

# O USO DE INOSITOL NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

## THE USE OF INOSITOL IN TREATMENT OF OVARIAN POLICITIC SYNDROME IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

EDUARDO EXPEDITO VALERIANO **BATISTA**<sup>1</sup>, ROSIMAR GONÇALVES XAVIER **PEREIRA**<sup>1</sup>, PEDRO ANTÔNIO RIBEIRO **DAYRELL**<sup>2</sup>, LOHANNE RABELO VILAS **BOAS**<sup>2</sup>, LARISSA MARINHO DA **CRUZ**<sup>2</sup>, NICHOLAS ALMEIDA **SÁ**<sup>2</sup>, OTÁVIO RODRIGUES DE FARIA **NETO**<sup>2</sup>, KARINNE NANCY SENA **ROCHA**<sup>2</sup>, NADIA DAVID **PERES**<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 3. Médica, Professora Assistente do Curso de Medicina PUC Minas Betim e Contagem, Mestre em Ciências da Saúde.

\* Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim, Minas Gerais, Brasil. CEP: 32604-115. [nadiaperes1@yahoo.com.br](mailto:nadiaperes1@yahoo.com.br)

Recebido em 12/09/2019. Aceito para publicação em 08/10/2019

### RESUMO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma síndrome complexa caracterizada por implicações reprodutivas e metabólicas, em que um ovário policístico contém 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou um ovário que tenha um volume superior a 10 mL em ultrassonografia. A clínica se manifesta com amenorreia, oligomenorreia, hirsutismo, subfertilidade, ganho de peso, acne vulgar e alopecia androgênica. A SOP é uma síndrome altamente variável e um dos distúrbios endócrinos femininos mais comuns. A Síndrome está associada à resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, estresse oxidativo e várias complicações a longo prazo. Mudanças no estilo de vida, como dieta e realização de exercícios físicos, são consideradas tratamento de primeira linha para mulheres afetadas pela SOP. Os tratamentos farmacológicos visam as desregulações hormonais e metabólicas associadas à doença, como resistência à insulina, anovulação, hirsutismo e irregularidades menstruais. A resistência à insulina desempenha uma importante função na SOP. Agentes sensibilizantes à insulina, como a metformina e inositóis, mio-inositol, D-chiro-inositol, demonstraram melhorar os aspectos endócrinos e metabólicos da SOP. As isoformas do inositol são eficazes para melhorar a função ovariana e metabolismo em pacientes com SOP, visto que os inositóis desempenham um papel central em vários processos celulares e estão implicados na homeostase da glicose e na transdução do sinal de insulina, melhorando assim os efeitos da síndrome em mulheres em idade reprodutiva.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome do Ovário Policístico, Inositol, tratamento, mulher.

### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex syndrome characterized by reproductive and metabolic implications, in which a polycystic ovary contains 12 or more follicles measuring 2 to 9 mm in diameter or an ovary that has a volume greater than 10 mL on ultrasound. The clinic manifests with amenorrhea, oligomenorrhea, hirsutism, subfertility, weight gain, acne vulgaris and androgenic alopecia. PCOS is a highly variable syndrome and one of the most common female endocrine disorders. The syndrome is associated with insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperandrogenism, oxidative stress and

various long-term complications. Lifestyle changes, such as diet and exercise, are considered first-line treatment for women affected by PCOS. Pharmacological treatments target hormonal and metabolic dysregulations associated with the disease, such as insulin resistance, anovulation, hirsutism and menstrual irregularities. Insulin resistance plays an important role in PCOS. Insulin sensitizing agents such as metformin and inositols, myo-inositol, D-chiro-inositol have been shown to improve endocrine and metabolic aspects of PCOS. Inositol isoforms are effective for improving ovarian function and metabolism in PCOS patients, as inositols play a central role in various cellular processes and are implicated in glucose homeostasis and insulin signal transduction, thus improving the effects of syndrome in women of reproductive age.

**KEYWORDS:** Polycystic Ovary Syndrome Polycystic Ovary Syndrome, Inositol, therapy, women.

### 1. INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino comum e complexo em mulheres em idade reprodutiva<sup>1</sup>. Um ovário policístico é definido como um ovário contendo 12 ou mais folículos (ou 25 ou mais folículos usando a nova tecnologia de ultrassom) medindo 2 a 9 mm de diâmetro ou um ovário que tenha um volume superior a 10 mL em ultrassonografia. A expressão clínica se manifesta com amenorreia, oligomenorreia, hirsutismo, subfertilidade, ganho de peso, acne vulgar e alopecia androgênica. No mundo ocidental, 2–20% da população feminina é afetada com SOP. A SOP aumenta o risco de infertilidade, carcinoma endometrial, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doenças cardiovasculares<sup>2</sup>.

A SOP afeta cerca de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e a maior parte das pacientes com SOP é afetada pela resistência a insulina, dislipidemia, baixo grau de inflamação, disfunções vasculares e endoteliais<sup>1,2</sup>. Essas características metabólicas são enfatizadas quando a mulher é obesa e podem aumentar o risco de intolerância à glicose, risco de

desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares<sup>3</sup>. Embora o mecanismo exato subjacente à SOP não seja claro, a maioria dos especialistas considera que a SOP está associada a hiperandrogenismo. No entanto, evidências tem sugerido que o defeito na sinalização da insulina é a causa na patogênese dessa síndrome, levando à hiperinsulinemia compensatória que afeta 60 a 80% das mulheres com SOP<sup>2,3</sup>. Portanto, sugere-se que todas as mulheres com SOP deveriam ser tratadas para melhorar a resistência à insulina e a qualidade de vida.

A resistência à insulina possui um papel central de aproximadamente 70 a 80% das mulheres obesas e em 15 a 30% de mulheres magras com SOP e está relacionado à patogênese dos distúrbios metabólicos e reprodutivos na SOP<sup>1,3</sup>. A resistência à insulina interfere no surgimento de anormalidades clínicas e metabólicas da SOP, por isso, pacientes com SOP têm uma produção mais alta de insulina que por sua vez estimula a secreção de andrógenos ovarianos, bem como a liberação de outros fatores de diferentes tecidos envolvidos no dano metabólico. Para evitar as consequências da síndrome a longo prazo, as modificações no estilo de vida, tais como prática de exercício físico, mudança dos hábitos alimentares e o uso de sensibilizadores à insulina são necessários para a melhoria da qualidade de vida dessas mulheres<sup>1,2,3</sup>. Dentre os sensibilizadores de insulina, a metformina pode ter efeitos benéficos metabólicos e reprodutivos na fisiopatologia da SOP, incluindo a redução de peso, a diminuição de níveis plasmáticos de insulina e lipídios, a diminuição da pressão arterial, a diminuição dos níveis plasmáticos de androgênio, a restauração da normalidade da ciclicidade menstrual e a ovulação, porém, o uso de a metformina pode ser limitada pelos efeitos colaterais gastrointestinais<sup>4</sup>. Dessa forma, novos sensibilizadores de insulina contendo inositol foram propostos no tratamento de pacientes com SOP, visto que o inositol é um composto fisiológico, isômero da glicose, essencial na composição dos fosfolípidos da membrana celular e possui nove estereoisômeros conhecidos, dos quais mio-inositol e D-chiro-inositol são os dois principais presentes no corpo humano<sup>1,3,4</sup>. A administração de mio-inositol em mulheres com SOP melhora a sensibilidade à insulina, além de produz um segundo mensageiro, o trifosfato de inositol, que regula alguns hormônios como o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio folículo estimulante (FSH)<sup>1,2,3,4</sup>. Os inositóis desempenham um papel central em vários processos celulares e estão implicados na homeostase da glicose e na transdução do sinal de insulina, o fosfatidil-MI é o precursor dos segundos mensageiros envolvidos na resposta celular a vários hormônios, como hormônio FSH e insulina. O MI (2-4 g / dado) é eficaz para melhorar as alterações metabólicas e características reprodutivas em mulheres com SOP. Ao contrário da metformina, não foram relatados efeitos colaterais durante tratamento com mio-inositol, melhorando os parâmetros reprodutivos e

metabólicos em mulheres com SOP.

Inositóis como mio-inositol (MI) e D-qui-ro-inositol (DQI) servem como segundos mensageiros nas vias de sinalização de insulina, tendo importância na transdução de sinal e na composição da enzima PIK3, envolvida o processo de captação de glicose para dentro da célula via insulina, e estão envolvidos nas vias foliculares da gonadotrofina que regulam a ovulação<sup>5</sup>. A introdução de inositóis para o tratamento da SOP sugere que a terapia com inositol pode reduzir a resistência à insulina, melhorar a função ovariana e reduzir os níveis de andrógenos em mulheres com SOP<sup>2,4,5</sup>. Os dois isômeros de inositol mais relevantes são o mio-inositol e o D-qui-ro-inositol, que geralmente apresentam uma razão fisiológica de 40: 1 em tecidos mais saudáveis, proporção natural de 40 mio-inositol para 1 D-qui-ro-inositol. A relação MI: DCI varia entre estado saudável e doença, portanto, reforça a hipótese de que a terapia com inositol pode ser benéfica para a manutenção metabólica, endócrina e saúde reprodutiva em mulheres com SOP. A produção de hormônios androgênicos diminui com o uso de inositóis, minimizando os sinais e sintomas do hiperandrogenismo e também é capaz de restaurar os ciclos menstruais e melhorar a fertilidade das mulheres com SOP<sup>4,5</sup>. Outro composto foi considerado para abordar a resistência a insulina na SOP foi o ácido alfa-lipóico (ALA). O ALA é um agente biológico antioxidante com muitas ações no metabolismo da insulina, pois induz a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) à membrana plasmática, aumentando a sensibilidade à insulina<sup>3,5</sup>. A associação de mio-inositol e o ácido alfa-lipoico, antioxidante natural produzido pelo fígado, pode ser usado como suplemento, combatendo o estresse oxidativo provocado pelo excesso de radicais livres, sem apresentar efeitos colaterais significativos e complicações<sup>3,4,5</sup>.

Portanto, a administração de inositóis aumenta a sensibilidade à insulina, eficaz no tratamento de SOP. Ademais, o envolvimento do estresse oxidativo tem demonstrado participação sobre os defeitos de sinalização de insulina e processos patológicos da SOP. Por isso, a terapia antioxidante pode ser útil no tratamento da resistência à insulina e da SOP. De fato, foi observada uma melhora na sensibilidade à insulina após tratamento com antioxidantes como a N-acetilcisteína (NAC) e licopeno, pois pode aumentar a sensibilidade a insulina e diminuir os níveis de androgênio na SOP<sup>6</sup>. Da mesma forma, o suplemento de picolinato de cromo aumenta a sensibilidade à insulina e reduz glicemia de jejum em mulheres com SOP. Em combinação com biotina, o picolinato de cromo melhora o metabolismo da glicose em pacientes diabéticos obesos. Além disso, o ácido fólico facilita a maturação dos ovócitos, que já é de baixa qualidade na SOP. Nesse contexto, a terapia combinada com agentes sensibilizantes à insulina, antioxidantes e vitaminas pode ser uma estratégia eficaz e segura para o tratamento da SOP.

O presente artigo objetiva investigar a eficácia do uso de inositol no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico em mulheres em idade reprodutiva, a fim de avaliar os benefícios do uso dessa substância, além de promover a melhoria na qualidade de vida das mulheres que possuem a síndrome.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, constituído por uma revisão sistemática. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scielo, na qual foi utilizada diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações, foram utilizados os seguintes descritores pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): "Síndrome do Ovário Policístico", "Inositol", "Tratamento", "Mulher". O filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, excluindo estudos experimentais e em testes *in vitro*. Estudos centrados na análise do uso de inositol para o tratamento da Síndrome do Ovário Policístico em mulheres em idade reprodutiva foram inclusos, enquanto que artigos que abordavam o tema correlacionando outros tipos de tratamento e medicamentos foram excluídos. Os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso-controle. Considerando os critérios de inclusão foram analisados 20 artigos no total, sendo estes limitados à língua inglesa. Houve restrição da data de 2010 e publicados até 2019. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, não requer a aprovação do Comitê de Ética. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes ao assunto foram lidos na íntegra, a fim de se excluir os artigos considerados como fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas: autor, ano de publicação, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados, sendo realizada para a extração de dados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva.

## 3. DESENVOLVIMENTO

A síndrome dos ovários policísticos é uma alteração gineco-endócrina, com múltiplas complicações a curto e a longo prazo, é uma das causas mais comuns de hiperandrogenismo e anovulação, que se manifesta em hirsutismo, acne, anormalidades menstruais e infertilidade, além de aumentar o risco de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares<sup>5,6</sup>. A patogênese da SOP ainda é pouco conhecida, mas existem evidências do papel central da resistência à insulina ou hiperinsulinemia compensatória como o principal mecanismo da síndrome, visto que a hiperinsulinemia começa em cerca de 80% dos pacientes com síndrome do ovário policístico. A insulina estimula as células da teca do

ovário para produzir androgênios e inibir a síntese hepática de proteínas de ligação a hormônios sexuais (SHBG), que indiretamente aumentam as concentrações de androgênio livre<sup>4,5,6</sup>.

A investigação diagnóstica para SOP deve começar com anamnese completa, exame físico, laboratoriais básicos, testes, sem a necessidade de ultrassonografia ou outros exames de imagem<sup>3,4,5,6</sup>. Os médicos devem concentrar-se na história menstrual do paciente, focando nas flutuações no peso do paciente e seu impacto na SOP, sintomas e achados cutâneos, como cabelos terminais, acne, alopecia, acantose *nigricans* e marcas na pele. Também deve ser perguntado sobre fatores relacionados a comorbidades da SOP. O diagnóstico da SOP é feito se houver dois dos três seguintes critérios: excesso de androgênio, disfunção ovulatória e ovários policísticos. Distúrbios que imitam as características clínicas da SOP são excluídos, eles incluem, em todas as mulheres: doença da tireoide, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita não clássica, principalmente a deficiência de 21-hidroxilase por soro 17-hidroxiprogesterona. O diagnóstico em adolescentes é feito com base na presença de evidência bioquímica de hiperandrogenismo, após a exclusão de outras patologias, e na presença de oligomenorreia persistente<sup>7</sup>.

A Sociedade Endócrina aconselha os médicos a diagnosticar SOP usando os critérios de Roterdã de 2003, embora as recomendações sejam diferentes nas diretrizes<sup>6,7</sup>. De acordo com os critérios de Roterdã, o diagnóstico requer presença de pelo menos dois dos três achados a seguir: hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos<sup>8</sup>. O hiperandrogenismo pode ser diagnosticado clinicamente pela presença de acne excessiva, alopecia androgênica ou hirsutismo, cabelo terminal em uma distribuição de padrão masculino, e quimicamente, por níveis séricos elevados de sulfato de testosterona total, biodisponível ou livre ou sulfato de desidroepiandrosterona<sup>6,7,8</sup>. A disfunção ovulatória refere-se a oligomenorreia, ciclos com mais de 35 dias de intervalo, mas menos de seis meses separados, ou amenorreia, ausência de menstruação por seis a 12 meses após o estabelecimento de um padrão cíclico. A avaliação aprofundada em mulheres em idade reprodutiva tem como objetivo suspeitar de SOP e de excluir outras condições tratáveis que possam imitar a SOP e detectar e tratar complicações metabólicas a longo prazo<sup>9</sup>. A anovulação é comum após a menarca, portanto, é razoável adiar a investigação da SOP em adolescentes até que eles estejam oligomenorreicos por pelo menos dois anos.

O diagnóstico diferencial da SOP é amplo e inclui etiologias endocrinológicas e malignas. Para qualquer mulher com suspeita de SOP, a Sociedade Endócrina recomenda excluir a gravidez, disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita não clássica<sup>6,9</sup>. Dependendo da apresentação, condições como amenorreia hipotalâmica e insuficiência ovariana primária também devem ser excluídos. Em mulheres com início rápido dos sintomas ou virilização

significativa, como aprofundamento da voz ou clitoromegalia, um tumor secretor de andrógenos deve ser considerado<sup>6,8,9</sup>. Além disso, a síndrome de Cushing ou acromegalia deve ser excluídos. Não há necessidade de solicitar teste para essas condições se o paciente não tiver achados físicos sugestivos.

O tratamento da SOP tem sido apresentado com o uso de inositóis, um grupo de substâncias pertencentes a uma família de álcool açucarado composta por nove estereoisômeros e dois deles, MI e DQI, e estão envolvidos na fisiopatologia e no tratamento da SOP. Inositóis trabalham como segundos mensageiros da insulina: MI melhora a qualidade dos oócitos mediando a captação de glicose e estimulando a sinalização hormonal dos folículos (FSH), enquanto a suplementação de DQI, está envolvido na síntese de andrógenos mediada por insulina, reabastecer os estoques do mediador e melhorar a sensibilidade à insulina<sup>10</sup>. Por isso, o tratamento de SOP com inositóis tem demonstrado benefícios em vários aspectos na clínica de pacientes que desenvolvem as complicações da síndrome.

#### 4. DISCUSSÃO

A resistência a insulina e a síndrome metabólica estão associadas à síndrome do ovário policístico, com prevalência entre 50 e 80%<sup>9,10</sup>. Estudos demonstraram uma associação entre resistência à insulina e disfunção ovariana, uma vez que praticamente todas as formas monogênicas de resistência severa à insulina se manifestam com disfunção ovariana<sup>5,8,10</sup>. A resistência a insulina da síndrome do ovário policístico é caracterizada pela sensibilidade seletiva à insulina, em que alguns tecidos são altamente resistentes, como fígado, músculo esquelético e outros sensíveis, como adrenal e ovário, dessa forma, estes reagem a altas concentrações de insulina circulante enquanto defeitos seletivos na ação metabólica da insulina são observados no restante do corpo, as vias mitogênicas ou esteroidogênicas não são resistentes à estimulação da insulina. Antidiabéticos e sensibilizadores à insulina são utilizados no tratamento da SOP, incluindo metformina e tiazolidinedionas<sup>11</sup>. No entanto, embora a metformina tenha demonstrado, a curto prazo, contrariar o hiperandrogenismo em mulheres com síndrome do ovário policístico, obesidade e resistência à insulina, a metformina tem um efeito negativo no número de folículos e em sua qualidade. A metformina e as tiazolidinedionas possuem efeitos gastrointestinais, complicações metabólicas, retenção de líquidos, aumento do índice de massa corporal (IMC), doença coronariana e câncer de bexiga<sup>5,6,7,8,10,11</sup>.

Estudos mostraram que o mio-inositol é tão eficaz quanto a metformina na melhoria do perfil clínico e metabólico de mulheres com SOP, ambas as abordagens são igualmente eficazes em aperfeiçoar a sensibilidade à insulina, ambos os tratamentos têm efeitos semelhantes na indução de perda de peso<sup>12</sup>. Mudanças no índice de massa corporal (IMC) têm um impacto positivo na função ovariana em mulheres com

SOP e a hiperinsulinemia deteriora a ciclicidade menstrual<sup>3,8,9,11</sup>. Esses estudos demonstraram que as alterações metabólicas consistiram na melhora da duração do ciclo menstrual em torno de 80% das mulheres, com uma restauração completa de um ciclo menstrual normal em cerca de 50% das pacientes, devido ao uso de mio-inositol. O uso de metformina está ligada aos efeitos adversos gastrointestinais, efeitos como náusea, falta de apetite e diarreia em 10% dos pacientes em que pode causar o abandono do tratamento<sup>12</sup>. Além disso, a metformina é aprovada para terapia de primeira linha para o tipo 2 diabetes mellitus e, portanto, o uso em SOP é off-label. No caso de cirurgia, o tratamento com metformina deve ser interrompido 48 horas antes da cirurgia devido ao risco de acidose metabólica<sup>11,12</sup>. Por outro lado, nenhum efeito gastrointestinal foi relatado com o uso de mio-inositol em mulheres em idade reprodutiva, confirmando a alta tolerabilidade deste medicamento. Contudo, o maior nível econômico impacto do tratamento com mio-inositol deve ser levado em consideração no momento da prescrição<sup>13</sup>. Portanto, a metformina e o mioinositol são igualmente eficazes para melhorar o IMC, a sensibilidade à insulina e o ciclo menstrual em pacientes com SOP.

Estudos avaliaram a eficácia da combinação de MI, DQI, NAC, licopeno, picolinato de cromo, vitamina D3, biotina e ácido fólico para o tratamento de SOP. Resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória afeta cerca de 60-80% das mulheres com SOP, com cerca de 95% de mulheres obesas. A sensibilidade aprimorada à insulina está associada a perda de peso e melhorias no resultado reprodutivo em mulheres com SOP<sup>14</sup>. Portanto, sugeriu-se que a restauração de sensibilidade à insulina deve ser a abordagem de tratamento para todas as mulheres com SOP. A insulina articula o MI específico do tecido: DQI através da aromatase, que é alterada na resistência à insulina, hiperinsulinemia, com diminuição da epimerização do MI para DQI<sup>15</sup>. Nos ovários, a proporção normal de MI: DQI é 100: 1. Em mulheres hiperinsulinêmicas com SOP, a insulina estimula a epimerase atividade nos ovários, o que reduziu drasticamente a relação MI: DQI e, conseqüentemente, gera baixa qualidade oócito. A administração de inositóis aumenta a sensibilidade à insulina e demonstrou ser eficaz no tratamento da SOP, principalmente em mulheres que desejam engravidar. Além das vias de sinalização da insulina, os inositóis também regulam os folículos vias de gonadotrofina que regulam a ovulação<sup>16</sup>. A administração de MI restaurou a ovulação espontânea em até 88% das mulheres. Além disso, a capacidade do MI de melhorar a função ovulatória foi semelhante à metformina mais ácido fólico.

A hiperinsulinemia parece ser um fator importante para o desenvolvimento de hiperandrogenaemia, agindo diretamente para produzir androgênio excessivo pelas células da teca ovariana. Os inositóis melhoram resistência à insulina em pacientes com SOP<sup>15,16</sup>. Por

isso, o tratamento com inositois possa reduzir os níveis plasmáticos de insulina e consequentemente, os níveis plasmáticos de testosterona, que pode melhorar casos de acne e de hirsutismo. De fato, estudos relataram que o MI era eficaz no tratamento de acne e hirsutismo, diminuindo os níveis de insulina e androgênio e aumento da sensibilidade à insulina.

As monoterapias com inositois são benéficas na SOP, foram feitas tentativas para avaliar a eficácia do tratamento combinado de MI: DQI na proporção de 40: 1 em mulheres com SOP. A terapia combinada de MI: DQI em uma razão fisiológica de 40: 1 mostrou melhora na função ovariana, bem como perfil endócrino e resistência à insulina mais rapidamente do que tratamento com MI ou DQI sozinho, mesmo em mulheres obesas. Isso pode ser devido a ações sinérgicas do MI e DQI, comprovou que o MI melhora a função ovulatória enquanto o DQI reduz a hiperinsulinemia<sup>17</sup>. De fato, o tratamento combinado de MI e DQI tem sido proposto como uma abordagem promissora para a gestão de sintomas de SOP.

O envolvimento do estresse oxidativo tem sido sugerido no processo patológicos de hiperandrogenemia, obesidade e SOP também. Além disso, os radicais livres podem estar envolvidos no desenvolvimento de resistência à insulina. Curiosamente, foi observada uma maior sensibilidade à insulina após o tratamento com antioxidantes como NAC e licopeno. Assim, a terapia antioxidante pode ser útil para tratar a resistência à insulina e a SOP, principalmente se forem combinada com agentes sensibilizadores de insulina como inositois<sup>16,17</sup>. Suplementação de agentes sensibilizantes à insulina (inositois e cromo) e antioxidantes (NAC e licopeno) melhoraram significativamente os sintomas de SOP. A deficiência de vitamina D foi observada em 67-85% das mulheres com SOP. A vitamina D desempenha não somente um papel antioxidante, mas também aumenta a sensibilidade à insulina e diminui os níveis de androgênio de SOP com hipovitaminose D. A suplementação de picolinato de cromo aumenta a sensibilidade a insulina e reduz os níveis de glicemia em jejum em mulheres com SOP<sup>18</sup>.

Estudos demonstraram que difosfato de 3-metil-1-hidroxibutil-tiamina, valina, fenilalanina, ácido cetooisocaproico, ácido linoleico, láctico ácido, ácido palmítico e glicose estão aumentados em pacientes com a SOP, enquanto que glutamina, glicerina, creatinina, arginina, ácido cítrico, colina e tocoferol estão em níveis mais baixos. De acordo com esses resultados, diferentes metabólitos parecem estar envolvidos na patologia da SOP. Em soro de pacientes com SOP, vários metabólitos, associados ao metabolismo de carboidratos e lipídios, são significativamente desregulados<sup>4,8,18</sup>. Níveis elevados de ácido láctico foram observados em pacientes com SOP e podem estar relacionados à um aumento da gliconeogênese muscular ou pode indicar captação e consumo de glicose pelos músculos, sugerindo um papel importante na resistência à insulina nesses pacientes. O ácido

linoleico e ácido palmítico também aumentam, provavelmente o resultado de um aumento da lipólise que pode estar relacionada à presença de resistência à insulina no tecido adiposo<sup>16,18</sup>. Além disso, altas abundâncias de ácido linoleico parecem inibir a maturação e desenvolvimento de oócitos. Devido à atividade pró-inflamatória, ácido linoleico elevados níveis elevados podem levar à inflamação crônica. Vários aminoácidos e outros metabólitos associados ao ciclo do ácido tricarbóxico (TCA) são alteradas em pacientes com SOP, tais como os níveis de arginina, colina, glutamina e ácido cítrico mais baixos e os de fenilalanina e valina mais altos, comparado com mulheres saudáveis<sup>19</sup>. O ciclo do TCA também está relacionado à resistência à insulina, e alterações na maturação do oócito. Estudos demonstraram uma redução do tocoferol em pacientes com SOP, este metabólito possui efeito anti-oxidante e redução da concentração pode ser explicado pelo aumento do estresse oxidativo observado na SOP<sup>16,18,19</sup>. Diretrizes abordam que drogas sensibilizadoras de insulina são a terapia de primeira linha em mulheres com anormalidades metabólicas e ciclo menstrual irregular com o objetivo de melhorar a fertilidade, enquanto uma mudança de estilo de vida com perda de peso e atividade física é o primeiro passo em pacientes com SOP com sobrepeso e obesos<sup>18,19</sup>.

Resultados de estudos sobre o D-quirio-inositol em pacientes com síndrome do ovário policístico, o estudo consistiu em prescrever doses diárias de 1200 mg de D-quirio-inositol por seis a oito semanas a mulheres obesas com síndrome do ovário policístico e observaram uma melhora na função ovular, diminuição dos níveis séricos de androgênio, pressão arterial e concentrações plasmáticas de triglicerídeos em compare com o placebo<sup>17,19</sup>. Em outro estudo de Luorno e cols., 600 mg de D-quirio-inositol foram administrados diariamente a mulheres magras com síndrome dos ovários policísticos, e concluíram que o D-quirio-inositol diminui as concentrações circulantes de insulina e a concentração de andrógenos soro e algumas das alterações da síndrome metabólica quando comparados ao placebo<sup>5,19</sup>. No entanto, Cheang e seus co-autores não encontraram diferença quando doses mais altas de D-chiro-inositol foram indicadas, sugerindo que a liberação alterada de D-chiro-inositol na população estudada possa representar um defeito funcional, em vez de uma falta nutricional do substrato. Esse grupo também examinou se o conteúdo de mioinositol no líquido folicular estava relacionado à melhor qualidade dos oócitos e verificou que, estatisticamente, há uma correlação significativa entre as concentrações de mioinositol no líquido folicular e a qualidade dos oócitos recuperados. Uma revisão recente mostrou a eficácia do tratamento com inositois no manejo de SOP, enquanto um estudo italiano mostrou a ação sinérgica de inositois-glucomanano no tratamento de mulheres com SOP com resistência à insulina<sup>5,18,19</sup>. Em outro estudo, após tratamento combinado com inositois-glucomanano demonstrou

níveis reduzidos de ácidos graxos livres e os pacientes tiveram redução de peso. Em termos gerais, conclui-se que os processos metabólicos são aparentemente suscetíveis a mudanças geradas por excesso de peso e, mais ainda, pela subsequente perda de peso.

Critérios da Androgen Excess Society para diagnóstico SOP requer evidência clínica ou bioquímica de hiperandrogenismo. O diagnóstico clínico de hiperandrogenismo é identificado por hirsutismo (avaliado pelo exame de Ferriman-Gallwey), acne, e alopecia. O diagnóstico bioquímico do hiperandrogenismo inclui a medição da testosterona total sérica, livre testosterona, índice de androgênio livre, androstenediona e sulfato de desidroepiandrosterona, os parâmetros bioquímicos comumente quantificados de hiperandrogenismo são testosterona livre e índice de androgênio livre; no entanto, os níveis aumentados de androstenediona ou outros precursores de andrógenos são, para muitos pacientes, o único indicador de hiperandrogenismo<sup>20</sup>.

A eficácia da suplementação com mioinositol, o estereoisômero mais abundante em nosso corpo, foi demonstrada por vários autores ao observar melhora no perfil hormonal de pacientes com síndrome ovariana policística, uma vez que restaura sua atividade ovariana espontânea e, conseqüentemente, sua fertilidade e melhora outros parâmetros metabólicos em pacientes magros e obesos com síndrome dos ovários policísticos. Além disso, pacientes com síndrome do ovário policístico que realizam procedimentos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) que receberam mioinositol e ácido fólico necessitaram de doses mais baixas de FSH recombinante, menos dias de estimulação e menos vesículas e oócitos foliculares na aspiração folicular<sup>5,20</sup>. Diferentemente de tecidos como músculo e fígado, os ovários não se tornam resistentes à insulina. Portanto, pacientes com síndrome do ovário policístico com hiperinsulinemia, talvez com epimerização elevada no ovário de mioinositol ao D-qui-ro-inositol, resultam em uma superprodução de D-qui-ro-inositol que levará a uma deficiência de mioinositol. Essa diminuição pode ser responsável pela má qualidade dos ovócitos observada em pacientes com síndrome do ovário policístico. Para enfatizar essa teoria, foi demonstrado que doses crescentes de D-qui-ro-inositol têm um efeito negativo na qualidade dos oócitos e uma redução progressiva na resposta ovariana ao FSH<sup>5,18,20</sup>. Ao comparar o fluido folicular dos ciclos espontâneos de pacientes com síndrome ovariana policística versus pacientes saudáveis, foi demonstrado que estes últimos apresentam altas concentrações de mioinositol e baixos níveis de D-qui-ro-inositol, enquanto em pacientes com síndrome ovariana policística a proporção é o contrário.

Publicações recentes mostram que o inositol, como primeira linha de tratamento em mulheres com síndrome do ovário policístico reduz significativamente a pressão arterial, melhora a classificação da escala de Ferriman-Gallwey para hirsutismo, a proporção sérica de LH-FSH, a testosterona total, a testosterona livre e o

índice HOMA, bem como regularização dos ciclos menstruais<sup>18,20</sup>. A melhora nas concentrações séricas de androgênio, a correção da razão LH-FSH e a regularização dos ciclos menstruais, podem ser as causas no efeito sobre a fertilidade.

## 5. CONCLUSÃO

A síndrome do ovário policístico é o distúrbio endócrino mais comum e complexo em mulheres em idade reprodutiva. O uso de inositois como mioinositol e D-qui-ro-inositol servem como segundos mensageiros nas vias de sinalização de insulina e estão envolvidos nas vias foliculares da gonadotrofina que regulam a ovulação. Estudos com a introdução de inositois para o tratamento da síndrome do ovário policístico demonstraram um efeito positivo da administração combinada de mioinositol e D-qui-ro-inositol no perfil clínico e metabólico de pacientes com síndrome do ovário policístico. A melhora nas concentrações séricas de andrógenos, da razão LH-FSH e a regularização dos ciclos menstruais, pode favorecer o aumento da fertilidade em pacientes com síndrome ovariana policística e fator ovariano. A produção de hormônios androgênicos diminui com o uso de inositois, minimizando os sinais e sintomas do hiperandrogenismo e é capaz também de restaurar os ciclos menstruais e melhorar a fertilidade. Estudos mais prospectivos, controlados e randomizados são necessários para definir o papel exato dos inositois nas vias metabólicas e, acima de tudo, para conhecer seus efeitos de acordo com os diferentes fenótipos da síndrome do ovário policístico. Dentre os sensibilizadores de insulina, um grande conjunto de evidências mostram que a metformina pode ter efeitos metabólicos benéficos reprodutivos, incluindo redução de peso, diminuição de níveis plasmáticos de insulina e lipídios, diminuição da pressão arterial, diminuição dos níveis plasmáticos de androgênio, restauração da normalidade da ciclicidade menstrual e ovulação, porém, o uso de a metformina pode possuir efeitos colaterais gastrointestinais, sendo o uso de inositois terem efeitos mais benéficos no tratamento dessa síndrome em mulheres em idade reprodutiva.

## REFERÊNCIAS

- [1] Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. 2010. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 26:275–280.
- [2] Amooee S, Parsanezhad ME, Ravanbod SM, Alborzi S, Samsami A. 2013. Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOs: A double-blind randomized clinical trial. *Iran Journal of Reproductive Medicine* 11:611–618.
- [3] Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. 2016. 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* 2016:3204083.

- [4] Bevilacqua A, Bizzarri M. 2016. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 37:129–139
- [5] Bizzarri M, Carlomagno G. 2014. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 18:1896–1903.
- [6] Carlomagno G, Unfer V. 2011. Inositol safety: clinical evidences. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 15:931–936.
- [7] Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. 2010. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203:201.e1–205.
- [8] Regidor PA, Schindler AE. 2016. Myoinositol as a safe and alternative approach in the treatment of infertile PCOS women: a German observational study. *International Journal of Endocrinology* 2016:9537632.
- [9] Malik S, Jain K, Talwar P, Prasad S, Dhorepatil B, Gouri D. 2014. Management of polycystic ovary syndrome in India. *Fertility Science and Research* 1:23–43.
- [10] Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. 2011. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecology and Endocrinology* 27:920–924.
- [11] Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. 2013. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 288:1405–1411.
- [12] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. 2012. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 33:981–1030
- [13] Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. 2017. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8:96351–96358.
- [14] Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C. 2015. Results from the International consensus conference on myoinositol and d-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 195:72–76.
- [15] Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Huddleston HG. 2018. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219:279.e1–279.e7.
- [16] Huang X, Gao S, Xia W, Hou S, Wu K. 2013. Folic acid facilitates in vitro maturation of mouse and *Xenopus laevis* oocytes. *The British Journal of Nutrition* 109:1389–1395.
- [17] Kalra B, Kalra S, Sharma JB. 2016. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 20:720–724.
- [18] Karadag C, Yoldemir T, Yavuz DG. 2018. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 44:270–277
- [19] Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. 2016. Effects of inositol(s) in women with PCOS: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology* 2016:1849162.
- [20] Yuan C, Liu X, Mao Y, Diao F, Cui Y, Liu J. 2016. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess: a prospective study. *Journal of Biomedical Research* 30:197–202.