

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**USO TERAPÊUTICO DE MIO-INOSITOL COMO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO**

CAROLINA FEKSA JONAS

Porto Alegre
2019

CAROLINA FEKSA JONAS

**USO TERAPÊUTICO DE MIO-INOSITOL COMO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para
obtenção de grau de bacharel em Nutrição à
Universidade federal do Rio grande do Sul.

Orientador: Prof^ª Regina Maria Vieira da
Costa Guaragna.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso "Uso terapêutico de mio inositol como tratamento em pacientes com síndrome dos ovários policísticos" elaborado por Carolina Feksa Jonas, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão examinadora:

Prof^ª Dr^ª Regina Guaragna
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof Dr Virgílio José Strasburg
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof^ª Dr^ª Rafaella Leonardi
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Feksa jonas, Carolina
USO TERAPEUTICO DE MIO INOSITOL NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICISTICOS /
Carolina Feksa jonas. -- 2019.
40 f.
Orientadora: Regina Guaragna.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2019.

1. Mio inositol. 2. Síndrome dos ovários
pólicísticos. I. Guaragna, Regina, orient. II.
Título.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial aos meus pais por terem me dado condições de lutar e alcançar meus objetivos.

A minha mãe que sempre me inspirou a ser melhor e que me ensinou que a educação é o maior bem que podemos ter. Me ensinou a fazer por merecer e ir atrás dos meus objetivos.

Ao meu pai, homem da minha vida e a definição perfeita de super homem. Agradeço todos os dias por me dar forças e acreditar em mim, mesmo quando nem eu acredito.

As minhas irmãs, por me ajudarem e serem meu porto seguro.

A meu amigo Lucas Zvolanek, por ter me dado forças quando precisei. Sem ele, este dia não seria possível.

À professora Regina Guaragna, minha orientadora, pelo apoio, dedicação e ensinamento.

À Universidade e seu corpo docente por proporcionarem essa inesquecível experiência e pela oportunidade de aprender em uma das melhores graduações do Brasil.

*“A minha filosofia é que não só você é responsável pela sua vida,
como também dar o seu melhor nesse momento o colocará numa
melhor posição para o próximo momento. ”*

Oprah Winfrey

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma patologia comum de perfil endócrina heterogênea caracterizada por um ciclo menstrual irregular, resistência insulínica periférica ou hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e ovários policísticos. A resistência à insulina afeta pelo menos metade das mulheres com SOP, sendo fator de risco para progressão de comorbidades, incluindo síndrome metabólica, hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose e diabetes. Estudos mostram que as mulheres com SOP podem apresentar melhoras com a suplementação de mio inositol na posologia de 4g (fracionado duas vezes ao dia ou não). O manejo das manifestações clínicas da SOP pode ser feito, então, com tratamento farmacológico e não farmacológico.

Objetivo: desenvolver um artigo de revisão de literatura para analisar o que é a síndrome dos ovários policísticos, os critérios de diagnóstico, a avaliação e o tratamento baseados em evidências, com intuito de investigar a ação terapêutica do Mio inositol.

Metodos: Pesquisa em banco de dados Pubmed, Scielo, livros de medicina e nutrição e diretrizes pesquisadas no período março de 2019 a novembro de 2019.

Resultados: Cerca de 57 artigos foram analisados investigando as melhores condutas terapêuticas para manejo da doença. Estudos a favor e contra em relação à utilização da monoterapia de mio inositol, sendo sempre necessária a personalização do tratamento.

Conclusão: Apoiamos o Roterdam em adultos com seus critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos (ciclos menstruais irregulares e hiperandrogenismo). Uma vez diagnosticado, a conduta terapêutica e de manejo dietético incluem características reprodutivas, metabólicas e comorbidades associadas. Educação e intervenção de estilo de vida para prevenção são fundamentais. Os sintomas podem ser tratados com manejo farmacológico denominado Mio inositol. É um sensibilizador de insulina recomendado combinado ou sozinho, dependendo do caso. A evidência total é de baixa qualidade, exigindo mais artigos para concluir os efeitos do Mio inositol.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos; hiperandrogenismo; tratamento na SOP; myo inositol; mio-inositol.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common pathology of heterogeneous endocrine profile characterized by an irregular menstrual cycle, peripheral insulin resistance or hyperinsulinemia, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. Insulin resistance affects at least half of women with PCOS and is a risk factor for progression of comorbidities, including metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, and diabetes. Studies show that women with PCOS may improve with myosin supplementation at a dosage of 4g (fractionated twice daily or not). Management of the clinical manifestations of PCOS can then be done with pharmacological and non-pharmacological treatment.

Objective: To develop a literature review article to analyze what polycystic ovary syndrome is, the criteria for diagnosis, the evaluation and the treatment based on evidence, in order to investigate the therapeutic action of Mio inositol.

Methods: Pubmed database search, Scielo, medical and nutrition books and guidelines searched from March 2019 to November 2019.

Results: About 57 articles were analyzed investigating the best therapeutic approaches for disease management. Studies for and against in relation to the use of mios inositol monotherapy, being always necessary the personalization of the treatment.

Conclusion: We support Rotterdam in adults with its diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (irregular menstrual cycles and hyperandrogenism). Once diagnosed, therapeutic management and dietary management include reproductive, metabolic characteristics and associated comorbidities. Education and lifestyle intervention for prevention are key. Symptoms can be treated with pharmacological management called Mio inositol. It is a recommended insulin sensitizer combined or alone, depending on the case. Total evidence is of poor quality, requiring more articles to complete the effects of Mio inositol.

Keywords: polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; PCOS treatment; myo inositol; myo-inositol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Resistência periférica à insulina e SOP	9
Figura 2 - Diagnóstico diferencial da SOPC	11
Figura 3 - Avaliação do hiperandrogenismo clínico	14
Figura 4 - Exercício físico, sensibilização à insulina e GLUT-4.....	19
Figura 5 - Fisiopatologia da SOP	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para SOP	10
Tabela 2 - Síndrome dos ovários policísticos.....	12

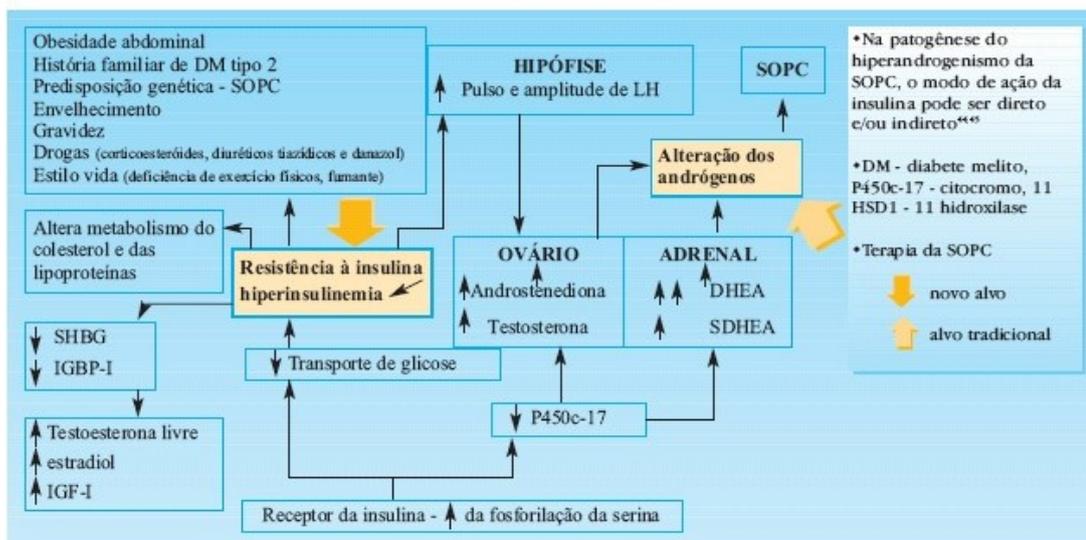
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	DIAGNÓSTICO	9
1.1.1	Avaliação clínica	13
1.1.2	Sintomas	13
1.1.3	Causas	14
1.1.4	Consequências metabólicas associadas à insulina	15
1.1.5	Exclusão de etiologias secundárias	15
1.2	TRATAMENTO	16
1.2.1	Tratamento farmacológico	17
1.2.2	Outros tratamentos	18
1.3	JUSTIFICATIVA	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo geral	22
2.2	Objetivo específico	22
3	METODOLOGIA	23
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO	28
	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico, também conhecida pela sigla SOP, é uma condição clínica comum de prevalência variável que afeta cerca de uma a cada 15 mulheres no mundo e é, muitas vezes, assintomática (PONTES e ALMEIDA, 2015). Um dos maiores centros reguladores do sistema fisiológico humano é o sistema endócrino. Esse sistema é coordenado pelo eixo hipotálamo-hipófise, em que a hipófise age diretamente sobre o ciclo menstrual. Sendo assim, a etiopatogenia dessa síndrome é caracterizada por uma desordem endócrina heterogênea que provoca alteração em mulheres em idade reprodutiva levando a anormalidades menstruais, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia. Podemos observar os efeitos da síndrome dos ovários policísticos na figura 1. É estudado que a hiperinsulinemia seja a alteração bioquímica e central da SOP (INTERNATIONAL PCOS NETWORK, 2018).

Figura 1 - Resistência periférica à insulina e SOP



Fontes: Kidson W37, Tsilchorozidou T49

1.1 DIAGNÓSTICO

Desde 1935, pesquisadores buscam diferentes maneiras de tentar descrever a síndrome, porém, mesmo com muitos estudos, não existe um consenso padrão ouro para diagnosticar a patologia. Há na literatura muitos protocolos que visam ilustrar diferentes critérios de diagnóstico para as manifestações clínicas e seus possíveis graus da condição (STEIN e LEYENTHAL, 1935).

Deve-se salientar que a síndrome engloba um amplo espectro de sinais e sintomas de disfunção ovariana diversos. Diversos fatores contribuem para dificuldades no diagnóstico da

síndrome dos ovários policísticos. Cada caso é um caso, e a principal alteração na fisiopatologia é desconhecida. Artigos sugerem causas genéticas e ambientais envolvidas, sendo comprovado que o histórico familiar de SOP é um fator de risco para SOP (SIRMANS e PATE, 2014). Além disso, devemos estar cientes de que os sintomas ou sinais variam ao longo do tempo, podendo se intensificar ou não (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2019). Devido à heterogeneidade fenotípica da SOP, quando um paciente é diagnosticado com SOP, uma breve descrição adicional dos critérios específicos da SOP que ela atende ajudaria a paciente e os profissionais de saúde envolvidos em seus cuidados a entender as consequências desse diagnóstico para a saúde, facilitando, assim, o mais adequado gerenciamento médico a longo prazo (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Segundo a Diretriz da federação brasileira das sociedades de ginecologia e obstetria sobre a SOP, o diagnóstico pode ser feito por um método de exclusão. No entanto, em 2004, o consenso de Rotterdam descreveu que a SOP pode ser diagnosticada excluindo outras possíveis causas de irregularidade e se baseia na presença de dois critérios clínicos ou bioquímicos de: níveis circulantes mais elevados de andrógenos, disfunção ovulatória e presença de cistos no exame de ultrassom (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

A definição de Rotterdam é a mais amplamente usada e atualmente é suportada por sociedades científicas e autoridades de saúde. Além disso, foi a mais abordada nos artigos científicos analisados. A definição propõe que a síndrome dos ovários policísticos possa ser diagnosticada em qualquer mulher apresentando pelo menos dois dos três pontos-chave: combinação de sinais e sintomas de excesso de androgênio, disfunção ovariana e cistos no ovário. Isto é, uma vez que a paciente apresentar características clínicas e/ou bioquímicas hiperandrogenismo, um ciclo menstrual irregular e morfologia ovariana pode ser classificado como SOP. Na tabela 1 e quadro 2, podemos ver as diferenças entre os critérios de diagnósticos utilizados na síndrome dos ovários policísticos, ano do protocolo e condição (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para SOP

PROTOCOLO	CRITERIO	CONDIÇÃO
NIH (1990)	Hiperandrogenismo clínico e ou laboratorial. Oligo-amenorréia. Critérios ultrassonográficos	HA e oligomenorreia obrigatória.
ROTTERDAM (2003)	Hiperandrogenismo clínico e ou laboratorial. Oligo-amenorréia. Critérios ultrassonográficos	Presença de pelo menos 2 ou 3 critérios, nenhum obrigatório.
AE-PCOS SOCIETY	Hiperandrogenismo clínico e ou laboratorial. Oligo-amenorréia. Critérios ultrassonográficos	Obrigatório HA associado a mais um dos critérios, nenhum obrigatório.

Figura 2 - Diagnóstico diferencial da SOPC

	e/ou hiperandrogenemia	ou amenorréia	Clinicas	Hormonais ou bioquímicas
HAC-NC (deficiência da 21 hidroxilase)	Sim	Freqüentemente ausente	História familiar de hirsutismo e/ou infertilidade	↑ nível basal da 17-OHP pela manhã ou após a estimulação
Síndrome de Cushing	Sim	Presente	Hipertensão, estrias	↑ cortisol na urina de 24 horas
Hiperprolactenemia ou prolactinona	Não ou moderado	Presente	Galactorréia	↑ prolactina no sangue
Hipotireoidismo primário	Não ou moderado	Pode estar presente	Fraqueza, distúrbios menstruais, xerodermia, alopecia, ↑ de peso e bócio	↑ hormônio estimulante da tireóide (TSH), ↓ tiroxina (T ₄) e o nível de prolactina pode estar alterado
Virilização da adrenal ou neoplasma ovariano	Sim	Presente	↑ clitóris, extremo hirsutismo, alopecia androgenética	↑ extremo dos níveis de andrógenos no sangue

Fonte: Ehrmann DA

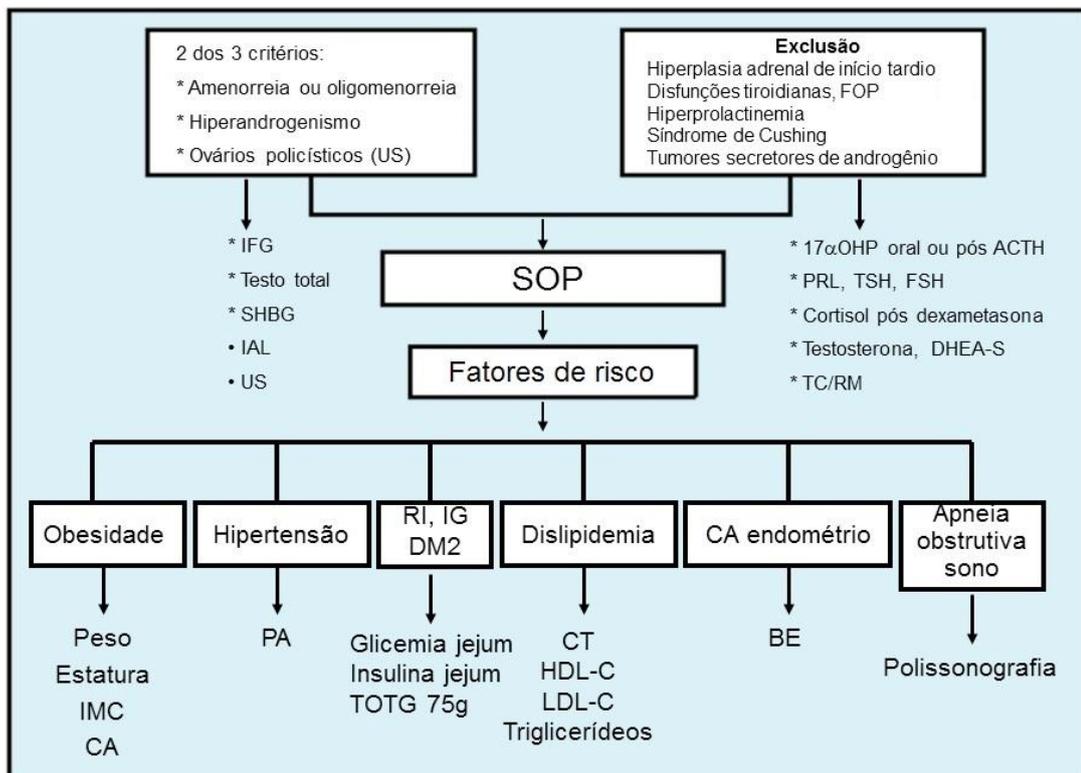
Cada critério individual usado para definir a SOP tem consequências clínicas por si só. Excesso de androgênio pode resultar em manifestações cutâneas, como hirsutismo, acne e alopecia; disfunção ovulatória e oligomenorreia crônica; pode resultar em infertilidade; hiperplasia e / ou carcinoma. É comum que quanto mais critérios atendidos pela paciente com SOP, mais severo é seu fenótipo particular (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

A heterogeneidade da etiologia à apresentação clínica e prognóstico a longo prazo é intrínseca a SOP. Evidências crescentes sugerem que pode ser um distúrbio multigênico complexo com fortes influências epigenéticas e ambientais, incluindo dieta e outras questões

de estilo de vida. O diagnóstico da SOP é simples, exigindo apenas a aplicação cuidadosa de uns poucos métodos de diagnóstico bem padronizados (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Após o diagnóstico do profissional de saúde, o tratamento deve ser indicado, conforme o quadro clínico da paciente considerando seu histórico e medicações de uso naquele período. É indicada uma equipe multidisciplinar para tratamento, uma vez que estamos lidando com uma endocrinopatia com desfechos diversos. Sendo um tratamento sintomático, deve ser sempre alertado; trata-se de uma enfermidade crônica. O fluxograma abaixo exemplifica desde os critérios de diagnóstico, fatores de exclusão até possíveis fatores de riscos e parâmetros para avaliar os mesmos (PONTES e ALMEIDA, 2015).

Tabela 2 - Síndrome dos ovários policísticos¹



¹ Tabela 2. Fluxograma para diagnóstico de SOP e para investigação de fatores de risco cardiovascular. 17 α OHP: 17 α -hidroxiprogesterona. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. BE: biópsia endometrial. CA: circunferência abdominal. CT: colesterol total. DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona. FSH: hormônio foliculo-estimulante. FOP: falência ovariana prematura. HDL-C: colesterol de alta densidade. IAL: índice androgênico livre. IG: intolerância à glicose. IFG: índice de Ferriman e Gallwey. IMC: índice de massa corpórea. LDL-C: colesterol de baixa densidade. PA: pressão arterial. PRL: prolactina. RI: resistência à insulina. RM: ressonância magnética. TC: tomografia computadorizada. TSH: hormônio estimulante da tireoide. TOTG 75g: teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas. US: ultrassonografia (Ehrman, 2005).

Fonte: Ehrman, 2005.

1.1.1 Avaliação clínica

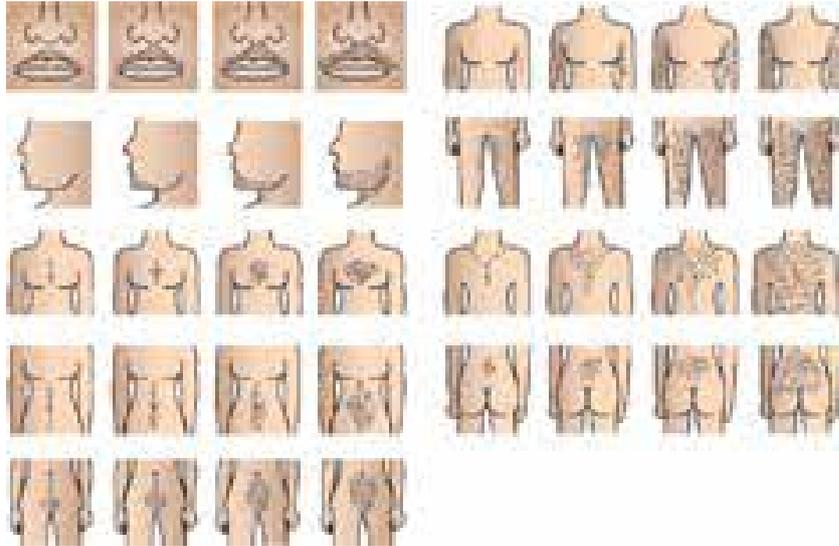
Dentro da avaliação do paciente, devemos analisar alguns aspectos importantes para investigar qualquer tipo de doença. A avaliação clínica consiste em um olhar total, avaliando seus exames bioquímicos de forma concomitante ao exame físico, exame de ultrassom ginecológico e uma anamnese completa devidamente estruturada (HARWOOD, VUGUIN e DIMARTINO-NARDI, 2007).

Quando tratamos do SOP, não é existente na literatura um padrão ouro de exames bioquímicos que confirmem a doença, porém os que normalmente apresentam alterações nos portadores dessa síndrome são: níveis hormonais de LH e FSH, resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatório, testosterona livre e testosterona total (BALLARGEON e CARPENTIER, 2007).

1.1.2 Sintomas

No que se trata do exame físico, é relevante observar sinais relacionados à parte estética como: alopecia, acne, hirsutismo, tendência de acúmulo de tecido adiposo na região abdominal (podendo ser facilmente detectado através da antropometria), dentre outros. Na figura 3, podemos observar sintomas de graus diferentes de hiperandrogenismo e virilização (produção de pelos em regiões masculinas, devido níveis elevados de hormônios andrógenos) (BENETTI-PINTO, 2018).

Figura 3 - Avaliação do hiperandrogenismo clínico



Fonte: Marcondes, 2006.

Para realizar a pesquisa desta endocrinopatia, são necessários também exames de ultrassom ginecológico (técnica de diagnóstico por imagem) que, nos dias atuais, tende a ser o principal elemento para confirmação. Os critérios do ultrassom ginecológico para a garantia da doença são de, pelo menos, um dos seguintes achados: 12 ou mais folículos medindo entre 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado ($>10 \text{ cm}^3$). Pode ocorrer que durante o exame se ache apenas um folículo. Nesse caso, a presença de um folículo ($> 10 \text{ mm}$) ou de corpo lúteo, o ultra-som deverá ser repetido no próximo ciclo para confirmação (INTERNATIONAL PCOS NETWORK, 2018).

A anamnese é o primeiro contato do profissional com o paciente e, por isso, deve ser bem estruturada com o objetivo de obter o maior número de informações. Um dos principais questionamentos que devem ser feitos às portadoras de SOP é referente ao seu ciclo menstrual, indagando a respeito de sua ovulação ou anovulação, que são critérios identificados nesses casos (MOURA, *et al.*, 2011).

1.1.3 Causas

A causa exata ainda não é totalmente esclarecida, porém estudos indicam uma natureza multigênica, em que uma variedade de genes predisponentes e protetores interagem com fatores ambientais para produzir a síndrome. São de extrema importância um reconhecimento e tratamentos precoces para reduzir o risco de complicações a curto e a longo prazo, já que é comprovado cientificamente que as mulheres com SOP possuem risco mais

elevado de desenvolver distúrbios metabólicos, como: ganho de peso, resistência insulínica, hipertensão e doenças cardiovasculares(BENETTI-PINTO, 2018).

1.1.4 Consequências metabólicas associadas à insulina

A insulina tem um papel patogênico comum na SOP e, por promover um distúrbio no metabolismo de carboidrato, demanda um manejo dietético nesse tipo de paciente. Pode ser exacerbada por coexistência de importantes mudanças corporais(NASSIF, *et al.*, 2017).

A resistência insulínica caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina associada dessas alterações hormonais presentes em algumas das pacientes, por isso, está diretamente relacionada com transtornos metabólicos. Visto isso, são pacientes que possuem uma tendência em apresentar um acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, síndrome metabólica, inflamação, disfunção estética, risco aumentado para doença cardiovascular, dentre outros. Distúrbios que geram grande preocupação, uma vez que não tratados com antecedência. Um diagnóstico precoce é importante pela possibilidade de se prevenir o desenvolvimento dessas doenças associadas à síndrome(NASSIF, *et al.*, 2017).

Fora isso, hiperinsulinemia e resistência à insulina são relacionados a um aumento de ácidos graxos livres devido ao aumento da síntese no fígado e ao aumento da mobilização do tecido adiposo. Registra-se que é observada uma anormalidade do perfil lipídico: níveis reduzidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade HDL e aumento dos níveis de triglicerídeos e lipoproteico de baixa densidade LDL. Mulheres com SOP apresentam maior risco de desenvolver intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) .O mecanismo pelo qual a resistência à insulina ou insulina dá origem a oligomenorréia e hiperandrogenemia, no entanto, não é claro(GOODMAN, *et al.*, 2015).

Embora não incluídos como critério de diagnóstico Rotterdam, a resistência à insulina e hiperinsulinemia são fatores etiológicos importantes associados com os sinais clínicos típicos e distúrbios hormonais da síndrome. De fato, a resistência à insulina, juntamente com a hiperinsulinemia, afetam aproximadamente 40-50% das pacientes com SOP, tanto eutróficas como obesas. No entanto, em mulheres obesas com SOP possuem prevalência maior(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

1.1.5 Exclusão de etiologias secundárias

As etiologias mais importantes a serem excluídas são os tumores secretores de andrógenos adrenais e ovarianos, felizmente raros, mas que ameaçam a vida. A suspeita de tal diagnóstico deve surgir quando sintomas e sinais de excesso de androgênio iniciam a qualquer momento (exceto no período peripuberal), em que são acompanhados por sinais de virilização e/ou progridem rapidamente, pois esses sinais são atípicos nas causas funcionais do excesso de androgênio, como SOP, hiperplasia congênita não clássica ou hirsutismo idiopático(BENETTI-PINTO, 2018).

A SOP está associada a uma ampla gama de doenças, como alterações hormonais e metabólicas, disfunção ovariana e irregularidade menstrual. Sendo assim, é necessário um diagnóstico completo que inclua suas manifestações clínicas e consequências. Essa abordagem auxilia não só as pacientes a alcançar expectativas realistas sobre seus distúrbios, como também ajuda os profissionais a gerenciarem a síndrome a longo prazo(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

1.2 TRATAMENTO

O tratamento depende das queixas e objetivos da paciente e do surgimento de comorbidades como resistência insulínica e obesidade(PONTES e ALMEIDA, 2015). Uma vez detectada a síndrome, os tratamentos mais utilizados para minimizar sintomas, quando existentes, são: tratamento farmacológico e não farmacológico. Um não exclui o outro, tendo efeito sinérgico quando são associados(INTERNATIONAL PCOS NETWORK, 2018).

Anticoncepcional, hormônios, medicamentos para controle de andrógenos circulantes e fármacos para tratamento dermatológico são algumas das opções existentes no mercado para retardar os sintomas(YARAK, *et al.*, 2005).

A SOP é o resultado da interação de uma anormalidade primária na síntese de androgênios (manifestando-se como excesso de androgênios) com outros fatores, como adiposidade abdominal, obesidade e resistência à insulina. O tratamento deve ser orientado pelos sintomas, a longo prazo e deve ser dinâmico e adaptado às mudanças de circunstâncias, necessidades e expectativas pessoais de cada paciente(PONTES e ALMEIDA, 2015).

Como o tratamento é orientado pelos sintomas, em casos leves alguns artigos mostram que não é regra a utilização de intervenções farmacológicas. As abordagens terapêuticas devem visar ao hiperandrogenismo, às consequências de disfunção ovariana e/ou distúrbios metabólicos associados(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Conclui-se que é um tratamento contínuo, de longa duração, e que deve sempre atender às necessidades atuais da paciente, com o intuito de prevenir uma síndrome descompensada.

1.2.1 Tratamento farmacológico

Dentro dos tratamentos farmacológicos aplicados nessas pacientes, podemos destacar a metformina, medicação antidiabética oral, o anticoncepcional, medicação contraceptiva composta, na maioria das vezes, por dois hormônios (estrogênio e progestina) e o mio inositol, suplemento sensibilizante à insulina (CONSTANTINO, MINOZZI e GUARALDI, 2009). No que diz respeito ao mio inositol, pode-se suplementar para essas pacientes este sensibilizante de insulina por sua potencial ação em prevenir o desenvolvimento de doenças associadas à síndrome. O mio inositol tem sido muito estudado nas últimas décadas por apresentar-se eficaz como opção terapêutica (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2019).

A terapia farmacológica pode ser feita para pacientes que não apresentam contraindicações, intolerâncias ou alergias aos mesmos. Pacientes que não têm histórico de resistência medicamentosa ou dificuldades de deglutição podem usufruir da suplementação como forma de tratamento (NESTLER, 2008).

Não existem evidências sólidas do uso da medicação como tratamento preventivo de sintomas iniciais ou cura da patologia. Dessa forma, a indicação de uso deve ter como objetivo melhora do quadro com objetivo de evitar complicações. O tratamento deve ser individualizado para as pacientes com SOP e pode ser indicado, combinado mudanças do estilo de vida (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004).

O principal medicamento encontrado na literatura é a metformina. Prescrito somente por médicos, na grande maioria ginecologistas, a metformina é um sensibilizante de insulina muito difamado na medicina como tratamento ou prevenção de diabetes do tipo 2. É um tratamento que possui, na grande maioria dos casos, efeitos colaterais que exige com que o profissional monitore a tolerância ao remédio pelo paciente. (DIAMANTI-KANDARAKIS e DUNALF, 2012) Sendo um medicamento seguro, eficaz, de uso crônico e de baixo custo, o que facilita a adesão, além disso é um medicamento encontrado no Sistema Único de Saúde (SUS). O benefício mais evidente da metformina é a melhora na resistência insulínica (reduz

de modo significativo a insulina em jejum) e sintomas de hiperandrogenismo (MACIEL, 2018).

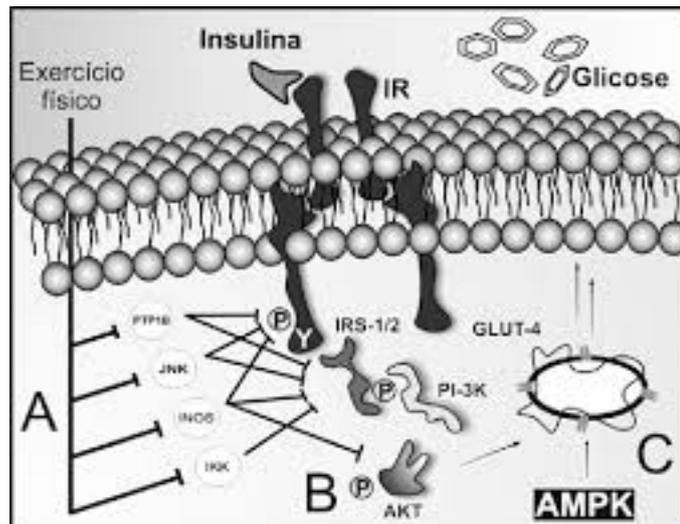
1.2.2 Outros tratamentos

Dentro dos não farmacológicos, destacam-se a dieta e o exercício físico. No que diz respeito ao plano alimentar, uma dieta baseada em um baixo índice glicêmico, bom aporte de fibras e uma qualidade de macronutrientes se faz necessária principalmente para auxiliar na modulação de insulina, principalmente por esses fatores terem impacto direto no perfil glicêmico da dieta.

Recomenda-se como forma de tratamento não farmacológico uma prática regular de exercício físico, com intuito de melhorar a sensibilidade à insulina por aumentar a captação muscular de glicose. O exercício físico é um poderoso modulador da insulina pelo seu efeito insulino independente e pelo impacto de modulação hormonal do mesmo. A atividade física pode ser recomendada, caso não haja contraindicações, podendo contribuir também na perda de tecido adiposo em pacientes com SOP.

Na Figura 4, está exemplificada a via de sinalização da insulina na captação de glicose. A insulina, quando se liga ao seu receptor de membrana, gera a autofosforilação da subunidade beta em resíduos de tirosina e promove uma cascata de sinalizações que convergem para as vesículas que possuem GLUT-4 (transportador de glicose 4), desencadeando o seu transporte para a membrana celular. Porém, o exercício aumenta a translocação das vesículas com GLUT-4, de forma independente da insulina, ou seja, por aumento dos níveis de AMP, Ca^{+2} e óxido nítrico (NO), que ativam a proteína quinase dependente de AMP (AMPK)(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2000).

Figura 4 - Exercício físico, sensibilização à insulina e GLUT-4²



Fonte: Pauli, Cintra, *et al.*, 2009

Graças a grande diversidade de fatores que evidenciam a síndrome, o planejamento da terapia deve também ser determinado pelo desejo de engravidar e possível infertilidade, uma vez que o distúrbio menstrual é apresentado como fator complicador nestes casos (CARVALHO, 2018).

Trabalhar a redução de tecido adiposo, quando necessária, é indispensável uma vez que exerce influência nas alterações metabólicas e é capaz de melhorar o padrão de anovulação (PUDER, *et al.*, 2005). Além disso, devido a obesidade ser relacionada a fatores genéticos, físicos, psíquicos, ambientais, familiares e comportamentais, sua manutenção é importante para benefício da paciente (SILVA-DE-SÁ, 2018).

Já existem artigos na literatura que defendem a redução do peso total em 5% a 7% com intuito de regularizar o ciclo menstrual, aprimorar a resposta aos indutores de ovulação e restaurar a fertilidade (GOODMAN, *et al.*, 2015). Desse modo, recomendações dietéticas são abordadas como estratégia inicial nas pacientes. Uma dieta com perfil glicídico baixo tem se mostrado benéfica quando se trata de pacientes com SOP, uma vez que o metabolismo de carboidrato (CHO) é prejudicado. Isto é, um plano alimentar com redução de alimentos com elevado índice glicêmico deve ser recomendado (PONTES e ALMEIDA, 2015).

² IR- receptor de insulina

IRS- substrato do receptor da insulina- 1/2

GLUT4- transportador de glicose 4

AKT=PKB- proteína quinase B (proteína quinase específica para serina/treonina

AMPK- proteína quinase dependente de AMP

PI-3K- fosfatidilinositol 3- quinase

Desde 1972, dietas de baixo teor de carboidrato são utilizadas como forma de tratamento, porém, até hoje, não se chegou a um consenso para definir o que é uma dieta “*Low Carb*”. Sendo assim, utiliza-se a porcentagem de ingestão de macronutrientes e a quantidade total ingerida diariamente para tal definição em relação ao teor de carboidrato: muito baixo teor de carboidrato (<10% de carboidratos) ou 20-50g/dia ;baixo teor de carboidrato (<26% de carboidratos) ou menos de 130 g / dia; moderado carboidrato (26-44%) e alto teor de carboidrato (45% ou mais)(BROUNS, 2018).

Na dieta “*Low Carb*”, supõe-se que a disponibilidade de carboidratos é reduzida de maneira significativa, estimulando o corpo a maximizar a queima de gordura para suprir as necessidades de energia, percebendo uma série de efeitos positivos, como perda de peso, melhora da sensibilidade à insulina, redução nos níveis circulantes de triglicérides, menos flutuações nos níveis de glicose no sangue e níveis mais baixos de glicemia de jejum. Tais mudanças também implicam indiretamente riscos reduzidos de doenças cardiovasculares(ADAM-PERROT, CLIFTON e BROUNS, 2006).

Esse método de dieta propicia uma baixa disponibilidade de insulina, hormônio que induz um estado anabólico de armazenamento de gordura, favorecendo a perda de peso rápida. Ao reduzir-se os carboidratos na dieta, há um aumento da ingestão de proteínas e gorduras, gerando a hipótese de que a dieta “*Low Carb*” produz a diminuição de peso mais rápida comparada a outras dietas. As gorduras e as proteínas aumentam a saciedade e geram menor hipoglicemias de rebote, reduzindo a fome e provocando um déficit calórico maior(OH e UPPALURI, 2019).

Esse plano terapêutico se torna benéfico para essas pacientes, uma vez que apresentam um distúrbio no metabolismo de carboidrato. A dietoterapia deve ser aplicada junto ao tratamento farmacológico com objetivo de minimizar sintomas e tratar distúrbios(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

1.3 JUSTIFICATIVA

Foi demonstrado que, em pacientes afetados pela SOP, o metabolismo do inositol é desregulado, destacando a conexão sutil entre resistência à insulina e deficiência de inositol em pacientes com SOP. A suplementação de mio-inositol (MI) demonstra também efeitos na frequência da ovulação, bem como na diminuição dos níveis de hormônios androgênicos(UNFER, *et al.*, 2016).

O MI é o isômero de inositol mais abundante dentro do ovário, e sua deficiência local de mio-inositol poderia ser responsável pela oligoovulação e baixa qualidade de ovócitos no distúrbio. Essa hipótese sustenta a importância da suplementação com mio- inositol com objetivo de restaurar a funcionalidade dos ovários. Isso está diretamente relacionado com o fato dele gerar maturação nas células germinativas femininas(CHIU, *et al.*, 2002).

Além disso, sua ação nos receptores de insulina gera uma melhora no quadro clínico por promover uma redução na concentração sérica de insulina e de andrógenos, sendo opção terapêutica não só para mulheres com síndrome do ovário policístico mas também diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Uma opção eficaz, segura e com estudos que comprovam sua relevância. (NORDIO e PROIETTI, 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é avaliar as informações e estudos científicos existentes na literatura atual a respeito da síndrome do ovário policístico e o uso do fármaco mio-inositol combinado com manejos dietéticos. Visando analisar seu mecanismo de ação e posologia.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar na literatura artigos científicos que apresentem a resposta terapêutica de mulheres com SOP, endocrinopatia de prevalência comum, ao tratar com do mio –inositol. Além disso, o objetivo é verificar sua eficácia como tratamento nos distúrbios metabólicos associados à síndrome dos ovários policísticos.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura, foram utilizadas bases de dados desde 1935 do PubMed, Scielo, livros, manuais e diretrizes de endocrinologia e ginecologia pesquisados no período de março de 2019 a novembro de 2019. As palavras-chaves utilizadas para nortear as pesquisas foram: ovário policístico, síndrome do ovário policístico, tratamento na SOP, mio inositol, mio-inositol, sensibilizadores de insulina e inositol. Este trabalho é composto por estudos nacionais e internacionais.

4 RESULTADOS

Foram reunidos artigos de diferentes origens com intuito de contemplar opiniões de linhas variadas sobre a eficiência terapêutica da suplementação de MI em mulheres com distúrbios metabólicos gerados pela SOP. Dentre quase 60 artigos, 15 foram selecionados de acordo com os objetivos que falam sobre o uso dessa estratégia como possibilidade de escolha. Junto a isso, mais sete artigos abordando sobre manejo dietético.

No artigo publicado em 2016, observa-se os efeitos do inositol. É uma revisão sistemática de 102 ensaios clínicos randomizados baseada em artigos desenvolvidos no período de janeiro de 1999 a maio de 2016. Devido à metodologia de inclusão e exclusão, resultou em 12 artigos para revisão. Em conclusão, a análise desses ensaios clínicos destaca os efeitos da suplementação com MI na melhoria de vários distúrbios hormonais e reprodutivos da SOP. A análise classifica a utilização do inositol como uma terapia segura e eficaz. A dose recomendada varia de 200 mg a 4g de MI por dia nos estudos analisados (UNFER, *et al.*, 2016).

Foi visto, em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados publicada em novembro de 2017, que o tratamento de mio-inositol gerou uma diminuição significativa da insulina em jejum em mulheres com SOP. Foi um total de 9 artigos selecionados que preenchessem todos os critérios. Conclui-se que a suplementação de MI tem efeitos benéficos no perfil metabólico. Não são observadas alterações nos hormônios androgênicos. A dose diária de suplementação de MI variou de 1,1 g a 4 g, e as durações do tratamento variaram de 12 a 24 semanas (UNFER, *et al.*, 2017).

Diferente das abordagens dos outros artigos analisados, em um artigo mais recente publicado em março de 2018, vemos que a terapia com MI em mulheres com SOP resulta em melhores taxas de fertilização e uma clara tendência a uma melhor qualidade embrionária não excluindo o fato de que é eficaz como sensibilizante de insulina. Neste artigo clínico e de revisão de literatura, os autores usam o MI em combinação com ácido fólico. Suplementação duas vezes ao dia de 2 gramas de inositol com 200mg de ácido fólico diariamente para todas as pacientes (REGIDOR, *et al.*, 2018).

Apoiando esse resultado, (RAFFONE, RIZZO e BENEDETTO, 2010) mostram efeitos positivos no quesito de fertilidade. No estudo, desenvolvido em 2010, foi analisado o uso de mio-inositol como agente sensibilizador de insulina e seu efeito positivo na fertilidade. O mio-inositol, na dose de 4g, foi relatado como um agente promissor na melhora da taxa de fertilidade nas mulheres com SOP.

Em concordância com o que visto anteriormente, foram encontrados quatro importantes artigos que sustentam resultados positivos na utilização de mio-inositol. Concordam com o sucesso da terapia via mio-inositol e prevenção de uma possível etiopatogenia descompensada e progressão de comorbidades. Eles mostram uma melhora significativa em níveis hormonais androgênicos, reduzindo, assim, a queda de cabelo, acne e produção de pelos. (GERLI, MIGNOSA e DI RENZO, 2003), (GERLI, *et al.*, 2007), (RAFFONE, RIZZO e BENEDETTO, 2010), (NESTLER e UNFER, 2015).

No artigo de (NORDIO e PROIETTI, 2012), publicado na Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas, uma terapia combinada. Nesta conduta, são utilizados: mio-inositol e d-chiro inositol. Pode-se ver que a terapia de um estereoisômero combinada com outra derivação bioquímica é capaz de restaurar parâmetros hormonais e metabólicos nas pacientes analisadas. O objetivo deste estudo foi investigar se mio inositol associado com d-chiro Inositol tem ação sinérgica em tratamento na SOP. Não só a eficácia na redução do risco de alterações metabólicas, como a melhoria das funções ovarianas foram verificadas e comparadas com a monoterapia. É um estudo controlado e randomizado com cerca de cinquenta mulheres. Os resultados mostraram que o mio-inositol isolado tem potencial de reduzir o quadro de alteração metabólica e clínica gerado pela síndrome. Todas mulheres após tratamento ovularam. O tratamento durou 24 semanas com a dosagem de 2g de mio-inositol em pó.

Na mesma linha, o artigo de (BENELLI, *et al.*, 2016) defendem a combinação dessas duas moléculas. Os resultados apresentaram uma melhora no perfil endócrino e ação positiva no tratamento da resistência à insulina de mulheres obesas com SOP, mostrando como uma terapia combinada pode ser opção de tratamento complementar de primeira linha em casos de anormalidades no ciclo menstrual e sinais clínicos de hiperandrogenismo. Reforça a necessidade de mais estudos com um número maior de pacientes e com maior significância estatística para confirmar.

Comumente, são vistos autores conduzindo seus tratamentos com d-chiro inositol isolado. Um exemplo disso é o artigo de (LARNER, BRAUTIGAN e THORNER, 2010), que analisa a utilização de d-chiro-Inositol isolado no manejo da síndrome dos ovários policísticos. Como vimos já no outro artigo, essa é uma forma molecular alternativa ao mio-inositol evidenciada como opção de tratamento em alguns artigos. Esse aponta efeitos benéficos no perfil insulinêmico.

Em discordância a todos artigos analisados, são encontrados também artigos com resultados contrários como o artigo de (SHOWELL, *et al.*, 2018). Esse estudo não conseguiu

concluir os efeitos no mio-inositol nos seus treze artigos analisados. Foi um estudo que procurou analisar os benefícios da suplementação de inositol nas mulheres que apresentavam SOP e problemas vinculados a fertilidade. Artigo incluiu cerca de 1472 mulheres subférteis com SOP que estavam recebendo mio-inositol como pré-tratamento para fertilização *in vitro* (11 ensaios), ou durante a indução de ovulação (dois ensaios). No total, foram 13 artigos analisados que não apresentaram dados suficientes para sustentar os benefícios para as mulheres que tomam MI em comparação com o tratamento padrão. Evidências de baixa qualidade.

Na mesma linha, (SHOWELL, *et al.*, 2018), também não concluiu a favor da terapia de inositol. Os resultados da metanálise demonstraram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre o inositol e o placebo no índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril, ovulação (nº ovulada), testosterona sérica (nmol / L), triglicérido (mmol / L), colesterol (mmol / L), glicose em jejum (mmol / L) ou insulina em jejum (uUI / L) (TANG, *et al.*, 2012).

Visando à melhor qualidade de vida, o manejo dietético e mudanças em aspectos nutricionais em mulheres com síndrome do ovário policístico têm papel fundamental no tratamento (GAMBINERI, *et al.*, 2002). Uma dieta com teor baixo de carboidratos tem potencial ação em reduzir a glicose pós-prandial e melhorar a sensibilidade à insulina. Estudo comprova benefícios metabólicos com dietas de baixa carga glicêmica (CG) e/ou baixo índice glicêmico (IG) (FOSTER, *et al.*, 2003).

Através de um estudo publicado em 2019, uma redução de peso resultaria em benefícios reprodutivos, redução de sintomas de hiperandrogenismo e regularização dos traços da síndrome metabólica (SANTOS, *et al.*, 2019).

Uma alteração na dieta da paciente seria a abordagem com melhores prognósticos, mais acessível e sem efeitos colaterais, de acordo com um artigo publicado em 2011 (MOURA, *et al.*, 2011).

Na mesma linha, o estudo: Os Efeitos de uma Dieta Low-Carb Sobre a Insulina Podem Aliviar a Síndrome Ovariana (tradução minha) de Kristina Fiore e Staff Writer, publicado dois anos depois (2013) afirma os benefícios potenciais de uma dieta com baixo teor de carboidrato para melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes com SOP (FIORE e WRITER, 2013).

O mesmo estudo apresenta também que mudanças no contexto de carboidratos na dieta melhoram distúrbios da SOP. Reduzir perfil glicêmico da dieta pode reduzir os níveis de insulina, melhorar significativamente a sensibilidade à insulina com resposta dinâmica das

células beta pancreáticas e, subsequentemente, de testosterona, o que poderia suavizar os sintomas da síndrome dos ovários policísticos

De fato, agrupando os estudos, resultaram, na grande maioria dos casos, em alguns desfechos positivos em comum. Podemos classificar como desfechos primário a mudança hormonal nos níveis de insulina.. A melhora nos sintomas clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo, uma das principais características de paciente com SOP, é considerada desfecho secundário dependendo do caso analisado.

5 DISCUSSÃO

A síndrome do ovário policístico é caracterizada por ser uma desordem hormonal complexa, associada à alteração morfológica ovariana e produção androgênica elevada, que afeta o público do sexo feminino na idade reprodutiva. É uma condição de prevalência comum podendo ser identificada em cerca de 6 a 8% de mulheres, dependendo da população estudada e do critério de diagnóstico utilizado. Afeta aquelas que se encontram na idade fértil definida no Brasil pela faixa etária de 10 a 49 anos. Com origem indefinida, evidências sugerem que sejam envolvidos fatores ambientais, genéticos, endócrinos e metabólicos (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2019).

Essa condição clínica tem por característica níveis de hormônios sexuais em desequilíbrio, gerando um ciclo menstrual irregular, normalmente com intervalo muito grande entre eles. Essa quebra da homeostase hormonal pode apresentar-se através de uma anovulação crônica (manifestação clínica através da amenorréia, isto é, ausência da menstruação) e oligo-ovulação (manifestação clínica através de atrasos na menstruação por causas oligomenorreicas gerando uma irregularidade no ciclo menstrual). Alguns autores consideram essa a manifestação mais marcante da síndrome (BENETTI-PINTO, 2018).

Essas alterações hiperandrogênicas se apresentam precocemente nos exames laboratoriais e no fenótipo, sendo que os sinais iniciam-se após a menarca. Caracterizada também por alterações reprodutivas, quando não tratada, pode evoluir para importantes alterações metabólicas que implicam um risco de desenvolverem obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, diabetes mellitus gestacional, complicações obstétricas, como partos prematuros ou abortos, doença hepática gordurosa não-alcoólica, distúrbios de humor, entre outros quando comparado à população geral (BENETTI-PINTO, 2018).

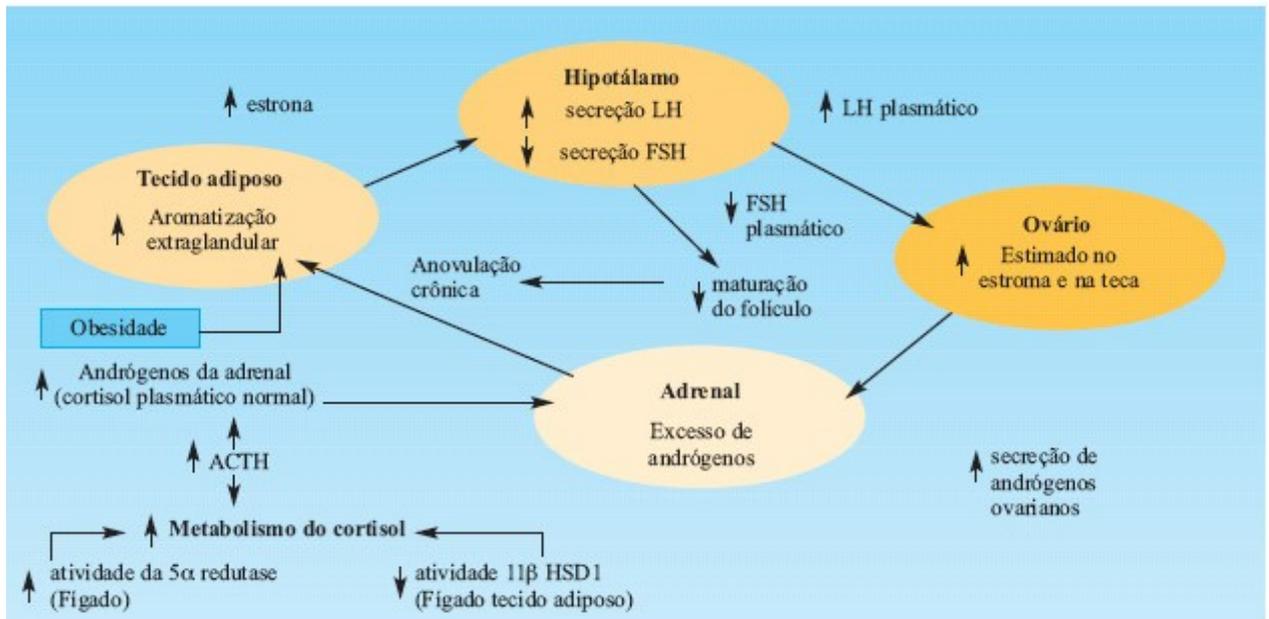
De fato, nos estudos observados, a dificuldade de engravidar é algo comum e a infertilidade afeta quase metade das mulheres que possuem essa desordem endócrina. A causa mais frequente apresenta-se quando elas possuem anovulação crônica. Já existem dados que correlacionam casos de mulheres inférteis que buscam tratamento em consultórios médicos com a presença da síndrome. Além disso, o aborto espontâneo apresenta incidência alta nos índices analisados (SIRMANS e PATE, 2014).

Na grande maioria dos casos, são identificados, através de exames bioquímicos, níveis altos do hormônio luteinizante, também chamado de LH, e níveis baixos do hormônio folículo estimulante (FSH). Ambos hormônios são produzidos pela hipófise, glândula endócrina

responsável por secretar hormônios que controlam o funcionamento de outras glândulas, sendo grande parte de suas funções reguladas pelo hipotálamo. Tendo esses fatores em vista, pode-se classificar essa síndrome como neuro-endócrina (SILVA, PARDINI e KATER, 2006).

Na figura 4, podemos observar a participação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos e a heterogeneidade da SOP.

Figura 5 - Fisiopatologia da SOP³



Fontes: American Association of Clinical Endocrinologists, Rosenfield RL., The Rotterdam ESHRE/ASRM

Conclui-se que esses hormônios encontram-se alterados devido a um desequilíbrio no padrão de secreção de gonadotrofinas (glicoproteína hormonal) apresentando uma hiper ou baixa secreção considerada fora do limite dos padrões de normalidade. É, então, esperada a descoberta de níveis elevados de andrógenos circulantes (hiperandrogenemia), uma vez que a secreção do LH está aumentada e FSH diminuída pelo hipotálamo. Manifestações clínicas do excesso androgênico (hiperandrogenismo, caracterizado por hirsutismo, acne e alopecia) são características da doença (ROSA-E-SILVA, 2018).

A terapia do inositol trabalha nessas alterações fisiopatológicas da doença. Mio-inositol tem grande potencial de ação na maturação do folículo e regularização a ovulação. Além disso, trabalha nas secreções anormais do hormônio masculino por agir

³*O excess de andrógenos na SOPC pode ser ovariano e/ou adrenal e, conseqüentemente, o aumento da biossíntese de andrógenos ovarianos resulta em anormalidades e todo o eixo hipotálamo-hipófise-ovários

*O aumento periférico do metabolismo do cortisol, por alteração na atividade da 5 redutase e/ou da 11 beta hidroxilase, pode desenvolver a SOPC. Entretanto, nas mulheres com a SOPC, a causa dessa alteração permanece desconhecida

diretamente na insulina, polipeptídeo secretado pelas células beta β do pâncreas. A patogênese da SOP esta diretamente relacionada com a insulina(UNFER, *et al.*, 2016).

Todos os sintomas variam de organismo a organismo, e várias etiologias podem provocar o hiperandrogenismo feminino. A severidade é variável devido ao grau de sensibilidade cutânea aos androgênios, a evolução da doença, biossíntese de andrógenos pelos ovários e adrenais através do colesterol, e possível aromatização (ao potencial de conversão de androgênios em estrogênios e outras alterações entre esteróides) (BENETTI-PINTO, 2018).

A virilização é a expressão clínica máxima do hiperandrogenismo da SOP. Apresentada com hipertrofia de clitóris, crescimento excessivo de pêlos terminais com distribuição masculina nas áreas anatômicas e padrão masculino de musculatura, geralmente com vários fatores correlacionados. Uma das alterações bioquímicas que ocorre é devido ao hormônio testosterona, andrógeno circulante ativo, que apresenta níveis anormais em pacientes com a SOP. Em condições normais, a testosterona total se liga apenas 1-2% globulina ligadora de esteróides sexuais (SHBG), no entanto como há alterações no SHBG gera uma mudança na relação hormônio livre/hormônio ligado. A diminuição do SHBG circulante promove um aumento da testosterona livre.

A causa principal é a resistência insulínica. A alteração na homeostase da glicose por alterações no hormônio anabólico denominado insulina provoca um aumento da atividade da enzima 5α -redutase, convertendo a testosterona em metabólito mais ativo (dihidrotestosterona). A atividade da 5α -redutase é mediada pelo IGF-I e é estudado que pode ser intensificada pela hiperinsulinemia, agravando o quadro clínico. Fora isso, gera um efeito estimulador na unidade pilossebácea (hirsutismo, acne, seborréia e alopecia) estando diretamente ligada com a *acantose nigrans*.

Conclui-se que o quadro clínico (sintoma isolado ou associado a outras manifestações clínicas) depende da etiologia e de outras variáveis hormonais e metabólicas envolvidas, como, por exemplo, níveis de insulina, níveis séricos de andrógenos, colesterol e triglicérides(YARAK, *et al.*, 2005).

Devido à complexidade da etiopatogenia dessa síndrome, deve-se realizar uma avaliação integral e minuciosa da paciente, sendo importante a aferição de um exame laboratorial detalhado. Uma das principais finalidades desse exame aplicado no controle da síndrome é em função das possíveis informações fornecidas que podem auxiliar para fins diagnóstico e prognóstico, prevenção e estabelecimento de riscos para inúmeras doenças,

definição de tratamentos personalizados, assim como evitar a necessidade de procedimentos complementares quando os resultados são corretamente interpretados(ROSENFELD, 2001).

Nesse exame, deve conter não apenas a solicitação dos hormônios sexuais, mas também do hormônio metabólico insulina, triglicerídeos, glicose e colesterol total. Isso ocorre, já que numerosas pesquisas confirmam a teoria de que a resistência à insulina periférica ou hiperinsulinemia possui relação com os níveis séricos de androgênios e os distúrbios metabólicos consequentes da síndrome(BALLARGEON e CARPENTIER, 2007).

Existe uma relevância de síndrome metabólica duas vezes maior do que o relatado para população geral. Isto é, 50% das portadoras de SOP preenchem os critérios para síndrome metabólica. Sendo identificado que as portadoras têm potencial de preencher 3 dos 5 critérios necessários. Ou seja, não é raro apresentarem anormalidades clínicas ou laboratoriais, como obesidade central (circunferência da cintura superior a 88 cm no sexo feminino), hipertensão arterial (pressão arterial sistólica 130 e/ou pressão arterial diastólica 85 mmHg), glicemia alterada (glicemia 110 mg/dl) ou diagnóstico de diabetes, triglicerídeos elevado e dislipidemia.

Alguns aspectos julgados importantes de observar podem ser analisados através de um exame físico: manifestações clínicas como hirsutismo idiopático (quadro de aumento da quantidade de pelos com uma distribuição masculina), acne, seborreia, perda de cabelo e *acantose nigricans* (indicador de hiperinsulinemia) são sintomas compartilhados. Além disso, são marcadores cutâneos que sinalizam a gravidade da síndrome e desequilíbrio metabólico(YARAK, *et al.*, 2005).

Esses sintomas tem reflexos psicológicos importantes podendo influenciar negativamente no estado emocional, na autoestima e qualidade de vida. Investigar esses sinais de alterações hormonais é fundamental para evitar desconfortos psicossociais, uma vez que eles são causas de morbidade psicológica(EHRMANN, 2005).

Outra importante condição clínica associada à SOP que agrava a saúde da mulher é o excesso de gordura abdominal. É fundamental para diagnóstico e tratamento a análise do peso através de um exame físico. Esse exame pode ser realizado pela aferição do peso corporal (kg) e estatura (cm) para definir o IMC (índice de massa corporal= kg/cm²) e também pela avaliação da composição corporal da paciente através de dobras e circunferências com o uso de adipômetro e fita métrica (KUMAR, ABBAS e ASTER, 2013). Mesmo que não hajam estudos evidenciando índices de obesidade nessas mulheres, tem-se como característica do perfil da portadora da síndrome apresentar uma mudança da distribuição de gordura corporal,

tendendo principalmente ao acúmulo de tecido adiposo na região abdominal(PUDER, *et al.*, 2005).

O sucesso de um tratamento, muitas vezes, está ligado a uma boa avaliação clínica que deve contar com a presença de uma anamnese nutricional. Assim, o profissional consegue coletar informações sobre particularidades do paciente examinado. Através desse mecanismo de triagem apresentado muitas vezes como um questionário, podemos verificar a ocorrência de muitos pontos importantes de diagnóstico da paciente. Com essa ferramenta podemos verificar o início dos sintomas, que geralmente começam em torno da menarca, ganho de peso, estado emocional e saúde física(THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004).

A anamnese deve iniciar com a idade da paciente, presença de hirsutismo em relação à puberdade, histórico de peso, estado emocional, possíveis sintomas vinculados a síndrome. Durante aplicação dessa ferramenta, é fundamental questionar a data da menarca, a duração e periodicidade dos ciclos menstruais e antecedentes familiares. Não menos importante, é preciso abordar sobre tratamentos médicos realizados anteriormente (BRASIL, 2013)

Concomitante aos exames abordados acima, deve-se levar em consideração um exame de imagem de ultrassom. A aparência 'policística' dos ovários frequentemente encontrados em pacientes com SOP é causada pelo acúmulo de folículos ovarianos em diferentes estágios. A avaliação ultrassonográfica ilustra a morfologia ovariana que auxilia no diagnóstico(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

A suplementação de inositol como tratamento de sinais e sintomas ou prevenção da SOP é investigada na grande maioria dos artigos. Com objetivo de reduzir riscos, demonstra efeitos positivos no quadro geral. Efeito sinérgico quando é abordada junto com manejo dietético, mudanças de estilo de vida e exercício como tratamento de primeira linha. É importante ressaltar que não há um tratamento universal para SOP e, portanto, o tratamento deve sempre ser individualizado e adaptado às necessidades reais de cada paciente(NORDIO e PROIETTI, 2012).

Mio-inositol é classificado como suplemento alimentar e subvitamina do complexo B e descrito como agente sensibilizador de insulina. Seu uso terapêutico visa melhorar a resistência à insulina e reduzir a hiperinsulinemia compensatória, já que desempenham um papel intrínseco na patogênese da SOP. Em seguida, como consequência, tem potencial de melhorar as características metabólicas e ovulatórias nessas pacientes, mostrando que e inositol tem efeitos importantes sobre a ovulação e metabolismo. Aporta a importância do mio-inositol (MI) como tratamento terapêutico complementar para tratamento da SOP.

Nas últimas duas décadas, vários estudos relataram a eficácia do inositol, principalmente os dois estereoisômeros mio-inositol (MI) e D-quiro-inositol (DCI), na melhoria das condições patológicas associadas com a síndrome (UNFER, *et al.*, 2016).

Vários estudos enfatizaram o papel central do MI no controle da homeostase da glicose por ter potencial de aumentar a sensibilidade à insulina. Além disso, sua suplementação resultaria em uma melhoria da qualidade dos oócitos estando diretamente relacionado com a possível restauração da ovulação (PAPALEO, *et al.*, 2009).

Os resultados da literatura acusam a resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia compensatória como desencadeador, tanto diretamente (aumentando a produção ovariana de andrógenos) quanto indiretamente (modulando a síntese hepática de SHBG), para o desenvolvimento do hiperandrogenismo. Devido a isso, as diretrizes recentes indicam medicamentos insulina sensibilizantes como a primeira escolha de tratamento medicamentoso. Trazendo opções de tratamento de acordo com os objetivos da paciente e do surgimento de comorbidades, o Manual de Orientações Ginecológica Endócrina aponta intervenções clínicas e até cirúrgicas. Os objetivos podem ser divididos no desejo ou não de futura gestação, grau de disfunção endotelial, dislipidemia, risco cardiovascular, hirsutismo e sintomas de hiperandrogenismo e sua repercussão na anovulação (FEBRASGO, 2010).

Mas existe um conflito nas ideias. Mesmo havendo na literatura utilização das combinações, outros artigos apresentam interessantes observações sobre a monoterapia de MI nas pacientes. O artigo (CARLOMAGNO, UNFER e ROSEFF, 2011), apresenta o inositol, incluindo seus dois estereoisômeros mediadores de insulina, como um agente promissor no tratamento da síndrome. Estudo aborda a utilização de 1.2g por dia de DCI para alcançar efeitos em melhora hormonal e restaurar ovulação. Enquanto isso, o MI teria uma dose maior de 4g por dia, porém suas ações contemplariam as mesmas ações do d-chiro inositol e também teria potencial de regularizar o ciclo menstrual (CONSTANTINO, MINOZZI e GUARALDI, 2009).

A monoterapia do inositol chamou atenção por ser um suplemento nutricional de baixo custo a moderado e parecer ter um perfil de efeito colateral limitado. Considerado um segundo mensageiro, ele desempenha um papel na transdução de sinalização de insulina o inositol (de todas as formas) com propriedade de regular taxas de glicose. Visto isso, é considerado seu uso mesmo possuindo evidências limitadas para fazer uma análise adequada (MONASTRA, *et al.*, 2016).

Encontrado em farmácias de manipulação ou drogarias, é um suplemento de fácil acesso que pode ser administrado via oral na apresentação farmacêutica de cápsulas, sachês,

jujubas, balas ou conforme a preferência da paciente. Contando com o fato de que é um suplemento vegano, ele é de fácil administração, e sua adesão é decorrente da disciplina da paciente em tratamento(PARFITT e MARTINDALE, 2009).

Como todo medicamento sensibilizador de insulina que visa manter o controle glicêmico adequado, seu protocolo de administração visa a manter níveis séricos altos e, por isso, é indicado fracionamento do MI duas vezes ao dia(REGIDOR, *et al.*, 2018)

O tempo de tratamento é variável e depende das condições clínicas e laboratoriais. Devemos levar em conta a magnitude do quadro geral e as manifestações clínicas. Trabalho com indicação interdisciplinar que demanda estratégias educacionais sobre orientações nutricionais e farmacológicas. Quadro que varia entre manifestações leves ausentes de sintomas e doenças concomitantes a sintomas graves e significantes com doenças intercorrentes. Com base nesses parâmetros, a posologia de 2g administrada duas vezes ao dia pode variar sempre ajustando tratamento se as metas terapêuticas não forem alcançadas(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

O tratamento é orientado por sintomas e, por ser uma suplementação segura e com efeitos adversos quase nulos, pode ser aplicada em casos leves (ou seja, em um paciente que apresenta oligomenorreia leve e assintomáticos) a graves(NORDIO e PROIETTI, 2012).

Considerando que a SOP é um distúrbio ao longo da vida, com exceção das causas secundárias específicas em que a síndrome pode se resolver após a resolução do fator etiológico desencadeante, o tratamento deve ser de longo prazo, adaptado às novas circunstâncias, necessidades e expectativas pessoais de cada paciente (SILVA-DE-SÁ, 2018).

Importante salientar que é um composto amplamente distribuído na dieta humana, encontrado não só em fontes vegetais como animais. Encontrado naturalmente em certos alimentos, porém em níveis relativamente baixos como: repolho, grãos integrais, grão de bico, levedura de cerveja, frutas cítricas, melão (não refinado), nozes, etc. Além disso, o inositol possui produção endógena e apresenta diferentes proporções das formas do inositol em cada tecido do corpo(ESCOBAR-MORREALE, 2018).

O mio-inositol é definido como um estereoisômero de um álcool de açúcar. É o precursor do trifosfato de inositol, atuando como um segundo mensageiro intracelular e regulando vários hormônios, como hormônio estimulador da tireóide, hormônio folículo estimulante (FSH) e insulina. O estudo mostra que concentrações elevadas de mio inositol reduz anormalidades endócrinas e metabólicas(RAFFONE, RIZZO e BENEDETTO, 2010).

Em virtude de sua reconhecida atividade sensibilizante à insulina, o MI tem sido utilizado para prevenir e/ou tratar uma série de distúrbios metabólicos além da SOP, como a

síndrome metabólica, diabetes mellitus gestacional e diabetes tipo 2 ou pré diabetes. É ilustrada em artigos sua ação positiva na história clínica, melhoria no perfil endócrino que reflete na qualidade de vida da paciente. Tempo de tratamento é crucial para sucesso dos resultados, sendo estimado em pelo menos 12 semanas para alcançar efeitos biológicos promissores e notáveis.

A tolerabilidade desse suplemento alimentar nos pacientes é outro ponto positivo dessa conduta terapêutica. Diferentes de outros sensibilizadores de insulina, o mio inositol em doses controladas e adequadas ao pacientes não gera náusea, desconforto ou alterações no trato gastro intestinal, tornando-se, assim, uma conduta terapêutica facilmente aplicável (UNFER, *et al.*, 2017).

Uma enzima chamada epimerase é responsável pela conversão de MI em DCI no organismo. No entanto, uma vez que uma paciente com a síndrome apresenta hiperinsulinemia, é possível especular que haverá uma superprodução de d-chrio inositol já que a epimerização do MI a DCI está aumentada. Essa reação resultaria em uma deficiência em mio inositol e está diretamente relacionada pelos distúrbios metabólicos em relação aos ovócitos observados nas pacientes (PAPALEO, *et al.*, 2009). Essa hipótese defende a monoterapia de MI como tratamento promissor da SOP (CHATTOPARDHAYAY, *et al.*, 2009).

Sua ação se torna ainda mais interessante, uma vez que auxilia na melhora do perfil dos hormônios sexuais. De fato, a insulina afeta o metabolismo de andrógenos. Por agir no manejo da resistência insulínica, esse açúcar atua indiretamente nos níveis circulantes de SHBG, proteína que se liga à testosterona tornando-a indisponível para atingir os tecidos. Isso faz com que uma das principais características da SOP (hiperandrogenismo) se atenuem prevenindo, conseqüentemente, outras alterações bioquímicas (NESTLER, 1997).

CONCLUSÃO

Tendo em vista todas essas informações a respeito da síndrome do ovário policístico junto aos resultados analisados dos artigos da revisão, ainda são necessários mais estudos para cientificamente comprovar que, uma vez que diagnosticada, podemos tratar essa paciente com mio inositol pela possibilidade de apresentar melhoras efetivas. Esse suplemento tem potencial de prevenir o desenvolvimento de doenças associadas à síndrome. Princípio ativo que vem sendo muito estudado nas últimas décadas por apresentar-se eficaz como opção terapêutica devido a sua ação sensibilizante à insulina auxiliando, assim, a tratar esse distúrbio metabólico característico da síndrome. Por ser esse agente sensibilizador à insulina, ele é uma escolha inteligente no tratamento já que a resistência à insulina e hiperinsulinemia associados são reconhecidas como importantes fatores patogênicos da síndrome.

Os isômeros de inositol têm funções sobre o eixo reprodutivo, com a probabilidade de restaurar a ovulação e melhorar a qualidade dos oócitos. Outro ponto abordado nos artigos revisados é sobre a viabilidade do mio inositol reduzir hiperandrogenismo através de uma melhora do quadro hormonal. O MI é uma estratégia a ser considerada por apresentar efeitos benéficos à saúde, efeitos fisiológicos e hormonais relevantes, resultando em um tratamento estratégico farmacológico seguro e eficiente na melhoria dos parâmetros endócrinos e metabólicos em mulheres obesas com SOP.

A heterogeneidade da SOP torna difícil o manejo de todos sintomas e complicações, porém com uma dietoterapia de baixo teor de carboidrato e a terapia farmacológica, é possível prevenir o desfecho de comorbidades relacionadas com a doença.

Conclui-se que os isômeros de inositol associados com uma manejo dietético e mudanças de estilos de vida podem ser amplamente adequados para representar uma abordagem clínica válida no gerenciamento da SOP e benefícios potenciais, porém necessita de mais estudos para validar essas informações.

Financiamento

Esta revisão não recebeu nenhum subsídio específico de nenhuma agência de fomento no setor público ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- ADAM-PERROT, A.; CLIFTON, P.; BROUNS, F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. **NCBI**, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436102>>. Acesso em: 27 set. 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes mellitus and exercise. **Diabetes Care**, v. 23, n. 1, p. 50-54, 2000.
- BALLARGEON, J.; CARPENTIER, A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean. **Fertil Steril**, v. 88, n. 4, p. 886-893, 2007.
- BRASIL. **Portaria SAS/MS nº 1.321 de 25 de novembro de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1321_25_11_2013.html. Acesso em: 25.out.2019
- 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. **NCBI**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963579/>>. Acesso em: 27 out. 2019.
- BENETTI-PINTO CL. Tratamento das manifestações androgênicas. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 5. p.56-67. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
- BROUNS, F. Overweighth and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat-diet recommendable? **Eur J Nutr**, v. 57, n. 4, p. 1301-1312, 2018.
- CARLOMAGNO, G.; UNFER, V.; ROSEFF, S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. **NCBI**, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641593>>. Acesso em: 26 out. 2019.
- CARVALHO BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 8 p.88-103. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
- CHATTOPARDHAYAY, R. et al. Effect of follicular fluid oxidative stress on meiotic spindle formation in infertile women with polycystic ovarian syndrome. **NCBI**, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051691>>. Acesso em: 27 out. 2019.
- CHIU, T. et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. **NCBI**, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042283>>. Acesso em: 27 set. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome dos Ovários Policísticos. **Conitec**, 2019.

Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_CP05_2019.pdf>. Acesso em: 6 set. 2019.

CONSTANTINO, D.; MINOZZI, G.; GUARALDI, C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a doubleblind trial. **Eur Rev Med Pharmacol SCI**, v. 13, p. 105-110, 2009.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DUNALF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. **Endocr Rev**, v. 33, n. 6, p. 981-1030, 2012.

EHRMANN, D. Polycystic Ovary Syndrome. **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**, v. 352, p. 1223-1236, mar. 2005.

ESCOBAR-MORREALE, H. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **NCBI**, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569621>>. Acesso em: 7 set. 2019.

FEBRASGO. **Manual de ginecologia endócrina**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2010.

FIORE, K.; WRITER, S. Low-Carb Diet's Effect on Insulin May Ease Ovarian Syndrome. **MedPage Today**, 2013. Disponível em:

<<https://www.medpagetoday.com/endocrinology/generalendocrinology/39302>>. Acesso em: 28 out. 2019.

FOSTER, G. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. **NCBI**, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12761365>>. Acesso em: 25 out. 2019.

GAMBINERI, A. et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. **NCBI**, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080440>>. Acesso em: 26 out. 2019.

GERLI, S. et al. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. **NCBI**, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074942>>. Acesso em: 26 out. 2019.

GERLI, S.; MIGNOSA, M.; DI RENZO, G. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. **NCBI**, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15206484>>. Acesso em: 26 out. 2019.

GOODMAN, N. et al. GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. **NCBI**, p. 1415-1426, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26642102>>. Acesso em: 26 set. 2019.

HARWOOD, K.; VUGUIN, P.; DIMARTINO-NARDI, J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. **Hom Res**, v. 68, p. 209-217, 2007.

INTERNATIONAL PCOS NETWORK. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic. **Pcosverige**, 2018. Disponível em: <https://pcosverige.se/wp-content/uploads/2018/11/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf>. Acesso em: 4 set. 2019.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robbins patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LARNER, J.; BRAUTIGAN, D.; THORNER, M. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. **NCBI**, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811656>>. Acesso em: 26 out. 2019.

MACIEL GA. Uso de sensibilizadores de insulina: Como? Quando? Até quando?. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 7. p.78-87. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

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. **European PMC**, 2016. Disponível em: <<https://europepmc.org/abstract/med/27898267>>. Acesso em: 28 out. 2019.

MOURA, H. et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **UNIFESP**, 2011. Disponível em: <<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/6300>>. Acesso em: 15 set. 2019.

NASSIF, M. et al. ESTUDO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO. **Revista Uniga**, 2017. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1981>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NESTLER, J. Insulin regulation of human ovarian androgens. **NCBI**, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403321>>. Acesso em: 26 out. 2019.

NESTLER, J. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, 2008. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct0707092>>. Acesso em: 23 set. 2019.

NESTLER, J.; UNFER, V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. **NCBI**, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177098>>. Acesso em: 26 out. 2019.

NORDIO, M.; PROIETTI, E. The Combined therapy with myo-inositol and D-Chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. **European Review**, 2012. Disponível em:

<<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1357.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2019.

OH, R.; UPPALURI, K. **Low Carbohydrate Diet**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019.

PAPALEO, E. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. **NCBI**, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462730>>. Acesso em: 25 out. 2019.

PARFITT, K.; MARTINDALE, W. **Martindale: the complete drug reference**. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

PONTES, A.; ALMEIDA, B. Síndrome dos Ovário Policísticos - Diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida. **HCFMB**, 2015. Disponível em: <www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2015/09/Ebook-SOP.pdf>. Acesso em: 3 set. 2019.

PUDER, J. et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. **NCBI**, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105965>>. Acesso em: 26 set. 2019.

RAFFONE, E.; RIZZO, P.; BENEDETTO, V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. **NCBI**, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20222840>>. Acesso em: 25 out. 2019.

REGIDOR, P. et al. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. **NCBI**, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498933>>. Acesso em: 24 out. 2019.

ROSA-E-SILVA AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 1.p.1-15. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

ROSENFELD, R. Polycystic ovary syndrome and insulin resistant hyperinsulinemia. **J Am Acad Dermatol**, v. 45, p. 95-104, 2001.

SANTOS, T. et al. ASPECTOS NUTRICIONAIS E MANEJO ALIMENTAR. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 649-670, 2019.

SHOWELL, M. et al. Inositol para mulheres subferteis com síndrome dos ovários poliquísticos. **Cochrane Library**, 2018. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012378.pub2/full/pt>>. Acesso em: 26 out. 2019.

SILVA-DE-SÁ MF. Qualidade de vida em mulheres com SOP. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 4. p.40-55. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

SILVA, R.; PARDINI, D.; KATER, C. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Unifesp**, 2006. Disponível em: <<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/3036?locale-attribute=en>>. Acesso em: 26 out. 2019.

SIRMANS, S.; PATE, K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **NCBI**, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872139/>>. Acesso em: 4 set. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmos SBD. **Diabetes.org**, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/sbd_dm2_2019_2.pdf>. Acesso em: 28 out. 2019.

STEIN, I.; LEYENTHAL, M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am J Obstet Gynecol**, v. 29, p. 181-191, 1935.

TANG, T. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. **NCBI**, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592687>>. Acesso em: 15 out. 2019.

THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004.

UNFER, V. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. **NCBI**, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296306>>. Acesso em: 26 out. 2019.

UNFER, V. et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **NCBI**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097808/>>. Acesso em: 25 out. 2019.

UNFER, V. et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. **NCBI**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655679/>>. Acesso em: 20 out. 2019.

YARAK, S. et al. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **UNIFESP**, 2005. Disponível em: <<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/2654>>. Acesso em: 22 set. 2019.