fólico que nos demais grupos. No trabalho de Chirania, Misra e Behera (2017), também foi visto que a taxa de gravidez foi maior no grupo tratado com mioinositol, corroborando os achados do trabalho de Pourghasem et al. (2021).

Dessa forma, a partir desses achados, o uso do mioinositol parece ter melhores efeitos do que a metformina no controle insulínico, modulação do ciclo menstrual, modulação no perfil lipídico e melhoram as chances de gravidez, sem proporcionar efeitos negativos na função ovariana e qualidade de ovócitos. Os resultados desta revisão sugerem que seja administrada a

metformina de forma combinada com inositol, para evitar os efeitos adversos da metformina isolada. Além disso, demonstra que o inositol pode ser uma melhor alternativa para o tratamento da resistência à insulina por proporcionar um melhor controle desse distúrbio, sem apresentar as desvantagens da metformina.

Inositol e anticoncepcional

Os anticoncepcionais estão entre a primeira linha de tratamento para SOP em mulheres que não estão querendo engravidar, ou até mesmo em casos que não existe necessidade de contracepção (LEGRO et al., 2013). Entre os estudos incluídos nos resultados desse trabalho o de Pkhaladze *et al.*, (2021), analisou o uso de anticoncepcional (combinado monofásico de baixa dose: drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,03 mg) ou mioinositol (2 g mioinositol, 50 mg de α -lactalbumina, 200 mcg de ácido fólico) e ainda essas duas citadas de forma simultânea em adolescentes em duas faixas etárias de 13-16 e 17-19 anos. Foi verificado que no grupo de 13-16 houve um aumento de 1kg quando tratado com anticoncepcional, já no tratado com mioinositol isolado ou combinado com o anticoncepcional verificou uma redução de 1,25 e 1 kg respectivamente, e essa mesma tendência foi vista no grupo de 17-19 anos. Esse dado é bastante relevante, já que estudos apontam que a perda de peso traz melhoras no perfil hormonal (FSH, LH e androgênios), parâmetros metabólicos (lipídico e glicemia), no hirsutismo e fertilidade (SKUBLENY et al., 2016).

Os anticoncepcionais estão na primeira linha para o tratamento da SOP em adolescentes (TRENT; GORDON, 2020). Mas, frente a elevação do peso que foi visto no estudo de Pkhaladze *et al.* (2021) e diante dos dados que mostram que a perda de peso é importante para melhorar algumas complicações que estão presentes na SOP, o uso dos anticoncepcionais pode não ser tão favorável assim para essa população. Mais sendo relevante ressaltar, que essa elevação por ser de apenas 1 kg, pode estar relacionada a outros fatores, sendo necessárias mais pesquisas com esse enfoque. Outro dado importante que apareceu no estudo de Pkhaladze *et al.* (2021) foi que nas duas faixas etárias 13-16 e 17-19 anos, quando foram tratadas com mioinositol, houve uma redução da resistência à insulina e uma tendência de elevação do índice de HOMA no grupo tratado com anticoncepcional de 13-16 anos. Esse dado é bastante importante, já que uma quantidade considerável de pacientes acometidas pela SOP desenvolve resistência à insulina, combinada com distúrbios endócrinos que, muitas vezes, levam ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (Kamenov; Gateva, 2020; Facchinetti et al., 2020).

E nesse caso, o uso do anticoncepcional pode piorar, aumentando ainda mais a resistência insulínica e, com o aumento de peso, considera-se um adicional negativo.

Entretanto, verificou-se que o inositol, além de proporcionar redução da resistência à insulina e redução do peso, provocou redução significativa na relação LH/FSH, o que não foi visto no grupo que administra o anticoncepcional isolado ou combinado com o mioinositol. A redução da relação LH/FSH é importante já que uma característica importante da SOP, visto que é uma maior secreção de LH que provoca modificação na relação LH/FSH. Vale salientar que, dos artigos analisados nesta revisão, apenas este fez o estudo comparativo com o mioinositol e o uso de anticoncepcionais, por isso, são necessários mais estudos para investigar tais efeitos negativos do mioinositol.

Inositol e fertilidade

Khatoon *et al.* (2022), utilizaram mioinositol 2 g/dia, por três meses, em mulheres com SOP e, ao fim do tratamento, foi observada uma melhora na duração do ciclo menstrual e volume do fluxo do ciclo, com uma normalização do volume ovariano. Genazzani *et al.* (2012) também constataram uma melhora no ciclo menstrual utilizando mioinositol por três meses, foram utilizados dados pré e pós clínicos para avaliar esses efeitos. A regularização do ciclo menstrual é um parâmetro bastante importante, já que na SOP é muito comum em mulheres em idade reprodutiva e leva a irregularidades menstruais em pelo menos 50% das pacientes (PILTONEN *et al.*, 2019; UNFER *et al.*, 2016). Já Pericuesta *et al.* (2020), analisaram a utilização de D-chiro inositol em camundongos, entre os resultados que pode-se destacar estão a diminuição da quantidade de folículos que apresentavam características de cistos atrésicos e uma melhora no desenvolvimento embrionário e na implantação. Com isso, eles afirmam que os seus achados apoiam a utilização do D-chiro inositol como suplemento nutricional para o envelhecimento reprodutivo saudável.

Outro estudo desta revisão foi o de Sene *et al.* (2019) que, em seu ensaio clínico, utilizou mioinositol (4g) combinado a ácido fólico (400 mg), e obteve uma melhor quantidade de oócitos em metáfase II, e uma melhora na taxa de fertilização e no número de embriões em mulheres com SOP durante os ciclos de Tecnologia de Reprodução Assistida. Esses resultados são diferentes dos encontrados por Mendoza *et al.* (2017), que não obtiveram melhoras na qualidade do oócito, embrião e taxa de gravidez em sua revisão sistemática sobre o uso dos inositóis e fertilidade.

Proporções entre os inositóis

De acordo com os estudos selecionados e analisados, observa-se que não existe uma recomendação de dose/proporção do mio-inositol para o tratamento da SOP, apresentando ou não efeitos a partir da dose e proporção de sua combinação.

Vyas *et al.*, (2022), avaliaram a combinação mioinositol e D-chiro-inositol (550/150 mg) no tratamento da SOP. Essa proporção apresentou resultados favoráveis, promovendo melhora nos seguintes parâmetros: hirsutismo, insulina sérica, glicose em jejum, índice de HOMA-IR, perfil lipídico e perfil hormonal na relação LH/FSH, resultando na menstruação e ovulação.

Outros estudos estão de acordo com esses resultados, como o de Benelliet *et al.* (2016), que quando avaliaram a utilização da combinação de mioinositol e D-chiro-inositol, perceberam uma redução da testosterona sérica. Nordio, Basciani e Camajani (2019), verificaram que as proporções 20:1; 40:1 e 80:1 de mioinositol (2 g) + D-Chiro-Inositol duas vezes por dia (manhã e noite) apresentaram efeitos positivos mais expressivos. Reforçam, ainda, que a elevação da dose de D-Chiro-Inositol não provoca resultados favoráveis para SOP, inclusive eles relatam que parece atrapalhar a função do mioinositol.

Bevilacqua *et al.* (2019), que utilizaram diferentes doses de mioinositol (MI) e D-Chiro-Inositol em diferentes proporções, observaram rápida recuperação da função ovariana e reprodutiva normal quando foi administrada MI/DCI na proporção de 40:1. O D-Chiro-Inositol apresenta benefícios a nível sistêmico para reduzir a elevação da glicemia, mas quando utilizado em altas doses tem efeitos prejudiciais a nível de ovários (RAVANOS *et al.* 2017).

Como vimos nos estudos anteriores, a melhor proporção foi de MI/DCI na proporção de 40:1. No entanto, Mendoza *et al.* (2019), apoiados em autores que relatam que a proporção 40:1 é muito baixa para alcançar níveis adequados de D-Chiro-Inositol, resolveram testar essa proporção com outra combinação: um grupo tratado com mioinositol (550mg) e D-Chiro-Inositol (150mg) duas vezes ao dia e o controle recebeu a proporção 40:1, que resultou em mioinositol (550mg) e D-Chiro-Inositol (13,8 mg). Nesse estudo, foi observado um aumento significativo na taxa de gravidez com 150 mg de DCI duas vezes ao dia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as informações obtidas dos estudos analisados nesta revisão foi possível observar que:

- O Inositol mostrou-se ser uma melhor alternativa para o tratamento da resistência à insulina por proporcionar um melhor controle desse distúrbio, sem apresentar as desvantagens da metformina. Uma vez que, apesar de apresentar um excelente efeito na melhora da resistência insulínica, a metformina apresentou redução na capacidade antioxidante total, enquanto o tratamento com inositol isolado ou quando combinado com a metformina, mostrou um possível efeito antioxidante do inositol;
- Sobre os efeitos do uso do mioinositol isolado ou associado ao anticoncepcional foi verificado que os estudos apontam que o anticoncepcional não trata a resistência insulínica, pelo contrário, piora. Além disso, está associado ao ganho de peso em adolescentes. A dieta rica em inositol ou a suplementação com isositol mostrou relevância na redução da resistência à insulina, promoveu melhora na relação LH/FSH e melhora no ciclo menstrual. Porém, os resultados são controversos a respeito da melhora da taxa de ovulação e gravidez.
- A respeito das proporções que melhor apresentam efeitos na SOP, a maioria dos estudos demonstraram que a proporção 40:1 de MI/DCI tem efeitos mais positivos nos sintomas da SOP. Uma maior elevação da dose de DCI pode resultar em efeitos desfavoráveis na morfologia ovariana.

Portanto, a utilização de inositol na terapêutica da SOP mostrou ser uma estratégia interessante de ser utilizada tanto na dieta (a partir de fontes alimentares), bem como na suplementação. O uso da forma isolada pode apresentar efeitos interessantes, quando associado a medicamentos como a metformina e anticoncepcionais apresentam efeitos, porém, demonstraram aspectos negativos no que se refere à sua eficácia no controle da resistência insulínica e aspectos sobre a fertilidade.

REFERÊNCIAS

- ABD-ALKHALIK GHARIB, M. Ameliorative Impact of High Inositol Diet on the Insulin Resistance and Metabolite Hormones among Women with Polycystic Ovary Syndrome. **journals**, v. 2022, n. 67, p. 419-454, 2022.
- ABUTORABI, E. S., et al. Investigation of the FSHR, CYP11, and INSR mutations and polymorphisms in Iranian infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Reports of Biochemistry & Molecular Biology**, v. 9, n. 4, p. 470, 2021.
- AKBARI SENE, A., et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 299, n. 6, p. 1701-1707, 2019.
- AOUAMEUR, R., et al. SMIT2 mediates all myo-inositol uptake in apical membranes of rat small intestine. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 293, n. 6, p. G1300-G1307, 2007.
- ASTAPOVA, O., MINOR, B. M., HAMMES, S. R. Physiological and pathological androgen actions in the ovary. **Endocrinology**, v. 160, n. 5, p. 1166-1174, 2019.
- AZZIZ, R., et al. Polycystic ovary syndrome. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-18, 2016.
- BAHADUR, A., et al. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myoinositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. **Cureus**, v. 13, n. 6, 2021.
- BANSHOYA, K., et al. Coenzyme Q10-polyethylene glycol monostearate nanoparticles: an injectable water-soluble formulation. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 86, 2020.
- BENELLI, E., et al. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.
- BENHAM, J. L., et al. Exercise training and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized controlled trial. **Clinical Endocrinology**, v. 95, n. 2, p. 332-343, 2021.

BEVILACQUA, A., et al. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 11, p. 5691, 2021.

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

BEVILACQUA, A., et al. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40: 1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 6, p. 9387-9398, 2019.

BOZDAG, G., et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human reproduction**, v. 31, n. 12, p. 2841-2855, 2016.

CABRERA-CRUZ, H., et al. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. **American journal of physiology-endocrinology and metabolism**, v. 318, n. 2, p. E237-E248, 2020.

CENA, H.; CHIOVATO, L.; NAPPI, R. E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 8, p. e2695-e2709, 2020.

CHAUDHARY, H., et al. The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. **Journal of ovarian research**, v. 14, p. 1-21, 2021.

CHIRANIA K, MISRA S, BEHERA S. Um ensaio clínico randomizado comparando mioinositol e metformina na SOP. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017.

CHRYSANT, S. G., CHRYSANT, G. S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. **Expert review of cardiovascular therapy**, v. 16, n. 8, p. 559-565, 2018.

CINCIONE, R. I., et al. Effects of mixed of a ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 23, p. 12490, 2021.

- CLEMENTS JR, R. S., DARNELL, B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. **The American journal of clinical nutrition**, v. 33, n. 9, p. 1954-1967, 1980.
- COMBS, J. C., HILL, M. J., & DECHERNEY, A. H. Polycystic ovarian syndrome genetics and epigenetics. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 64, n. 1, p. 20, 2021.
- CONWAY, G. S.; HONOUR, J. W.; JACOBS, H. S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. **Clinical endocrinology**, v. 30, n. 4, p. 459-470, 1989.
- COOPER, H.M. The Integrative research review. Beverly Hills: SAGE Publications, 1984.142p.
- DAGHESTANI, M. H. Rs1799817 in INSR associates with susceptibility to polycystic ovary syndrome. **Journal of medical biochemistry**, v. 39, n. 2, p. 149, 2020.
- DASGUPTA, S., et al. Association of CAPN10 SNPs and haplotypes with polycystic ovary syndrome among South Indian Women. **PLoS one**, v. 7, n. 2, p. e32192, 2012.
- EINI, F., et al. Intracytoplasmic oxidative stress reverses epigenetic modifications in polycystic ovary syndrome. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 29, n. 12, p. 2313-2323, 2017.
- FACCHINETTI, F., DANTE, G., NERI, I .The ratio of MI to DCI and its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences. **Frontiers in Gynecological Endocrinology: Volume 3: Ovarian Function and Reproduction-From Needs to Possibilities**, p. 103-109, 2016.
- FACCHINETTI, F., et al. Inositols in polycystic ovary syndrome: An overview on the advances. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 435-447, 2020.
- GANIE, M. A., & KALRA, S. Polycystic ovary syndrome—A metabolic malady, the mother of all lifestyle disorders in women—Can Indian health budget tackle it in future?. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 15, n. 4, p. 239, 2011.
- GANIE, M. A., et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. **The Indian journal of medical research**, v. 150, n. 4, p. 333, 2019.

GENAZZANI, A. D., et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 12, p. 969-973, 2012.

HAGUE, W. M. Homocysteine and pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 17, n. 3, p. 459-469, 2003.

HATOON, R., et al. Impact of Myo-Inositol on Ovary and Menstrual Cycle in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)—A Therapeutic Approach. **Pakistan Journal of Medicine and Dentistry**, v. 11, n. 3, p. 59-65, 2022.

HEIMARK, D., MCALLISTER, J., & LARNER, J. 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.

IJUIN, T.; TAKENAWA, T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 10, p. 6991-6999, 2012.

ISABELLA, R.; RAFFONE, E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol?. **Journal of Ovarian Research**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2012.

JANATI, S., et al. Changes of serum level of homocysteine and oxidative stress markers by metformin and inositol in infertile women with polycystic ovary syndrome: a double blind randomized clinical trial study. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 16, n. 2, p. 102, 2022.

KAMENOV Z, GATEVA A. Inositols in PCOS. *Molecules* 2020.

KAUL, A., et al. Updated therapeutic approach in the management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. **International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences**, p.37-42.2019.

KHATOON, R., et al. Impact of Myo-Inositol on Ovary and Menstrual Cycle in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)—A Therapeutic Approach. **Pakistan Journal of Medicine and Dentistry**, v. 11, n. 3, p. 59-65, 2022.

KUTENAEI, M. A., et al. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 25, n. 7, p. 3105-3115, 2021.

LAVEN, J. S. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS). **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 23, 2019.

LEE, H., et al. FTO gene variants are associated with PCOS susceptibility and hyperandrogenemia in young Korean women. **Diabetes & metabolism journal**, v. 38, n. 4, p. 302-310, 2014.

LEGRO, R. S. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, 2013.

LEGRO, R. S., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, 2013.

LI, D., et al. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β -synthase-mediated homocysteine metabolism. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 37, n. 2, p. 234-241, 2018.

LI, X. J., et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Clinical endocrinology**, v. 74, n. 3, p. 332-339, 2011.

LI, Y., et al. Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 42, n. 1, p. 227-236, 2021.

LIZNEVA, D., et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 106, n. 1, p. 6-15, 2016.

LOEWUS, M. W., et al. Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 255, n. 24, p. 11710-11712, 1980.

LORD, J. M.; FLIGHT, I. H. K.; NORMAN, R. J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 327, n. 7421, p. 951, 2003.

MANZOOR, S., et al. Oral contraceptive use increases risk of inflammatory and coagulatory disorders in women with Polycystic Ovarian Syndrome: an observational study. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2019.

MARTIN, K. A., et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1105-1120, 2008.

MAVROPOULOS, J. C., et al. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. **Nutrition & metabolism**, v. 2, n. 1, p. 1-5, 2005.

MEHRABANI, H. H., et al. Beneficial Effects of a High-Protein, Low-Glycemic-Load Hypocaloric Diet in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Intervention Study. *J. Am. Coll. Nutr.* 2012.

MENDOZA, N., et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. **Gynecological Endocrinology**, 2019.

MENDOZA, N., et al. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Reproductive biomedicine online**, v. 35, n. 5, p. 529-535, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome dos Ovários Policísticos. CONITEC – Relatório de Recomendação, 2019.

MINOZZI, M.; D'ANDREA, G.; UNFER, V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. **Reproductive biomedicine online**, v. 17, n. 4, p. 579-582, 2008.

MISHRA, N., VERMA, R., JADAUN, P. Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. **Cureus**, v. 14, n. 1, 2022.

MOGHETTI, P. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. **Current pharmaceutical design**, v. 22, n. 36, p. 5526-5534, 2016.

MONASTRA, G., et al. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40: 1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. **Gynecological Endocrinology**, v. 33, n. 1, p. 1-9, 2017.

MUKHERJEE, S. Pathomechanisms of Polycystic Ovary Syndrome Multidimensional Approaches. *Front. Biosci.* 2018.

MUTIB, M. T., HAMDAN, F. B., & AL-SALIHI, A. R. INSR gene variation is associated with decreased insulin sensitivity in Iraqi women with PCOs. **Iranian journal of reproductive medicine**, v. 12, n. 7, p. 499, 2014.

NESTLER, J. E.; UNFER, Vittorio. Reflections on inositol (s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecological Endocrinology*, v. 31, n. 7, p. 501-505, 2015.

NESTLER, J.; UNFER, V. Reflexões sobre inositol(s) para terapia de SOP: etapas em direção ao sucesso. *Gynecol. Endocrinol*, 2015.

NORDIO, M.; BASCIANI, S.; CAMAJANI, E. The 40: 1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 23, n. 12, p. 5512-21, 2019.

PALOMBA, S., et al. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. **Endocrine reviews**, v. 30, n. 1, p. 1-50, 2009.

PANIDIS, D., et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. **Endocrine**, v. 44, p. 583-590, 2013.

PERICUESTA, E., et al. D-Chiro-Inositol Treatment Affects Oocyte and Embryo Quality and Improves Glucose Intolerance in Both Aged Mice and Mouse Models of Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 22;21(17):6049. doi: 10.3390/ijms21176049. PMID: 32842637; PMCID: PMC7504697.

PILTONEN, T. T., et al. Awareness of polycystic ovary syndrome among obstetrician-gynecologists and endocrinologists in Northern Europe. **PLoS One**, v. 14, n. 12, p. e0226074, 2019.

PKHALADZE, L., BARBAKADZE, L., KVASHILAVA, N. Myo-inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.

PKHALADZE, L., et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 23, p. 7476-7485, 2021.

PKHALADZE, L.; BARBAKADZE, LUDMILA.; KVASHILAVA, N. Myo-inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.

- POLAT, S., et al. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism in androgen excess disorder and idiopathic hirsutism. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, p. 1271-1281, 2020.
- POLIT DF, BECK CT. Using research in evidence-based nursing practice. In: Polit DF, Beck CT, editors. *Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; p.457-94, 2006.
- POURGHASEM, S., et al. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 299, n. 4, p. 1193-1199, 2019.
- RAVANOS, K., et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 21, n. 23, p. 5491-5498, 2017.
- ROSEFF, S.; MONTENEGRO, M. J. *Endocrino*, 2020.
- ROSENFELD, R. L. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. **Pediatrics**, v. 136, n. 6, p. 1154-1165, 2015.
- SCARFÒ, G., et al. Metabolic and Molecular Mechanisms of Diet and Physical Exercise in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome. **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1305, 2022.
- SHAABAN, Z., et al. Pathophysiologic mechanisms of insulin secretion and signaling-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. **Genetics research**, v. 2021, 2021.
- SHERMIN, S., NOOR, A., JAHAN, S. Polycystic ovary syndrome: a brief review with recent updates. **Delta Medical College Journal**, v. 7, n. 2, p. 84-99, 2019.
- SILVESTRIS, E., et al. Obesity as Disruptor of the Female Fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*, 2018.
- SIMIC, D., et al. Potential role of d-chiro-inositol in reducing oxidative stress in the blood of nonobese women with polycystic ovary syndrome. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 100, n. 7, p. 629-636, 2022.
- SKUBLENY, D., et al. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Obesity surgery**, v. 26, p. 169-176, 2016.
- SOLORZANO, C. M. B., MCCARTNEY, C. R. Polycystic ovary syndrome: ontogeny in adolescence. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 50, n. 1, p. 25-42, 2021.

- STEIN, I. F.; LEVENTHAL, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 29, n. 2, p. 181-191, 1935.
- SZCZUKO, M., et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. **Nutrients** 2021.
- TANG T., et al. Medicamentos sensibilizantes à insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-chiro-inositol) para mulheres com síndrome dos ovários policísticos, oligoamenorreia e subfertilidade. *Sistema de banco de dados Cochrane Rev* 2012.
- TANG, T., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2012.
- TRENT, M. GORDON, C. M. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescents. **Pediatrics**, v. 145, n. Supplement_2, p. S210-S218, 2020.
- UNFER, V., et al. Effects of inositol (s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.
- UNFER, V., et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. **Reproductive Sciences**, v. 21, n. 7, p. 854-858, 2014.
- UNFER, V., et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. **Reproductive Sciences**, v. 21, n. 7, p. 854-858, 2014.
- VAN LECKWYCK, M., et al. Decreasing insulin sensitivity in women induces alterations in LH pulsatility. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 8, p. 3240-3249, 2016.
- VERGALHÃO, R.W., et al. Caracterização da secreção inapropriada de gonadotrofina na síndrome dos ovários policísticos. *J. Clin. Investigaçã*o, 1976.
- VUGUIN, P. M. Interventional studies for polycystic ovarian syndrome in children and adolescents. **Pediatric health**, v. 4, n. 1, p. 59-73, 2010.
- VYAS, L., et al. Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol. **Bioinformation**, v. 18, n. 2, p. 103, 2022.
- WANG, X., et al. High level of C-type natriuretic peptide induced by hyperandrogen-mediated anovulation in polycystic ovary syndrome mice. **Clinical science**, v. 132, n. 7, p. 759-776, 2018.

WAWRZKIEWICZ-JAŁOWIECKA, A., et al. In Search of New Therapeutics—Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and

Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7054, 2020.

WEI, W., et al. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome.

European journal of endocrinology, v. 166, n. 1, p. 99-105, 2012.

WOJCIECHOWSKA, A., et al. Inositols' importance in the improvement of the endocrine–metabolic profile in PCOS. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 22, p.

5787, 2019.

WONG, Y. H. H. et al. Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements

show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain. **Journal of neurochemistry**, v. 48, n. 5, p. 1434-1442, 1987.

WOODWARD, A., KLONIZAKIS, M., BROOM, D. Exercise and polycystic ovary syndrome. **Physical Exercise for Human Health**, p. 123-136, 2020.

WU, S., et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. **Diabetes**, v. 63, n. 4, p. 1270-1282, 2014.

YEON LEE, J., et al. Role of oxidative stress in polycystic ovary syndrome. **Current women's health reviews**, v. 6, n. 2, p. 96-107, 2010.

YI, S., et al. Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 319, n. 1, p. E91-E101, 2020.

YIN, L., et al. Mitochondria in sex hormone-induced disorder of energy metabolism in males and females. **Frontiers in endocrinology**, p. 1720, 2021.

YUAN, J.; WEN, X.; JIA, M. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids on hormones, oxidative stress, and inflammatory parameters among polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Ann. Palliat. Med**, v. 10, p. 8991-9001, 2021.

ZHANG, J. Q.; XING, C.; HE, B. Short period-administration of myo-inositol and metformin on hormonal and glycolipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 26, n. 6, p. 1792-1802, 2022.

ZHANG, J., et al. The effectiveness of coenzyme Q10, vitamin E, inositols, and vitamin D in improving the endocrine and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 12, p. 1063-1071, 2021.

ZHU, J. l., et al. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. **Clinica chimica acta**, v. 499, p. 142-148, 2019.