

1 **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE MIO-INOSITOL SOBRE OS PARÂMETROS**  
2 **GLICÊMICOS E DE RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM SÍNDROME**  
3 **DOS OVÁRIOS POLICÍSTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

4  
5  
6 Caroline Freire Fernandes<sup>1</sup>, Daniela Canuto Fernandes Almeida<sup>2\*</sup>  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

---

30 <sup>1</sup> Acadêmica do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da  
31 Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Contato:  
32 carolfreire12@hotmail.com

33 <sup>2</sup> Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente do curso de Nutrição da Escola  
34 de Ciências Sociais e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia,  
35 Goiás, Brasil. Endereço: Avenida Universitária, nº 1440, Setor Leste Universitário, CEP  
36 74605010. Contato: daniela.enf@pucgoias.edu.br. \*Autor correspondente.

**RESUMO**

**Introdução:** A resistência à insulina, que é caracterizada por uma redução da sensibilidade à ação da insulina nos tecidos, é um componente importante no desenvolvimento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Neste caso, a suplementação com mio-inositol parece ter efeito promissor sobre a resistência à insulina. **Objetivo:** Nesse sentido, esse estudo teve o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre o efeito da suplementação de mio-inositol e seu isômero sobre os parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina em mulheres com SOP. **Métodos:** As buscas foram realizadas nas bases *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* e *Google Acadêmico*, nos últimos 10 anos, por meio das palavras-chave: *myo-inositol*, *polycystic ovarian syndrome*, *PCOS* e *D-chiro-inositol*. Realizou-se avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos ensaios clínicos por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para ensaios randomizados (RoB2). **Resultados:** Inclui-se 17 artigos (12 ensaios clínicos e 5 metanálises) na revisão. Quanto aos ensaios clínicos, a suplementação de MI foi avaliada nas formas isolada (n= 8), combinada com o isômero (n= 3) e combinada com outro composto (n=1). A dose variou de 1g a 4 g/dia e o tempo de suplementação de 12 semanas a 6 meses. No caso do MI de forma isolada, a dose de 4 g/dia se mostrou mais eficaz na redução global dos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina, quando suplementada por um período igual ou maior a 3 meses. A combinação do MI com seu isômero foi mais eficaz na melhora dos parâmetros estudados quando na razão fisiológica de 40:1. Os efeitos da associação do MI com outros compostos ainda são inconclusivos. **Conclusão:** Dessa forma, o uso do MI (isolado) parece ser uma boa estratégia terapêutica no tratamento da SOP, sobretudo por ser uma opção segura, de baixo custo e sem efeitos colaterais, quando comparado a outras formas de tratamento.

**Palavras-chave:** mulher, resistência à insulina, controle glicêmico, inositol, suplementação.

65 **ABSTRACT**

66 **Introduction:** Insulin resistance, which is characterized by a reduced sensitivity to the  
67 action of insulin in tissues, is an important component in the development of Polycystic  
68 Ovary Syndrome (PCOS). In this case, myo-inositol supplementation seems to have a  
69 promising effect on insulin resistance. **Objective:** In this sense, this study aimed to  
70 evaluate the scientific evidence on the effect of myo-inositol supplementation and its  
71 isomer on glycemic parameters and insulin resistance in women with PCOS. **Methods:**  
72 Searches were carried out in Pubmed, Web of Science, Scopus and Google Search  
73 databases, in the last 10 years, using the keywords: myo-inositol, polycystic ovarian  
74 syndrome, PCOS and D-chiro inositol. The methodological quality and risk of bias of  
75 clinical trials were assessed using the tool proposed by Cochrane for randomized trials  
76 (RoB2). **Results:** So, 17 articles (12 clinical trials and 5 meta-analyses) are included in  
77 the review. As for clinical trials, MI supplementation was evaluated in isolated forms  
78 (n=8), combined with the isomer (n=3) and combined with another compound (n=1). The  
79 dose ranged from 500 mg to 4 g/day and the supplementation time from 12 weeks to 6  
80 months. In the case of MI alone, the dose of 4 g/day proved to be more effective in  
81 reducing overall glycemic parameters and insulin resistance, when supplemented for a  
82 period equal to or greater than 3 months. The combination of MI with its isomer was more  
83 effective in improving the studied parameters when in the physiological ratio of 40:1. The  
84 effects of the association of MI with other compounds are still inconclusive. **Conclusion:**  
85 Thus, the use of MI (alone) seems to be a good therapeutic strategy in the treatment of  
86 PCOS, mainly because it is a safe option, with low cost and without side effects, when  
87 compared to other forms of treatment.

88 **Keywords:** woman, insulin resistance, glycemic control, inositol, supplementation.

89

90

91 **INTRODUÇÃO**

92 A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio de origem endócrina  
93 e metabólica que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva, sendo  
94 considerada a causa mais comum de infertilidade no mundo. As características clínicas  
95 e bioquímicas da SOP podem ser agrupadas em três categorias principais: (1)  
96 reprodutivas - que incluem oligo ou anovulação, caracterizada por menstruações  
97 irregulares ou ausentes; (2) hiperandrogenismo - que inclui acne, alopecia, hirsutismo e  
98 aumento dos níveis séricos de andrógenos circulantes como a testosterona; (3)  
99 alteração morfológica - que é determinada por múltiplos cistos nos ovários identificados  
100 por ultrassom. Assim, por meio desses sinais e sintomas, o diagnóstico da SOP é  
101 realizado, seguindo os parâmetros estabelecidos pelo critério de Rotterdam, em que se  
102 preconiza que se tenha a presença de pelos menos dois dos três critérios citados  
103 anteriormente<sup>1</sup>.

104 Há que se ressaltar, no entanto, que apesar de não ser considerado como critério  
105 diagnóstico, é importante salientar que a SOP também está associada com obesidade,  
106 risco para doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo II  
107 (DMII e resistência à insulina (RI)<sup>2</sup>. Evidências sugerem que a resistência à insulina tem  
108 um papel central na patogênese da síndrome, sendo que tanto mulheres com obesidade  
109 quanto as eutróficas que possuem SOP, podem apresentar algum grau de sensibilidade  
110 à insulina<sup>3,4</sup>. Estudos apontam ainda que a hiperinsulinemia estimula uma secreção  
111 aumentada de hormônios andrógenos por meio de uma elevada secreção de hormônio  
112 luteinizante (LH), principalmente nos ovários, atrapalhando o crescimento de folículos e  
113 diminuindo as chances da ovulação acontecer, além de aumentar as chances do  
114 desenvolvimento de dislipidemia, hipertensão e aumento da produção de leptina  
115 mediada pela ação da insulina<sup>5</sup>.

116 No que diz respeito ao tratamento farmacológico, o mesmo inclui o uso de  
117 contraceptivos hormonais e antiandrogênicos que atenuam os sinais de  
118 hiperandrogenismo e o controle do surgimento de cistos ovarianos. No entanto, estudos  
119 enfatizam que esses medicamentos apenas amenizam os sinais clínicos e, por sua vez,

120 não tratam o distúrbio metabólico central da síndrome, que é a resistência à insulina.  
121 Por isso, mudanças de estilo de vida por meio de uma alimentação saudável, a prática  
122 regular de atividade física e a redução de peso, principalmente em mulheres com  
123 sobrepeso e obesas, são eficazes em melhorar parâmetros metabólicos e hormonais  
124 em mulheres acometidas pela SOP<sup>6,7</sup>. Deste modo, com o objetivo de complementar o  
125 tratamento e prevenir comorbidades em longo prazo, sensibilizadores de insulina como  
126 a metformina são usados com uma opção terapêutica, pois evidências demonstram que  
127 esse medicamento possui efeitos metabólicos e reprodutivos que incluem a redução de  
128 peso, diminuição dos níveis séricos de insulina e de andrógenos circulantes, melhora  
129 no metabolismo de lipídios, regulação de ciclos menstruais e indução da ovulação. No  
130 entanto, o uso da metformina apresenta efeitos colaterais gastrointestinais que  
131 dificultam a continuidade do tratamento por um longo período de tempo<sup>8</sup>.

132           Recentemente, tem se estudado a ação de novos sensibilizadores de insulina,  
133 como o Inositol, a fim de garantir melhor tolerabilidade no tratamento da SOP. O inositol  
134 é um poliol orgânico que possui nove estereoisômeros, sendo o Mio-Inositol (MI) e o D-  
135 Chiro-Inositol (DCI) os mais abundantes no organismo humano. Tanto o MI, quanto o  
136 DCI possuem a função de mediadores da insulina atuando como inositol-fosfoglicanos  
137 (IPGs). Logo, na cascata de sinalização celular, o MI tem a função de captar a glicose  
138 e atuar como segundo mensageiro regulando hormônios tireoidianos, Hormônio Folículo  
139 Estimulante (FSH) e insulina enquanto o DCI estimula a síntese de andrógenos e de  
140 glicogênio no meio celular<sup>9</sup>. Além disso, alguns estudos apontam que a SOP pode estar  
141 relacionada a uma deficiência de mediadores da insulina ou um desequilíbrio entre os  
142 estereoisômeros que derivam do inositol. Por isso, cabe ressaltar que os mesmos devem  
143 atuar em sinergismo no tecido ovariano a fim de que funções metabólicas aconteçam  
144 de forma adequada, principalmente na etiopatologia da SOP<sup>10,11</sup>.

145           Portanto, o MI parece ser eficaz no tratamento da SOP, no entanto, faz-se  
146 necessária a revisão dos efeitos metabólicos associados à suplementação desse  
147 composto, bem como conhecer a dosagem segura e os efeitos em longo prazo. Nesse

148 sentido, o presente trabalho teve o objetivo de revisar as evidências científicas sobre o  
149 efeito da suplementação de MI, isolada ou combinada com seus isômeros ou outros  
150 compostos, sobre os parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina em mulheres  
151 com SOP.

152

## 153 **MÉTODOS**

### 154 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

155

156 A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: *Pubmed*,  
157 *Scopus*, *Web of Science* e Google acadêmico. O recorte temporal utilizado na revisão  
158 foi de 10 anos. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *myo-*  
159 *inositol*, *polycystic ovarian syndrome*, *PCOS* e *D-chiro inositol* (Quadro 1).

160 Os operadores booleanos (AND e OR) e de proximidade (NEAR) foram  
161 utilizados como estratégias de otimização da busca.

162 Além disso, as referências dos artigos selecionados nas bases também foram  
163 consultadas, considerando o recorte temporal e os critérios de elegibilidade, a fim de se  
164 ampliar a busca. As estratégias e critérios para a busca bibliográfica estão mostrados  
165 no Quadro 1.

166

### 167 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

168 Os critérios de elegibilidade estão mostrados no Quadro 2.

169 A revisão foi conduzida de acordo com os critérios metodológicos da  
170 recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e  
171 Metanálises)<sup>12</sup> e a pergunta de pesquisa foi elaborada a partir do acrônimo PICO (P –  
172 população; I – intervenção; C – comparação; O – desfechos), conforme Quadro 3.

173

### 174 SELEÇÃO, ANÁLISES CRÍTICA E DO RISCO DE VIÉS

175 A seleção dos artigos nas bases de dados foi realizada, inicialmente, pela leitura  
176 dos títulos e resumos. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra e avaliados quanto  
177 aos critérios de elegibilidade. Após essa etapa, foi realizada uma análise crítica dos  
178 ensaios clínicos, seguindo-se o *guideline* CONSORT<sup>13</sup> para avaliação da qualidade dos  
179 artigos e para a redação da revisão foram observados os aspectos descritos no  
180 PRISMA.

181 Os ensaios clínicos selecionados na etapa anterior foram submetidos à  
182 avaliação da qualidade metodológica e risco de viés por meio da ferramenta proposta  
183 pela Cochrane para ensaios randomizados (RoB2). Essa ferramenta classifica os  
184 estudos em: (1) baixo risco; (2) preocupação com viés; e (3) alto risco. A classificação  
185 é baseada em 5 domínios: (1) viés do processo de randomização; (2) viés por causa de  
186 divergências das intervenções pretendidas; (3) viés por causa de dados das  
187 observações faltantes; (4) viés na mensuração da observação; e (5) viés na seleção do  
188 resultado relatado<sup>14</sup>. Os resultados da análise foram inseridos na planilha do Excel®  
189 proposta para a ferramenta, com a finalidade de obtenção da avaliação final de cada  
190 artigo.

191

## 192 **RESULTADOS**

193 A partir da busca foram encontrados 215 artigos. Após a leitura do título e do  
194 resumo foram excluídos 198 artigos, restando um total de 17 artigos selecionados para  
195 essa revisão. Desses estudos, 12 são ensaios clínicos randomizados e 5 metanálises.

196 Os ensaios clínicos (n=12) foram conduzidos em vários países, sendo a maioria  
197 deles na Itália (n= 7), e os demais na Turquia (n= 1), na Geórgia (n= 1), no Irã (n= 1) e  
198 na Índia (n= 2). A amostra total avaliada nesses estudos foi de 741 mulheres. Observou-  
199 se heterogeneidade entre os estudos com relação aos critérios de inclusão, pois houve  
200 grande variação de idade, entre 13 e 45 anos, incluindo adolescentes que passaram  
201 recentemente pela menarca e mulheres em menopausa.

202 No que tange ao estado nutricional avaliado pelo Índice de Massa Corporal  
203 (IMC), observou-se que os estudos avaliaram mulheres eutróficas (n=6), com sobrepeso  
204 (n=5) e com obesidade (n=1). Quanto aos critérios de diagnóstico da SOP entre os  
205 estudos, identificou-se que grande parte utiliza os critérios de Rotterdam (n=9), exceto  
206 em 3 estudos, cujo critério foi o proposto pela *Androgen Excess and Polycystic Ovary*  
207 *Syndrome* (AE-PCOS) Society.

208 As formas de administração de mio-inositol investigadas nos ensaios clínicos  
209 foram: isolada (n= 8), associada com seu isômero d-chiro-inositol (n= 3) ou com outros  
210 compostos (n= 1, ácido gimnêmico e o L-metilfolato). A dose suplementada variou de  
211 1g/dia a 4 g/dia, sendo fornecidas em sachê [pó] (n=4) e pílula (n=1). Em alguns estudos  
212 a forma de administração não foi relatada<sup>15,16,17,18,19,20,21</sup>. A forma em gel foi investigada  
213 em apenas 1 estudo<sup>22</sup>. A duração da suplementação variou de 3 a 6 meses.

214 Foram avaliados ao total 11 parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina,  
215 sendo eles: glicose sérica (n=7), insulina sérica (n=9), índice HOMA-IR (n=10), razão  
216 glicose/insulina (n=1), teste oral de tolerância à glicose (n=3), curva insulinêmica (n=4),  
217 curva glicêmica (n=2), índice QUICK (n=1), Teste de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico  
218 (n=1), razão insulina imunorreativa/glicemia (n=1), índice Matsuda (n=1). Também  
219 foram avaliados nos estudos os seguintes parâmetros hormonais e metabólicos:  
220 homocisteína (n=1), volume ovariano (n=1), contagem de folículos antrais (n=1),  
221 Hormônio Anti Mulleriano (AMH) (n=1), proteína C-reativa (n=2), LH (n=10), FSH (n=8),  
222 prolactina (n=5), estradiol (n=5), androstenediona (n=7), 17-alfa-hidroxiprogesterona  
223 (n=3), razão LH/FSH (n=2), testosterona total (n=9), testosterona livre (n=5),  
224 Desidroepiandrosterona (DHEA-S) (n=7), SHBG (n=8), perfil lipídico: colesterol total  
225 (n=5), triglicerídeos (n=5), HDL-c (n=5), LDL-c (n=4), VLDL-c (n=2), razão ApoA/ApoB  
226 (n=1), TSH (n=1), índice de andrógenos livres (n=1) e cortisol (n=1). Observou-se que  
227 alguns estudos também realizaram avaliação de hirsutismo, pelo score de Ferriman-  
228 Gallwey (n=3), e de acne, pelo score de Cremoncini (n=1). Os parâmetros  
229 antropométricos avaliados foram o IMC (n=10) e a razão cintura/quadril (n=5).



230 Com relação a suplementação de mio-inositol de forma isolada, os principais  
231 desfechos encontrados nos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina foram:  
232 melhora da glicose sérica (n=5), redução do índice HOMA-IR (n=6), redução da insulina  
233 sérica (n=5), redução da razão glicose/insulina (n=1), redução dos parâmetros da curva  
234 glicêmica (n=1) além do aumento do índice Matsuda (n=1) e índice QUICKI (n=1). Os  
235 principais desfechos nos parâmetros hormonais foram: redução dos níveis séricos de  
236 testosterona total (n=1), testosterona livre (n=1), LH (n=1), razão LH/FSH (n=1), DHEA-  
237 S (n=1), prolactina (n=1), progesterona (n=1) e AMH (n=1).

238 Com relação aos desfechos metabólicos foram observadas melhora do perfil  
239 lipídico por meio da redução do LDL-c (n=1), colesterol total (n=2), triglicérides (n=2),  
240 VLDL-c (n=2) HDL-c (n=1), proteína C-reativa (n=1). Ademais foi observada redução da  
241 contagem de folículos antrais (n=1) e do volume ovariano (n=1). Apenas em 1 estudo  
242 foi relatada a redução de IMC (n=1).

243 A suplementação associada do mio-inositol com o seu isômero d-chiro-inositol  
244 também mostrou efeitos positivos na melhora dos parâmetros glicêmicos e de  
245 resistência à insulina por meio da redução da insulina sérica (n=3), da glicose sérica  
246 (n=1) e do índice HOMA-IR (n=2). Com relação aos parâmetros hormonais, foi  
247 observada redução de testosterona total (n=1), testosterona livre (n=1) e aumento tanto  
248 de SHBG (n=2) quanto de estradiol (n=2).

249 O tratamento da SOP com mio-inositol combinado com ácido gimnêmico e L-  
250 metilfolato foi investigado em apenas 1 estudo. Os autores relataram a redução nos  
251 níveis séricos de insulina, de glicose e dos parâmetros que compõem as curvas  
252 insulinêmica e glicêmica. Além disso, foi observada redução da testosterona total,  
253 colesterol, homocisteína e aumento do SHBG.

254 Cabe ressaltar que não foi relatado nenhum efeito adverso proveniente da  
255 suplementação com mio-inositol ou em associação com seu isômero nos estudos  
256 revisados.

257 Com relação às metanálises (n=5), estas avaliaram um total de 51 artigos, os quais  
258 incluem uma amostra de 1930 mulheres. Observou-se que nesses estudos a idade  
259 variou de 13 a 41 anos e a dose suplementada variou de 1 g/dia a 4 g/dia. As principais  
260 limitações encontradas nesses estudos foram heterogeneidade nas amostras avaliadas,  
261 diferentes critérios de inclusão e de exclusão, variação da dose suplementada e da  
262 duração do tratamento, diferentes critérios para diagnóstico da SOP e apresentação  
263 farmacêutica heterogênea: em sachê [pó], pílula e em gel. O tempo de intervenção  
264 nesse tipo de estudo variou de 3 a 6 meses.

265 As metanálises avaliaram um total de 18 parâmetros glicêmicos, de resistência  
266 à insulina, hormonais e metabólicos, sendo eles os mesmos elencados nos ensaios  
267 clínicos randomizados, como referido anteriormente. Cabe ressaltar que quanto ao  
268 efeito da suplementação de MI de forma isolada, as metanálises indicaram que os  
269 principais desfechos relacionados aos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina  
270 foram: redução dos valores séricos de insulina (n=1) e do índice HOMA-IR (n=2). Além  
271 disso, houve redução dos níveis de prolactina (n=1), de androstenediona (n=1) e de  
272 triacilgliceróis (n=1). Em relação à tolerabilidade, o uso de MI se mostrou mais tolerável  
273 quando comparado ao uso do medicamento metformina (n=2).

274 Na Figura 1 está mostrada a análise da qualidade dos estudos incluídos nessa  
275 revisão por meio da ferramenta Rob 2<sup>14</sup>. No que tange à análise do domínio 1, sete  
276 estudos foram classificados com baixo risco de viés e cinco estudos se enquadraram  
277 em "preocupação com viés", visto que não ficou claro como foi feito o processo de  
278 randomização e se o método de alocação foi ocultado. Em contrapartida, todos os  
279 estudos demonstraram boa homogeneidade em relação aos dados dos participantes no  
280 início do estudo.

281 Com relação ao domínio 2, a maioria dos estudos (n=8) se enquadraram na  
282 classificação de baixo risco de viés. No entanto, houveram estudos (n=4) que foram  
283 classificados como "preocupação com viés" devido aos participantes e pesquisadores  
284 estarem cientes das intervenções pretendidas no que se refere à exposição do estudo.

285 Todos os estudos foram classificados como “baixo risco de viés”, em relação aos  
286 critérios do domínio 3.

287 No que tange ao domínio 4, a maioria dos estudos (n=7) foram classificados  
288 como “baixo risco de viés”. Cinco estudos foram categorizados como “algumas  
289 preocupações”, sendo 3 deles pelo fato de não terem cegamento<sup>18,20,21,23,24</sup> e dois, por  
290 avaliarem os efeitos da suplementação em apenas 1 parâmetro glicêmico ou de  
291 resistência à insulina (HOMA-IR ou TOTG)<sup>20,21</sup>.

292 Por fim, todos os estudos foram classificados como baixo risco de viés para os  
293 critérios do domínio 5. Nesse sentido, a avaliação geral de risco de viés indicou em nove  
294 artigos o conceito “preocupação com viés” e, para três estudos, foi de “baixo risco de  
295 viés”.

296

## 297 **DISCUSSÃO**

298 A SOP caracteriza-se como um distúrbio que perpassa aspectos que vão além  
299 da questão reprodutiva, incluindo sinais e sintomas metabólicos correlacionados que  
300 cursam principalmente com a hiperinsulinemia e a RI<sup>25</sup>. Por essa razão, novos  
301 sensibilizadores de insulina, como o mio-inositol tem sido investigado como uma opção  
302 terapêutica mais segura e sem efeitos colaterais<sup>17</sup>.

303 Nesse sentido, dentre os estudos que avaliaram o efeito da suplementação de  
304 mio-inositol de forma isolada (n=8), Artini et al. (2013)<sup>26</sup> observaram melhora da  
305 sensibilidade à insulina a partir da redução dos níveis séricos de insulina e do índice  
306 HOMA-IR. A dose suplementada de mio-inositol foi de 2 g/dia associado ao ácido fólico  
307 por um período de 12 semanas. Esse estudo foi realizado com 50 mulheres submetidas  
308 a fertilização *in vitro* e que, portanto, estavam seguindo um regime de terapia hormonal.  
309 Nesse sentido, o desfecho primário estava mais direcionado aos parâmetros de  
310 fertilidade, como qualidade dos óocitos e números de folículos antrais. Além disso, os  
311 critérios de inclusão não pontuaram se essas mulheres estavam em algum tratamento

312 prévio para a SOP, como o uso de medicamentos ou sensibilizadores de insulina, visto  
313 que esse é um tratamento comum para melhorar a fertilidade de mulheres acometidas  
314 pela síndrome<sup>27</sup>.

315 Interessante notar que o uso do MI isoladamente em uma dose maior (4 g/dia)  
316 do que a ofertada no estudo anterior, e por um tempo mais longo de suplementação (6  
317 meses) acarretou redução significativa da razão LH/FSH, das concentrações séricas de  
318 testosterona total e do índice HOMA-IR, quando comparado à suplementação de DCI<sup>15</sup>.  
319 Cabe discutir, no entanto, que a resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR  
320 e pela razão Insulina imunorreativa/Glicemia. Ressalta-se que, embora o HOMA-IR seja  
321 um método de fácil aplicação para avaliar a sensibilidade à insulina, ainda representa  
322 uma técnica que não garante uma boa acurácia. Por isso, a necessidade de  
323 complementação com outros métodos diagnósticos<sup>28</sup>.

324 Ao comparar o efeito do MI com o tratamento farmacológico, a partir do uso da  
325 metformina, a maioria dos estudos indicaram que ambos os tratamentos se mostraram  
326 eficazes em melhorar todos os parâmetros de resistência à insulina. Nesses estudos, a  
327 dose de MI variou de 2 g a 4 g/dia, e o período, de 12 semanas a 6 meses.<sup>19,30,31</sup>  
328 Contrapondo esses resultados, destaca-se o estudo de Shokrpour et al. (2019)<sup>20</sup> em  
329 que foi relatado que a suplementação de MI se mostrou mais eficaz, comparado a  
330 metformina, na melhora dos parâmetros glicêmicos, por meio de uma redução da  
331 glicose, da insulina sérica e do índice HOMA-IR e um aumento no índice QUICKI. Esses  
332 autores também observaram melhoras significativas no perfil lipídico, a partir da redução  
333 dos níveis séricos de triacilgliceróis e de VLDL-c. Vale enfatizar o destaque feito pelos  
334 autores sobre a limitação na avaliação da resistência à insulina apenas pelo índice  
335 HOMA-IR, sendo importante a complementação do diagnóstico, utilizando-se outros  
336 testes como, por exemplo, teste oral de tolerância à glicose e o teste “padrão-ouro” do  
337 *clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico*<sup>29</sup>. Os autores também pontuam que a amostra do  
338 estudo foi pequena e o tempo de intervenção foi curto (12 semanas).

339 Tagliaferri et al. (2017)<sup>30</sup> discutem que apesar da metformina apresentar os  
340 mesmos efeitos benéficos do MI sobre a melhora do perfil metabólico, foi observada  
341 uma incidência de 21% de efeitos colaterais adversos associados ao medicamento  
342 (náuseas, anorexia, diarreia e desconforto abdominal). Ainda os autores pontuam que  
343 os efeitos colaterais da metformina parecem ser proporcionais à dose administrada.  
344 Nesse caso, mulheres com SOP que não toleram altas doses de metformina, parecem  
345 se beneficiar da associação do medicamento com o MI, a fim de garantir melhor  
346 tolerabilidade.

347 Em duas metanálises, Facchinetti et al. (2019)<sup>31</sup> e Zhang, Xing e He (2022)<sup>32</sup>  
348 corroboram que, apesar do MI se mostrar igualmente eficaz ou superior ao tratamento  
349 com a metformina, respectivamente, a principal diferença observada foi a ausência de  
350 efeitos adversos nas mulheres tratadas com MI em comparação àquelas que receberam  
351 o medicamento. Nesse sentido, os autores enfatizam que o MI pode ser uma boa opção  
352 terapêutica, visto que a ausência de efeitos colaterais garante melhor adesão ao  
353 tratamento. Apesar disso, é importante pontuar que administração de metformina é mais  
354 eficiente em reduzir principalmente o desenvolvimento de DM2 em mulheres com SOP  
355 em comparação ao MI. Isso se deve ao fato de que ainda há uma lacuna de estudos  
356 que atestem o efeito da suplementação de MI em longo prazo, principalmente com  
357 relação à prevenção de doenças crônicas associadas a resistência à insulina<sup>33</sup>.

358 Contraceptivos orais são considerados uma opção terapêutica que  
359 desempenham um papel importante no controle dos sinais e sintomas envolvidos na  
360 SOP, visto que são benéficos para controle da acne e do hirsutismo. No entanto, ainda  
361 existem poucos estudos sobre o efeito dos contraceptivos em longo prazo no perfil  
362 metabólico de mulheres acometidas pela síndrome, por isso a necessidade de  
363 investigação de novas alternativas de tratamento<sup>34</sup>. Nesse sentido, Ozay et al. (2016)<sup>17</sup>  
364 compararam o efeito da suplementação de MI versus o uso de contraceptivo hormonal  
365 em mulheres com SOP. A suplementação com MI acarretou melhora dos parâmetros  
366 glicêmicos, a partir da redução da glicose sérica, além da melhora do estado metabólico

367 e hormonal com a redução da prolactina, progesterona, AMH, contagem de folículos  
368 antrais e melhora do perfil lipídico. A dose suplementada de MI foi menor (1 g/dia) em  
369 comparação aos outros estudos, por isso os autores pontuam que provavelmente não  
370 observaram efeitos na redução do índice HOMA-IR devido ao curto período de  
371 intervenção (3 meses) e pela baixa dose suplementada. Não foram observadas melhora  
372 nos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina no grupo que recebeu  
373 contraceptivo, apenas efeitos significativos na redução da razão LH/FSH, LH e aumento  
374 do HDL-c.

375 Em contraposição, Pkhaladze, Barbakadze e kvashilava (2016)<sup>18</sup>  
376 suplementaram adolescentes diagnosticadas com SOP em uma dose maior (4 g/dia) de  
377 MI por um período de 3 meses, e observaram melhora em todos os parâmetros  
378 glicêmicos e de resistência à insulina tanto no uso do MI de forma isolada quanto  
379 associado a um contraceptivo hormonal. Os autores discutem que o contraceptivo é  
380 considerado um dos tratamentos mais comuns para a síndrome, no entanto salientam  
381 que o mesmo pode trazer prejuízos metabólicos já que apenas mascaram os sinais e  
382 sintomas da síndrome. O uso combinado com o MI pode ser benéfico para equilibrar os  
383 impactos em longo prazo do contraceptivo e evitar possíveis distúrbios metabólicos.

384 Por meio de uma metanálise com 17 ensaios clínicos randomizados, Jethaliya et  
385 al. (2022)<sup>35</sup> observaram que a suplementação de MI de forma isolada não se mostrou  
386 eficaz na melhora dos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina em mulheres  
387 com SOP, visto que houve melhora apenas no perfil hormonal, a partir da redução da  
388 prolactina e androstenediona. Contudo, os autores apontam que as amostras dos  
389 estudos analisados eram heterogêneas, tendo sido utilizados diferentes critérios de  
390 inclusão e de exclusão e heterogeneidade na dose suplementada (1,2 g a 4 g/dia), assim  
391 como na duração do tratamento (12 a 24 semanas).

392 Em contrapartida, as metanálises de Unfer et al. (2017)<sup>36</sup> e Zeng e Yang (2018)<sup>37</sup>,  
393 observaram que a suplementação de MI de forma isolada ou em associação com seu  
394 isômero DCI, foram eficazes em reduzir pelo menos um parâmetro avaliado, como o

395 nível de insulina sérica ou o índice HOMA-IR. Assim sendo, os autores enfatizam que o  
396 tratamento da SOP por meio do uso do MI é uma opção terapêutica barata e segura,  
397 apesar de ainda não haver evidências suficientes sobre o efeito do composto em outros  
398 parâmetros para além daqueles envolvidos na resistência à insulina, como melhora dos  
399 parâmetros hormonais e antropométricos.

400 Diante do que foi discutido, os estudos indicam que a suplementação de MI  
401 isolada, em uma dose segura de 4 g/dia em um período maior que 3 meses parece  
402 trazer efeitos benéficos na melhora do perfil metabólico e hormonal de mulheres com  
403 SOP. No entanto, os efeitos do MI, de forma isolada, nos parâmetros glicêmicos e de  
404 resistência à insulina ainda precisam ser melhor investigados em ensaios clínicos, a fim  
405 de se elucidar a dose e o tempo de suplementação adequados, bem como avaliar os  
406 efeitos utilizando diferentes métodos para avaliação da resistência à insulina. Vale  
407 enfatizar que, considerando os critérios de elegibilidade da presente revisão, apenas 1  
408 ensaio clínico avaliou a suplementação de MI em adolescentes e, portanto, são  
409 necessários mais estudos com esse público<sup>18</sup>.

410 Cabe discutir que alguns estudos têm investigado a ação sinérgica entre MI e  
411 seu isômero DCI. Esses compostos desempenham funções importantes como  
412 mediadores no mecanismo de sinalização da insulina contribuindo com diversas  
413 funções. Há que se pontuar, entretanto, que tecidos que possuem maior expressão da  
414 enzima glicogênio sintase (fígado, músculo e tecido adiposo) possuem maiores níveis  
415 de DCI, ao contrário de tecidos nos quais ocorre maior captação de glicose, como o  
416 ovário, cérebro e coração, que, portanto, são mais deficientes em DCI e ricos em MI.  
417 Nesse caso, é de suma importância que as moléculas atuem em equilíbrio  
418 principalmente nos ovários, onde o MI é mais abundante<sup>38</sup>.

419 Em distúrbios endócrinos como a SOP, o excesso de insulina no tecido ovariano  
420 estimula as enzimas epimerases que convertem o MI em DCI, o que induz a depleção  
421 de MI e o desequilíbrio dessa razão (MI/DCI). Dessa forma, Nordio e Proietti (2012)<sup>22</sup>  
422 demonstraram que o uso combinado dos dois compostos (MI e DCI) por três meses em

423 uma razão fisiológica de 40:1 se mostrou mais eficaz na melhora de parâmetros  
424 metabólicos envolvidos na resistência à insulina, quando comparado a suplementação  
425 isolada com MI em mulheres com SOP e sobrepeso. Observou-se no estudo a redução  
426 de insulina sérica, glicose sérica, além de melhora nos parâmetros hormonais a partir  
427 da redução do SHBG e testosterona total.

428 Benelli et al. (2016)<sup>23</sup> destacaram também uma melhora no índice HOMA-IR e  
429 redução significativa da insulina sérica, a partir da suplementação combinada de MI e  
430 DCI em mulheres obesas por 6 meses. Além disso, foram também observadas a  
431 melhora na função ovariana, por meio da redução do LH e testosterona livre, além de  
432 um aumento do estradiol e SHBG. Os autores enfatizam que a razão de 40:1 (1,1 g de  
433 MI e 27,6 mg de DCI) é interessante porque o DCI em pequenas quantidades pode  
434 restaurar a sensibilidade à insulina, induzindo a ovulação e reduzindo hormônios  
435 androgênicos. Já o MI, por sua vez, quando em abundância nos ovários, é capaz de  
436 estimular a produção de FSH, contribuindo para o adequado desenvolvimento de  
437 folículos por meio da captação da glicose no tecido ovariano.

438 Interessante discutir ainda que apesar da proporção fisiológica de 40:1 ser a  
439 mais utilizada para avaliar os efeitos metabólicos e hormonais dos dois isômeros em  
440 mulheres com SOP<sup>36</sup>, destaca-se que Kachhawa et al. (2022)<sup>24</sup> também observaram  
441 melhora significativa nos parâmetros glicêmicos e insulinêmicos com a suplementação  
442 dos inositóis em uma razão MI/DCI de 3,6:1 (1,1 g de MI associado a 300 mg de DCI)  
443 por um período de 6 meses. Nesse sentido, a suplementação combinada se mostrou  
444 mais eficaz na regulação do ciclo menstrual e melhora nos parâmetros de resistência à  
445 insulina, a partir da redução da insulina sérica e do índice HOMA-IR. Apesar de existir  
446 embasamento científico sobre o efeito metabólico do inositol na SOP, ainda não é bem  
447 estabelecido a proporção dos isômeros, visto que há grande heterogeneidade nos  
448 estudos.

449 Quanto ao uso combinado de MI com outros compostos, Stracquadanio, Ciotta  
450 e Palumbo (2018)<sup>21</sup> observaram que a suplementação de MI associada ao ácido



451 gimnêmico e L- metilfolato apresentou resultados significativos em mulheres obesas  
452 com resistência à insulina associada, quando comparado a suplementação de MI  
453 isoladamente. Os autores observaram redução da insulina sérica, da glicemia, dos  
454 parâmetros na curva insulinêmica e da curva glicêmica, além da redução do IMC,  
455 testosterona total e aumento do SHBG com a suplementação associada. Ademais,  
456 foram observados efeitos mais significativos na redução dos níveis séricos de colesterol  
457 total e de homocisteína. Nesse sentido, os autores destacam que o ácido gimnêmico  
458 possui efeitos hipoglicêmicos, pois o composto modula a produção de incretinas,  
459 responsáveis pela regulação do metabolismo da glicose no trato gastrointestinal, além  
460 de aumentar a regeneração de células  $\beta$  pancreáticas, favorecendo a captação de  
461 glicose mediada por enzimas. Já o L-metilfolato, forma ativa do ácido fólico, melhora a  
462 sensibilidade à insulina, assim como favorece uma melhor absorção e biodisponibilidade  
463 do MI.

464 Cabe ressaltar, no entanto, que ainda são escassos os estudos que associam o  
465 uso de MI com o ácido gimnêmico, assim como com outros compostos, sendo  
466 necessárias novas intervenções que testem o sinergismo entre os mesmos, visando a  
467 proposição de outras possibilidades de tratamento.

468

## 469 **CONCLUSÃO**

470 A suplementação de MI de forma isolada ou combinada com seu isômero se  
471 mostrou eficaz em melhorar pelo menos um dos parâmetros de resistência à insulina.  
472 Em relação à dose e duração da suplementação, observou-se que, no caso do MI de  
473 forma isolada, a dose de 4 g/dia se mostrou mais eficaz na redução global dos  
474 parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina, quando suplementada por um período  
475 igual ou maior a 3 meses. Observou-se que, em doses menores do que 1 g/dia, os  
476 efeitos da suplementação de MI se restringem apenas a redução da glicose sérica ou

477 melhora da curva glicêmica, demonstrando que os efeitos glicêmicos podem estar  
478 correlacionados com a dose suplementada.

479 A combinação do MI com seu isômero, na razão fisiológica de 40:1 parece ser  
480 mais eficaz na redução de ambos os parâmetros (glicêmicos e de resistência à insulina),  
481 quando comparada à outras razões. Em relação aos efeitos da associação do MI com  
482 outros compostos, estes ainda são inconclusivos, pois apenas um estudo avaliou essa  
483 interação.

484 Dessa forma, o uso do MI (isolado) se mostrou uma boa estratégia terapêutica  
485 no tratamento da SOP, sendo uma opção segura, de baixo custo e sem efeitos  
486 colaterais, quando comparado a outras formas de tratamento. No entanto, é importante  
487 que novos estudos definam melhor os efeitos do MI em longo prazo, bem como avaliem  
488 combinações benéficas deste com outros nutrientes ou compostos, principalmente na  
489 prevenção de doenças crônicas associadas a SOP.

490

491 **Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver.

492

493

#### 494 **REFERÊNCIAS**

495 1 Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary  
496 syndrome. *Clin Endocrinol.* 2006;65(2):137–45.

497

498 2 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to  
499 polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004;81(1):19–25.

500

501 3 Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Ronsisvalle E, Guido M, et al. Impact  
502 of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary  
503 syndrome. *Metabolism.* 1999;48(2):167–72.

504

505 4 Marshall JC, Dunaif A. Should all women with pcos be treated for insulin resistance?  
506 *Fertil. Steril.* 2012;97(1):18–22.

507 5 Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*  
508 2006;86:S13–4.

509

510 6 Vale VALD, Sossi LMC, Agnolin AA, Pinheiro ALDES, Souza BPC, Ferrari CA, et al.  
511 O uso de metformina no tratamento da síndrome dos ovários. *BJHR.* 2021;4(2):4426–  
512 36.

513

514 7 Oguz SH, Yildiz BO. An update on contraception in polycystic ovary syndrome.  
515 *Endocrinol Metab.* 2021;36(2):296–311.

516 8 De Leo V. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with pcos. Hum.  
517 Reprod.2006;21(9):2252–6.  
518

519 9 Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. Int. J.  
520 Endocrinol. 2018;2018:1–8.  
521

522 10 Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols:  
523 from established knowledge to novel approaches. IJMS.2021;22(19):10575.  
524

525 11 Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus d-chiro-inositol combined  
526 therapy in polycystic ovary syndrome. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2014;7(5):623–31.  
527

528 12 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.  
529 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.  
530 BMJ. 2021;n71.  
531

532 13 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.  
533 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.  
534 BMJ. 2021;n71.

535 14 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2:  
536 a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019; l4898.

537 15 Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and d -  
538 chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Gynecol.  
539 Endocrinol. 2014;30(3):205–8.

540 16 Nehra J, Kaushal J, Singhal SR, Ghalaut VS. Comparison of myo-inositol versus  
541 metformin on anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome in women. Int  
542 J Pharm Pharm Sci. 2017;9(4):144.

543 17 Ozay AC, Emekci Ozay O, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, Gulekli B. Different effects  
544 of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in pcos  
545 women. Int. J. Endocrinol. 2016; 2016:1–8.

546 18 Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-inositol in the treatment of teenagers  
547 affected by pcos. Int. J. Endocrinol. 2016; 2016:1–6.

548 19Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin  
549 sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome  
550 (PCOS). Gynecol. Endocrinol. 2017;33(1):39–42.

551 20 Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E,  
552 Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid  
553 profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with  
554 polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. Gynecol. Endocrinol.  
555 2019;35(5):406–11.

556 21 Stracquadanio M, Ciotta L, Palumbo MA. Effects of myo-inositol, gymnemic acid, and  
557 L-methylfolate in polycystic ovary syndrome patients. Gynecol. Endocrinol.  
558 2018;34(6):495–501.

559 22 Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol  
560 reduces the risk of metabolic disease in pcos overweight patients compared to myo-  
561 inositol supplementation alone. Eur Rev Med Pharmacol Sci. maio de 2012;16(5):575–  
562 81.

- 563 23 Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A combined therapy with myo-  
564 inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in  
565 pcos young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016:1–5.
- 566 24 Kachhawa G, Senthil Kumar KV, Kulshrestha V, Khadgawat R, Mahey R, Bhatla N.  
567 Efficacy of myo-inositol and D -chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation  
568 and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A  
569 randomized open-label study. *Intl J Gynecology Obste.* 2022;158(2):278–84.
- 570 25 Franks S, Mccarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome:  
571 involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006;29(1):278–85.  
572
- 573 26 Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al.  
574 Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary  
575 syndrome. A randomized study. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(4):375–9.
- 576 27 Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic  
577 ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(6):596–609.
- 578 28 Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfnas RDCG, Geloneze B. Análise crítica do uso  
579 dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à  
580 insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol*  
581 *Metab.* 2008;52(1):32–9.
- 582 29 Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência  
583 insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):208–15.
- 584 30 Tagliaferri V, Romualdi D, Immediata V, De Cicco S, Di Florio C, Lanzone A, et al.  
585 Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients?  
586 A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol.* 2017;86(5):725–30.
- 587 31 Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-  
588 inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of  
589 randomized clinical trials. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(3):198–206.
- 590 32 Zhang JQ, Xing C, He B. Short period-administration of myo-inositol and metformin  
591 on hormonal and glycolipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a  
592 systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Rev.*  
593 *Med. Pharmacol. sci.* 2022;26(6):1792–802.
- 594 33 Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl*  
595 *Med.* 2014;2(6):56.
- 596 34 Halperin IJ, Sujana Kumar S, Stroup DF, Laredo SE. The association between the  
597 combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in  
598 women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of  
599 observational studies. *Hum. Reprod.* 2011;26(1):191–201.
- 600 35 Jethaliya H, Gajjar N, Patel V, Deshpande S, Patel R. Efficacy of myo-inositol on  
601 anthropometric, metabolic, and endocrine outcomes in pcos patients: a meta-analysis of  
602 randomized controlled trial. *Reprod Sci.* 2022;29(8):2282–98.  
603
- 604 36 Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women  
605 with pcos: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.*  
606 2017;6(8):647–58.
- 607 37 Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a  
608 systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):30–8.

609 38 Monastra G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol  
610 and d -chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance  
611 in pcos patients. Gynecol. Endocrinol. 2017;33(1):1–9.

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654 **Tabela 1.** Estratégias e critérios para a busca bibliográfica

Base	Palavras-chave	Critérios Recorte temporal	Tipo de estudo	Artigos recuperados	Artigos selecionados
Pubmed	myo-inositol x polycystic ovarian syndrome	10 anos	ensaio clínico randomizado e metanálises	45	4
Pubmed	Myo-inositol x metformin x PCOS	10 anos	ensaio clínico randomizado e metanálises	23	7
Pubmed	Myo-inositol x D-chiro inositol x pcos	10 anos	ensaio clínico randomizado e metanálises	16	5
Scopus	myo-inositol x L-methylfolate	10 anos	ensaio clínico randomizado e metanálises	26	1
Web of science	Myo-inositol x D-chiro inositol x pcos	10 anos	ensaio clínico randomizado e metanálises	102	2

655

656

657

658 **Tabela 2.** Critérios de inclusão e de exclusão propostos para a revisão

Parâmetro	Critérios	
	Inclusão	Exclusão
População	Ensaio clínico realizado em mulheres diagnosticadas com SOP	Estudos pré-clínicos
Tipos de estudo	Ensaio clínico randomizado e Metanálises	Revisões da literatura, Estudos observacionais e estudos quase-experimentais
Comparação	Placebo, Intervenção	Ensaio clínico sem grupo placebo ou controle

659

660

661 **Quadro 3.** Descrição dos componentes PICO

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Mulheres adultas ou adolescentes diagnosticadas com SOP a partir de um critério diagnóstico: Rotterdam ou pela <i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome</i> .
I	Intervenção	Suplementação com mio-inositol ou D-chiro-inositol, isolado ou combinados entre si ou com outros compostos
C	Comparação	Placebo, isômero (D-chiro-inositol), contraceptivos e hipoglicemiantes.
O	Desfecho	Melhora nos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina.

662

**Quadro 4.** Resumo dos ensaios clínicos selecionados para a revisão sistemática.

Autor (ano)	Desenho metodológico	Forma, dose e tempo de administração	Parâmetros avaliados	Resultados principais
Artini et al. (2013) <sup>26</sup>	<p>N= 50 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 35 e 36 anos</li> <li>- <b>Eutróficas</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> <li>- Submetidas a fertilização <i>in vitro</i>.</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> Realizada por meio de envelopes numerados que foram distribuídos de acordo com a ordem de atendimento das pacientes.</p>	<p><b>Forma:</b> MI + ácido fólico</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n=25): MI 2 g + ácido fólico 200 µg <b>Fórmula em pó</b> Grupo B placebo (n=25): ácido fólico 400 µg</p> <p><b>Comparação:</b> ácido fólico</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina</li> <li>- Teste oral de tolerância à glicose</li> <li>- índice HOMA-IR</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH</li> <li>-FSH</li> <li>- Prolactina</li> <li>- Estradiol</li> <li>- Androstenediona</li> <li>-17 alfa-hidroxiprogesterona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A suplementação com MI melhorou a sensibilidade a insulina a partir da redução significativa da insulina de 52% e o índice HOMA-IR em 56%</li> <li>- A suplementação com MI não acarretou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</li> </ul> <p>Limitações: Não informado pelos autores</p>
Pizzo Laganà e Barbaro (2014) <sup>15</sup>	<p>N= 50 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 19 a 20 anos</li> <li>- <b>Eutróficas</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> </ul>	<p><b>Forma:</b> MI x DCI</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n=25): MI 4 g + ácido fólico 400 µg Grupo B (n=25): DCI 1 g + ácido fólico 400 µg</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Razão Insulina imunorreativa/Glicemia</li> <li>- HOMA-IR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A suplementação de MI se mostrou mais eficiente quando comparado à suplementação de DCI, pois o MI reduziu de forma mais significativa a Razão LH/FSH, as concentrações séricas de testosterona total e uma redução de 50% do índice HOMA- IR</li> </ul>

	<p><b>Método de randomização:</b> não esclarecido pelos autores.</p> <p><b>Ensaio clínico duplo cego</b></p>	<p><b>Comparação:</b> não avaliou com grupo placebo ou controle</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH</li> <li>- Razão LH / FSH</li> <li>- Testosterona total</li> <li>- Testosterona livre</li> <li>- DHEA-S</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- SHBG</li> <li>- Prolactina</li> </ul>	<p>- A suplementação com MI ou com DCI não acarretou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b> Não informado pelos autores</p>
Kachhawa et al. (2022) <sup>24</sup>	<p>N= 70 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 15 e 24 anos</li> <li>- <b>Eutróficas</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> feita por computadores mediante uso de envelopes.</p> <p><b>Ensaio clínico aberto</b></p>	<p><b>Forma:</b> MI e DCI</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n= 35): MI 1,1g + DCI 300mg <b>Razão: 3,6:1</b> <b>Fórmula em cápsula</b></p> <p>Grupo B (n=35): etinilestradiol 20ug + drospirenona 3mg</p> <p><b>Comparação:</b> Contraceptivo</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> <li>- RQC (Relação cintura quadril)</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- índice HOMA-IR</li> <li>- Perfil lipídico</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH</li> <li>- LH</li> <li>- Testosterona total</li> <li>- AMH</li> </ul>	<p>A suplementação combinada de MI + DCI em uma razão de 3:6:1 se mostrou mais eficaz na regulação do ciclo menstrual e melhora nos parâmetros de resistência à insulina, a partir da redução de 33% da insulina sérica e 31% do índice HOMA- IR. No entanto, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amostras pequenas</li> <li>- Estudo sem cegamento</li> </ul>
Nehra et al. (2017) <sup>16</sup>	<p>N= 71 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade: 15 a 45 anos</li> <li>- <b>Eutróficas</b></li> </ul>	<p><b>Forma:</b> MI x Metformina</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n= 35): MI 2g</p>	<p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- Razão glicose/ insulina</li> <li>- índice HOMA-IR</li> <li>- Colesterol total</li> </ul>	<p>Ambos os tratamentos se mostraram eficazes em melhorar todos os parâmetros de resistência à insulina e o perfil lipídico, no entanto, apenas quando comparado a linha de base</p>



	<p>- Diagnóstico de SOP [critério da sociedade de excesso de andrógenos]</p> <p><b>Método de randomização:</b> Sequência de alocação gerada por computador.</p> <p><b>Ensaio clínico aberto</b></p>	<p>Grupo B (n= 36): Metformina 1500mg</p> <p><b>Comparação:</b> Metformina</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p>- Triglicerídeos - HDL-c - LDL-c - VLDL-c</p> <p><b>Parâmetros hormonais:</b> - LH - FSH - Razão LH/ FSH - Testosterona total</p>	<p><b>Limitações:</b> - Intervenção de curta duração</p>
Ozay et al. (2016) <sup>17</sup>	<p>N= 106 mulheres</p> <p><b>Características:</b> - Idade: 18 a 28 anos - <b>Eutróficas</b> - Diagnóstico de SOP [critério da sociedade de excesso de andrógenos]</p> <p><b>Método de randomização:</b> Participantes com numeração ímpar foram alocados no grupo A e com número par foram alocados no grupo B.</p>	<p><b>Forma:</b> MI</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n= 35): MI 1g + ácido fólico 100 µg  Grupo B (n=54): Acetato de Ciproterona 2 mg + Etinilestradiol 0,035 mg</p> <p><b>Comparação:</b> Contraceptivo</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b> - IMC - RQC (Relação cintura quadril)</p> <p><b>Parâmetros androgênicos:</b> - Escore de Ferriman-Gallwey (hirsutismo)</p> <p><b>Parâmetros ovarianos:</b> - Volume ovariano - Contagem de folículos antrais</p> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b> - Insulina sérica - Glicose sérica - índice HOMA-IR - Colesterol total</p>	<p>- Após 3 meses de tratamento, foram observados efeitos significativos na redução da razão LH/FSH, LH e aumento do HDL-c apenas no grupo que recebeu contraceptivo hormonal. Com relação ao tratamento com MI, houve redução significativa dos níveis séricos de glicose, LDL-c, DHEAS, colesterol e prolactina. Além disso, os níveis séricos de progesterona, AMH, contagem de folículos antrais e volume ovariano reduziram significativamente em ambos os grupos</p> <p>- A suplementação com MI não acarretou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados.</p> <p><b>Limitações:</b> - Intervenção com curta duração</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Triglicerídeos</li> <li>- HDL-c</li> <li>- LDL-c</li> <li>- Proteína C-reativa</li> <li>- Razão ApoB/ApoA1</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona livre</li> <li>- Testosterona total</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- DHEAS</li> <li>- Estradiol</li> <li>- 17 <math>\alpha</math>-hidroxiprogesterona</li> <li>- Progesterona</li> <li>- Hormônio Anti Mulleriano</li> <li>- LH</li> <li>-FSH</li> <li>-TSH</li> <li>-SHBG</li> </ul>	
Pkhaladze, Barbakadze e kvashilava (2016) <sup>18</sup>	<p>N= 61 adolescentes</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade: 13 a 19 anos</li> <li>- <b>Eutróficas</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP (critério da sociedade de excesso de andrógenos)</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> não esclarecido pelos autores.</p>	<p><b>Forma:</b> MI</p> <p><b>Doses:</b></p> <p>Grupo A (n= 20): MI 4g + ácido fólico 400 mg</p> <p>Grupo B (n=20): Acetato de Ciproterona 3 mg + Etinilestradiol 30 <math>\mu</math>g</p> <p>Grupo C (n= 21): MI 4g + ácido fólico 400</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- HOMA-IR</li> <li>- Proteína C-reativa</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona livre</li> <li>- Testosterona total</li> <li>- DHEAS</li> </ul>	<p>Após o tratamento com MI, houve redução significativa de 43% do índice HOMA-IR, 5% da glicose sérica, 39% de insulina sérica, testosterona livre, proteína C-reativa, LH e IMC. O uso combinado de contraceptivo e MI, mostrou-se eficaz na melhora do perfil metabólico por meio da redução de 23% dos níveis séricos de insulina, de 25% do índice HOMA-IR, testosterona total, testosterona livre, DHEAS, LH, proteína-C-reativa e AMH</p>

	<p><b>Ensaio clínico aberto</b></p>	<p>mg + Acetato de Ciproterona 3 mg + Etinilestradiol 30 µg</p> <p><b>Comparação:</b> Contraceptivo</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AMH</li> <li>- SHBG</li> <li>- LH</li> <li>- Índice de andrógenos livres</li> </ul>	<p>- A suplementação com MI não acarretou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupos com amostras pequenas</li> <li>- Intervenção com curta duração</li> </ul>
<p>Nordio e Proietti (2012)<sup>22</sup></p>	<p>N= 50 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 18 e 41 anos (média: 28 anos)</li> <li>- Mulheres com <b>sobrepeso</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> não esclarecido pelos autores.</p>	<p><b>Forma:</b> MI + DCI</p> <p><b>Doses:</b> Grupo A (n= 24): MI 2 g</p> <p><b>Fórmula em pó</b></p> <p>Grupo B (n=26): MI 1,1g + DCI 27,6mg – <b>razão 40:1</b></p> <p><b>Fórmula em gel</b></p> <p><b>Comparação:</b> não avaliou com grupo placebo</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> <li>- RQC (Relação cintura quadril)</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicemia de jejum</li> <li>- Testes oral de tolerância à glicose</li> <li>- Curva insulinêmica</li> <li>- Insulina de jejum</li> <li>- índice HOMA-IR</li> <li>- Colesterol total</li> <li>- Triglicérides</li> <li>- LDL</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona livre</li> <li>- Testosterona total</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- DHEAS</li> <li>- 17-Beta estradiol</li> </ul>	<p>-A suplementação combinada de MI e DCI em uma razão fisiológica (40:1) se mostrou mais eficiente quando comparado à suplementação de apenas MI, pois foram observados efeitos significativos na redução percentual de 24% da insulina sérica e 11% da glicose sérica, além da redução significativa do SHBG e testosterona total no grupo suplementado com os dois isômeros. Entretanto, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>- A suplementação de apenas MI não acarretou efeitos significativos nos parâmetros avaliados.</b></p>

			- SHBG	
Benelli et al. (2016) <sup>23</sup>	<p>N= 46 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade: 23 a 32 anos</li> <li>- Mulheres <b>com sobrepeso</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> não esclarecido pelos autores.</p>	<p><b>Forma:</b> MI e DCI</p> <p><b>Doses:</b></p> <p>Grupo A (n= 21): MI 1,1g + DCI 27,3mg – <b>razão 40:1</b></p> <p><b>Fórmula em pó</b></p> <p>Grupo B (n=25): ácido fólico 200ug</p> <p>Comparação: ácido fólico</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- HOMA-IR</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH</li> <li>- LH</li> <li>- Testosterona livre</li> <li>- SHBG</li> <li>- 17-Beta estradiol</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- DHEAS</li> </ul>	<p>A suplementação combinada de MI + DCI se mostrou capaz de promover melhora na função ovariana, por meio da redução do LH e testosterona livre além de um aumento do estradiol e SHBG. Com relação à resistência à insulina, houve uma redução significativa de 48% da insulina sérica e de 42% do índice HOMA-IR. Em contrapartida, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p>
Fruzzetti et al. (2017) <sup>19</sup>	<p>N= 50 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade: 18 a 28 anos</li> <li>- Mulheres com <b>sobrepeso</b></li> <li>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</li> </ul> <p><b>Método de randomização:</b> sequência de alocação realizada por um terceiro e recrutamento das</p>	<p><b>Forma:</b> MI x Metformina</p> <p><b>Doses:</b></p> <p>Grupo A (n= 24): MI 4 g + ácido fólico 400 µg</p> <p>Grupo B (n=22): Metformina 1500 mg/dia</p> <p>Grupo controle (n= 30)</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Curva insulinêmica</li> <li>- HOMA-IR</li> <li>- Índice Matsuda</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona total</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- DHEAS</li> <li>- 17-Beta estradiol</li> </ul>	<p>O MI se mostrou igualmente eficiente à metformina no tratamento da SOP por meio da regularização do ciclo menstrual e da melhora significativa nos parâmetros de resistência à insulina, por meio da redução 28% do índice HOMA-IR, 38% da curva insulinêmica e aumento índice Matsuda. No entanto, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p>

	mulheres foi feito por meio de números aleatórios gerados por computador.  <b>Ensaio clínico duplo cego</b>	<b>Comparação:</b> Metformina  <b>Duração:</b> 6 meses	- SHBG - LH - FSH - Prolactina - Cortisol	
Shokrpour et al. (2019) <sup>20</sup>	N= 53 mulheres  <b>Características:</b> - Idade: 18 a 40 anos - Mulheres com <b>sobrepeso</b> - Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]  <b>Método de randomização:</b> números aleatórios gerados por computador.  <b>Ensaio clínico duplo cego</b>	<b>Forma:</b> MI x Metformina  <b>Doses:</b> Grupo A (n= 24): MI 4g + ácido fólico 400ug  Grupo B (n=22): Meformina 1500 mg/dia  <b>Comparação:</b> Metformina  <b>Duração:</b> 3 meses	<b>Parâmetros antropométricos:</b> - IMC  <b>Parâmetros metabólicos:</b> - HOMA-IR - Glicose sérica - Insulina sérica - Índice QUICK - Triglicerídeos - VLDL-c - LDL-c - HDL-c	A suplementação de MI se mostrou mais eficaz, comparado a metformina, na melhora dos parâmetros glicêmicos por meio de uma redução em 8% da glicose sérica, 17% da insulina sérica, 16% do índice HOMA-IR e um aumento em 3% no índice QUICK. Além disso, foram observadas melhoras significativas nos níveis séricos de triglicerídeos e VLDL-c. No entanto, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados  <b>Limitações:</b> - Avaliação de resistência à insulina apenas pelo HOMA-IR - Amostra pequena - Intervenção com curta duração
Stracquadiano Ciotta e Palumbo (2018) <sup>21</sup>	N= 100 mulheres  <b>Características:</b> - Idade: 24 a 32 anos - Mulheres com <b>sobrepeso</b>	<b>Forma:</b> MI + ácido gimnêmico + L-metilfolato x MI + ácido fólico	<b>Parâmetros antropométricos:</b> - IMC -RQC (Relação cintura quadril)	O uso combinado de MI associado ao ácido gimnêmico e ao L-metilfolato se apresentou mais eficaz na redução do IMC, testosterona total e aumento do SHBG. Ademais, foram também observados efeitos mais significativos na

	<p>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</p> <p><b>Método de randomização:</b> não esclarecido pelos autores.</p> <p><b>Ensaio clínico duplo cego</b></p>	<p><b>Doses:</b> Grupo A (n= 50): MI 2 g + 400 ug L-metilfolato + 75 mg ácido gimnêmico</p> <p>Grupo B (n= 50): MI 2 g + ácido fólico 400ug</p> <p><b>Comparação:</b> MI + ácido fólico</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros físicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escore de Cremoncini (acne)</li> <li>- Escore de Ferriman-Gallwey (hirsutismo)</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colesterol total</li> <li>- HDL-c</li> <li>- Triglicerídeos</li> <li>- Homocisteína</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- Curva glicêmica</li> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Curva insulinêmica</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH</li> <li>- LH</li> <li>- Estrogênio</li> <li>- Prolactina</li> <li>- DHEAS</li> <li>- SHBG</li> <li>- Testosterona total</li> </ul>	<p>redução dos níveis séricos de colesterol total e de homocisteína. Além disso, houve melhora nos parâmetros de resistência à insulina por meio da redução de 42% da insulina, de 5% da glicemia, 27% dos parâmetros na curva insulinêmica e de 7% na curva glicêmica</p> <p>-Para os demais parâmetros, nenhum efeito significativo foi observado.</p>
Tagliaferri et al. (2017) <sup>30</sup>	<p>N= 34 mulheres</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade média: 25 anos</li> </ul>	<p><b>Forma:</b> MI x Metformina</p> <p><b>Doses:</b></p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> <li>-RQC (Relação cintura quadril)</li> </ul>	<p>O uso de metformina apresentou efeitos significativos na redução dos níveis séricos de LH, estrogênio e andrógenos, além de redução do IMC e escore de Ferriman-Gallwey. Cabe ressaltar que</p>

	<p>- Mulheres com <b>obesidade</b></p> <p>- Diagnóstico de SOP [critério de Rotterdam]</p> <p><b>Método de randomização:</b> Sequência de alocação gerada por computador.</p> <p><b>Ensaio clínico randomizado do tipo crossover</b></p>	<p>Grupo A (n= 13): MI 1g</p> <p>Grupo B (n= 13): Meformina 1700mg</p> <p><b>Comparação:</b> Metformina</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses</p> <p><b>Desistência:</b> (n=7): devido aos efeitos colaterais gastrointestinais da metformina.</p> <p>(n=1): Uma mulher do grupo MI engravidou enquanto participava do estudo.</p>	<p><b>Características androgênicas:</b></p> <p>-Escore de Ferriman-Gallwey (hirsutismo)</p> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <p>- Curva insulinêmica</p> <p>- Teste oral de tolerância à glicose</p> <p>- Teste de <i>clamp</i> euglicêmico-hiperinsulinêmico</p> <p>- Perfil lipídico</p> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <p>- FSH</p> <p>- LH</p> <p>- Estrogênio</p> <p>- Prolactina</p> <p>- DHEAS</p> <p>- SHBG</p> <p>- AMH</p> <p>- Testosterona total</p> <p>- Androstenediona</p> <p>- 17 Alfa hidroxiprogesterona</p> <p>- Índice de andrógenos livre</p>	<p>tanto a suplementação de MI como o uso de metformina foi capaz de melhorar a resistência à insulina por meio do teste oral de tolerância à glicose e da curva glicêmica. Em contrapartida, não foram observados efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b></p> <p>- Amostra pequena</p>
--	--	---	--	--

IMC: índice de massa corporal; LH: hormônio Luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; SHBG: Globulina ligadora de hormônios sexuais; AMH: hormônio anti-mulleriano; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C: lipoproteína de densidade muito baixa; ApoA: Apolipoproteína A; ApoB: Apolipoproteína B; TSH: hormônio estimulador da tireoide e índice HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase.

**Quadro 5.** Resumo das metanálises selecionados para a revisão sistemática

Autor (ano)	Desenho metodológico	Forma, dose e tempo de administração	Parâmetros avaliados	Resultados principais
Jethaliya et al. (2022) <sup>35</sup>	<p>Metanálise com 17 ensaios clínicos randomizados (ECR)</p> <p>7ECR: MI + ácido fólico 8ECR: MI x metformina 2ECR: MI x contraceptivo</p> <p><b>Características:</b> - Idade entre 13 e 40 anos - IMC: Eutrofia à obesidade</p> <p><b>Recorte temporal:</b> 11 anos (2009 a 2020)</p> <p><b>Critérios de elegibilidade:</b> -Mulheres diagnosticadas com SOP - Ensaio clínicos randomizados em que o grupo controle recebeu placebo, metformina, ácido fólico ou contraceptivo - Estudos que testem o mio-inositol sozinho ou associado com ácido fólico - Estudos apenas em inglês</p>	<p><b>Forma:</b> MI</p> <p><b>Doses:</b> 1,2 g a 4g</p> <p><b>Comparação:</b> ácido fólico, metformina e contraceptivo</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses a 24 meses</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b> - IMC - RQC (Relação cintura quadril)</p> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b> - Glicemia de jejum - Insulina - HOMA-IR</p> <p><b>Parâmetros hormonais:</b> -SHBG - Testosterona Total - DHEAS - LH -FSH -Androstenediona -Prolactina</p>	<p>- A suplementação com MI melhorou de forma significativa apenas os níveis séricos de prolactina e androstenediona</p> <p>- A suplementação com MI não propiciou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b> -Heterogeneidade nas amostras dos estudos; -Diferentes critérios de exclusão e inclusão; - Heterogeneidade da dose suplementada e da duração do tratamento</p>



<p>Unfer et al. (2017)<sup>36</sup></p>	<p>Metanálise com 9 ensaios clínicos randomizados</p> <p>4ECR: MI + ácido fólico 1ECR: MI x DCI 2ECR: MI + DCI 2ECR: MI x contraceptivo</p> <p><b>Características:</b> - Idade: 13 a 41 anos - 2 RCTs com mulheres com sobrepeso. Sem relato do estado nutricional nos demais estudos.</p> <p><b>Critérios de elegibilidade:</b> - Mulheres diagnosticadas com SOP - Intervenção com apenas MI - Estudos que avaliaram HOMA-IR, androstenediona, testosterona e SHBG.</p>	<p><b>Forma:</b> MI, MI + ácido fólico, MI + DCI</p> <p><b>Doses:</b> 1,1 g a 4 g</p> <p><b>Comparação:</b> ácido fólico e contraceptivo. Demais estudos não avaliaram com grupo controle ou placebo.</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses a 6 meses</p>	<p><b>Parâmetros metabólicos:</b> - Insulina sérica - índice HOMA-IR</p> <p><b>Parâmetros hormonais:</b> - Testosterona Total - Androstenediona - SHBG</p>	<p>- A suplementação de MI melhorou de forma significativa apenas os níveis séricos de insulina e o índice HOMA-IR</p> <p>- A suplementação com MI não propiciou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b> - Heterogeneidade nos critérios de exclusão; - Alguns estudos não apresentaram os critérios para diagnóstico da SOP; - Heterogeneidade quanto à dose suplementada e a duração do tratamento</p>
<p>Zeng e Yang (2018)<sup>37</sup></p>	<p>Metanálise com 10 ensaios clínicos randomizados.</p> <p>6ECR: MI x ácido fólico 1ECR: MI + DCI x ácido fólico 3ECR: MI x metformina</p>	<p><b>Forma:</b> MI, MI + DCI</p> <p><b>Doses:</b> 1 g a 4 g</p> <p><b>Comparação:</b> metformina e ácido fólico</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b> - IMC</p> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b> - índice HOMA-IR</p>	<p>- A suplementação de MI melhorou de forma significativa apenas o índice HOMA-IR</p>

	<p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade: 23 a 30 anos</li> <li>- Mulheres com obesidade</li> </ul> <p><b>Critérios de elegibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECR que testaram o efeito da suplementação de MI;</li> <li>- Mulheres diagnosticadas com SOP;</li> <li>- Estudos em que o grupo controle recebeu placebo, metformina, ácido fólico ou contraceptivo.</li> </ul>	<p><b>Duração: 3 meses a 6 meses</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona Total</li> <li>- Testosterona livre</li> <li>- Estradiol</li> <li>- SHBG</li> <li>- FSH</li> <li>- LH</li> <li>- DHEAS</li> </ul>	<p>-A suplementação com MI não propiciou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</p> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amostras pequenas</li> <li>- Heterogeneidade quanto à dose suplementada e a duração do tratamento</li> </ul>
Facchinetti et al. (2019) <sup>31</sup>	<p>Metanálise com 6 ensaios clínicos randomizados</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 21 e 30 anos</li> <li>- IMC: eutrofia à sobrepeso</li> </ul> <p><b>Recorte temporal:</b></p> <p>4 anos (2013 a 2017)</p> <p><b>Critérios de elegibilidade:</b></p>	<p><b>Forma:</b> MI x Metformina</p> <p><b>Doses:</b></p> <p>Metformina: 1,5g a 2g/dia</p> <p>MI: 2g a 4g/dia</p> <p><b>Comparação:</b> metformina</p> <p><b>Duração: 3 meses a 6 meses</b></p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- índice HOMA-IR</li> <li>- Insulina sérica</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona Total</li> <li>- Androstenediona</li> <li>- SHBG</li> </ul>	<p>Não houve diferença significativa entre o uso de MI e metformina em relação à resistência à insulina, pois houve melhora do índice HOMA-IR e redução de insulina sérica tanto no uso do medicamento quanto no uso do MI. Apesar disso, o uso de MI se mostrou mais tolerável, apresentando menos efeitos colaterais</p> <p><b>Limitações:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mulheres diagnosticadas com SOP pelo critério de Rotterdam ou pela Sociedade de Excesso de Andrógenos;</li> <li>- Ensaios clínicos randomizados que testou o efeito da metformina versus mio-inositol;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresentação farmacêutica heterogênea: sachês e pílulas;</li> <li>- Heterogeneidade quanto à dose suplementada e a duração do tratamento;</li> <li>- Alguns estudos não apresentaram os desfechos primários e secundários de forma clara</li> </ul>
Zhang, Xing e He (2022) <sup>32</sup>	<p>Metanálise com 9 ensaios clínicos randomizados</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade entre 21 e 32 anos</li> <li>- IMC: eutrofia à sobrepeso</li> </ul> <p><b>Recorte temporal:</b> 7 anos (2010 a 2017)</p> <p><b>Critérios de elegibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaios clínicos randomizados que testaram o efeito da metformina versus mio-inositol;</li> <li>- Mulheres diagnosticadas com SOP pelo critério de Rotterdam ou pela</li> </ul>	<p><b>Forma:</b> MI x Metformina</p> <p><b>Doses:</b> Metformina: 500 mg a 1500 mg/dia MI: 1 g a 4 g/dia</p> <p><b>Comparação:</b> metformina</p> <p><b>Duração:</b> 3 meses a 6 meses.</p>	<p><b>Parâmetros antropométricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> <li>-RQC (Relação cintura quadril)</li> </ul> <p><b>Parâmetros metabólicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HOMA-IR</li> <li>- Insulina sérica</li> <li>- Glicose sérica</li> <li>- Triglicerídeos</li> <li>- Colesterol total</li> <li>- HDL-c</li> </ul> <p><b>Parâmetros hormonais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterona Total</li> <li>- SHBG</li> <li>- DHEAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A suplementação com MI se mostrou mais eficaz na redução dos valores séricos de triglicerídeos além de apresentar menos efeitos colaterais quando comparado ao uso da metformina</li> <li>- A suplementação com MI não propiciou efeitos significativos nos demais parâmetros avaliados</li> </ul> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poucos ensaios clínicos randomizados</li> <li>- Heterogeneidade quanto à dose suplementada e a duração do tratamento</li> <li>- Alguns estudos não eram duplo-cego</li> </ul>

	Sociedade de Excesso de Andrógenos			- Heterogeneidade nos critérios diagnósticos
--	------------------------------------	--	--	--

IMC: índice de massa corporal; LH: hormônio Luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; SHBG: Globulina ligadora de hormônios sexuais; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; índice HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase

Artigos	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Artini et al. (2013)						
Benelli et al. (2016)						
Fruzzetti et al. (2017)						
Kachhawa et al. (2022)						
Nehra et al. (2017)						
Nordio e Proietti (2012)						
Ozay et al. (2016)						
Pizzo Laganà e Barbaro (2014)						
Pkhaladze, Barbakadze e Kvashilava (2016)						
Shokrpour et al. (2019)						
Stracquadanio Ciotta e Palumbo (2018)						
Tagliaferri et al. (2017)						



Baixo risco



Preocupação com viés



Alto risco

D1 Viés do processo de randomização

D2 Viés por causa de divergências das intervenções pretendidas

D3 Viés por causa de observações faltantes

D4 Viés na mensuração da observação

D5 Viés na seleção do resultado relatado

**Figura 1.** Risco de viés dos estudos revisados pela ferramenta RoB2 proposta pela Cochrane.