

Abordagens terapêuticas na Síndrome do Ovário Policístico

Therapeutic approaches in Polycystic Ovary Syndrome

Abordajes terapéuticos en el Síndrome de Ovario Poliquistico

Luana Meireles Pecoraro¹, Milena Nunes Alves de Sousa¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar as terapêuticas utilizadas no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) discutidas na comunidade científica, como uma forma de ajudar na escolha terapêutica. **Métodos:** Revisão bibliográfica integrativa da literatura, através da busca ativa nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, U.S National Library of Medicine and the National Institutes Health e EBSCOHost, mediante uso de dois Descritores em Ciência da Saúde na língua inglesa, acrescidos do operador booleano, AND << “Polycystic Ovary Syndrome” AND Therapeutics >>, publicados nos últimos cinco anos e com texto completo. **Resultados:** A amostra final, composta por 33 artigos, evidenciou predomínio de publicações do Egito e China, na EBSCOHost e estudos clínicos prospectivos. Quanto ao tratamento, foram identificados o Letrozol para infertilidade, a intervenção dietética e modulação da microbiota intestinal para o hiperandrogenismo, e Metformina para as alterações metabólicas presente na SOP. **Considerações finais:** As terapêuticas utilizadas no tratamento da síndrome do ovário policístico devem ser de acordo com a queixa individual da paciente e sua eficácia, sendo as mais estudadas o Letrozol, a intervenção dietética, a modulação da microbiota intestinal e a Metformina.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico, Tratamento na SOP, Resistência à insulina.

ABSTRACT

Objective: To identify the therapies used in the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) discussed in the scientific community, as a way to help in the therapeutic choice. **Methods:** An integrative bibliographic review of the literature, through an active search in the Virtual Health Library, U.S National Library of Medicine and the National Institutes Health and EBSCOHost databases, using two Health Science Descriptors in English, plus the operator boolean, AND << “Polycystic Ovary Syndrome” AND Therapeutics >>, published in the last five years and with full text. **Results:** The final sample, composed of 33 articles, showed a predominance of publications from Egypt and China, in EBSCOHost and prospective clinical studies. As for treatment, Letrozole for infertility, dietary intervention and modulation of the intestinal microbiota for

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

hyperandrogenism, and Metformin for the metabolic changes present in PCOS were identified. **Final considerations:** The therapies used in the treatment of polycystic ovary syndrome should be according to the individual complaint of the patient and their effectiveness, the most studied being Letrozole, dietary intervention, modulation of the intestinal microbiota and Metformin.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Treatment in PCOS, Insulin resistance.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las terapias utilizadas en el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) discutidas en la comunidad científica, como forma de auxiliar en la elección terapéutica. **Métodos:** revisión bibliográfica integradora de la literatura, a través de una búsqueda activa en la Biblioteca Virtual de Salud, la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. y las bases de datos de los Institutos Nacionales de Salud y EBSCOHost, utilizando dos Descriptores de Ciencias de la Salud en inglés, más el operador booleano, AND << “Síndrome de Ovario Poliquístico” Y Terapéutica >>, publicado en los últimos cinco años y con texto completo. **Resultados:** La muestra final, compuesta por 33 artículos, mostró un predominio de publicaciones de Egipto y China, en EBSCOHost y estudios clínicos prospectivos. En cuanto al tratamiento, se identificaron Letrozol para la infertilidad, intervención dietética y modulación de la microbiota intestinal para el hiperandrogenismo y Metformina para los cambios metabólicos presentes en el SOP. **Consideraciones finales:** Las terapias utilizadas en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico deben ser acordes al padecimiento individual de la paciente y su efectividad, siendo las más estudiadas Letrozol, intervención dietética, modulación de la microbiota intestinal y Metformina.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico, Tratamiento en SOP, Resistencia a la insulina.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) pode ser definida como um distúrbio endócrino, caracterizado principalmente por um quadro de hiperandrogenismo clínico e bioquímico, além de disfunção ovariana na ausência de outros diagnósticos específicos. Envolve o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (HPO), que tem a função de reprodução e sobrevivência da espécie. A SOP funciona com um ciclo que se perpetua, envolvendo disfunções neuroendócrina, metabólica e ovariana de causas multifatoriais, de envolvimento genético como ambiental (JONAS CF, 2019).

Desde 1935 foi observada associação entre amenorréia, hirsutismo e obesidade com os ovários de aspecto policístico, descrito inicialmente por Stein e Leventhal. Com a evolução dos estudos, achados histológicos e características clínicas, foi denominado como “Síndrome dos Ovários Policísticos”, em que se observa anovulação e atraso menstrual com ciclos longos, devido os efeitos do hiperandrogenismo, em que promove também uma atuação sobre os folículos pilosos e sebáceos, levando ao hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e outros. Portanto, a SOP é um distúrbio heterogêneo, tem uma ligação com a resistência à insulina, disfunção metabólica e seus efeitos interligados (ROSA-E-SILVA AC, 2018).

O quadro clínico, portanto, está relacionado ao hiperandrogenismo. Devido às alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, ocorre uma secreção fora do padrão do Hormônio liberador de Gonadotrofina (GnRH) e, por consequência, uma hipersecreção do Hormônio Luteinizante (LH). Por esse

motivo, a paciente portadora de SOP apresenta anovulação e atraso menstrual com ciclos longos. Além disso, os efeitos do hiperandrogenismo se expressam sobre os folículos pilosos e sebáceos, levando ao hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e outros. Além disso, tem uma ligação com a resistência à insulina e disfunção metabólica (ROSA-E-SILVA AC, 2018).

As pacientes possuem uma tendência em apresentar acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, síndrome metabólica, inflamação, disfunção estética, risco aumentado para doenças cardiovascular e outros distúrbios. Destarte, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem proporcionar uma melhor qualidade de vida e prevenir o desenvolvimento dos agravos associados à síndrome (JONAS CF, 2019).

Epidemiologicamente, entre 6% e 16% das mulheres em idade reprodutiva possuem SOP (MEIER RK, 2018). Embora tenha havido crescente interesse da comunidade científica quanto ao tratamento da condição clínica desde seu diagnóstico no início da década de 1990, as indústrias farmacêuticas não têm dado a mesma atenção. Os medicamentos utilizados para tratar os sinais e sintomas da SOP são utilizados de forma *off-label*, pois ainda não foram aprovados medicamentos específicos para a sua terapêutica (MEIER RK, 2018).

Assim, apesar de ser conhecido sobre a etiopatogenia dessa síndrome, a abordagem terapêutica ainda é uma área deficitária em que muitas pacientes persistem com SOP sem um tratamento adequado (JIN P e XIE Y, 2018).

Ao considerar a afirmativa anterior e as proposições outrora apresentadas, a pesquisa tem o objetivo de reunir as terapêuticas utilizadas no tratamento da síndrome do ovário policístico discutidas na comunidade científica, como uma forma de ajudar na escolha terapêutica dos profissionais de saúde e também para conhecimento da população feminina portadora da síndrome, tendo em vista que o processo de tratamento deve ser um acordo entre o médico e o paciente da melhor maneira de alcançar um propósito em comum.

MÉTODOS

Adotou-se o método de revisão integrativa, que consiste em um estudo utilizado na Prática Baseada em Evidência (PBE), permitindo a combinação de diversas metodologias (SOUSA MNA, 2016). Com isso, tem o objetivo de fornecer informações amplas e incorporação das evidências científicas à prática clínica (SOUSA LMM, et al., 2017).

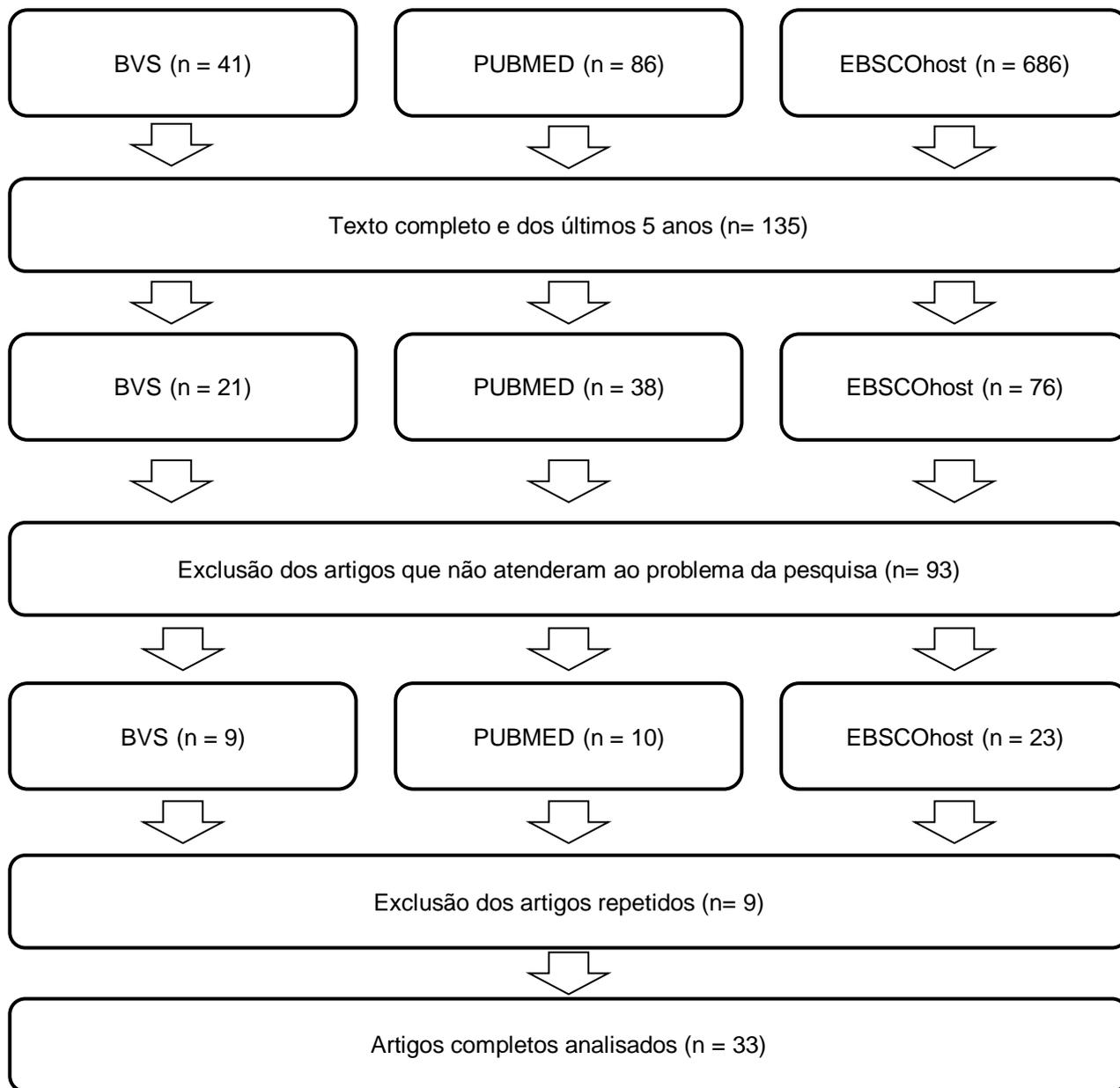
O estudo realizado consiste em uma revisão bibliográfica do tipo exploratória, com uma abordagem qualitativa, baseada em uma questão norteadora: “Quais são as abordagens terapêuticas evidenciadas nos estudos científicos para o tratamento da Síndrome do Ovário Policístico?”.

Foram selecionados dois descritores na língua inglesa validados na plataforma Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), acrescidos de operadores booleanos, “*Polycystic Ovary Syndrome*” AND “*Therapeutics*” e, posteriormente, utilizados nas bases de dados para busca dos artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *U.S National Library of Medicine and the National Institutes Health (PUBMED)* e *EBSCOHost*.

Para seleção e elegibilidade dos artigos, foram utilizados os filtros de inclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos e com texto completo. A partir disso, foram aplicados os critérios de exclusão para se obter a amostra da pesquisa: artigos que não condizem com a questão norteadora e estudos repetidos, totalizando uma amostra com 33 estudos (**Figura 1**).

Para os dados, foi analisado por meio do programa excel e posteriormente mapeado pelo programa Matador Network e Canva e esses dados foram calculados por meio de planilhas que geram quadros com qualiquantitativo com informações baseadas em cálculos simples de porcentagem.

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos sobre o objeto de estudo.



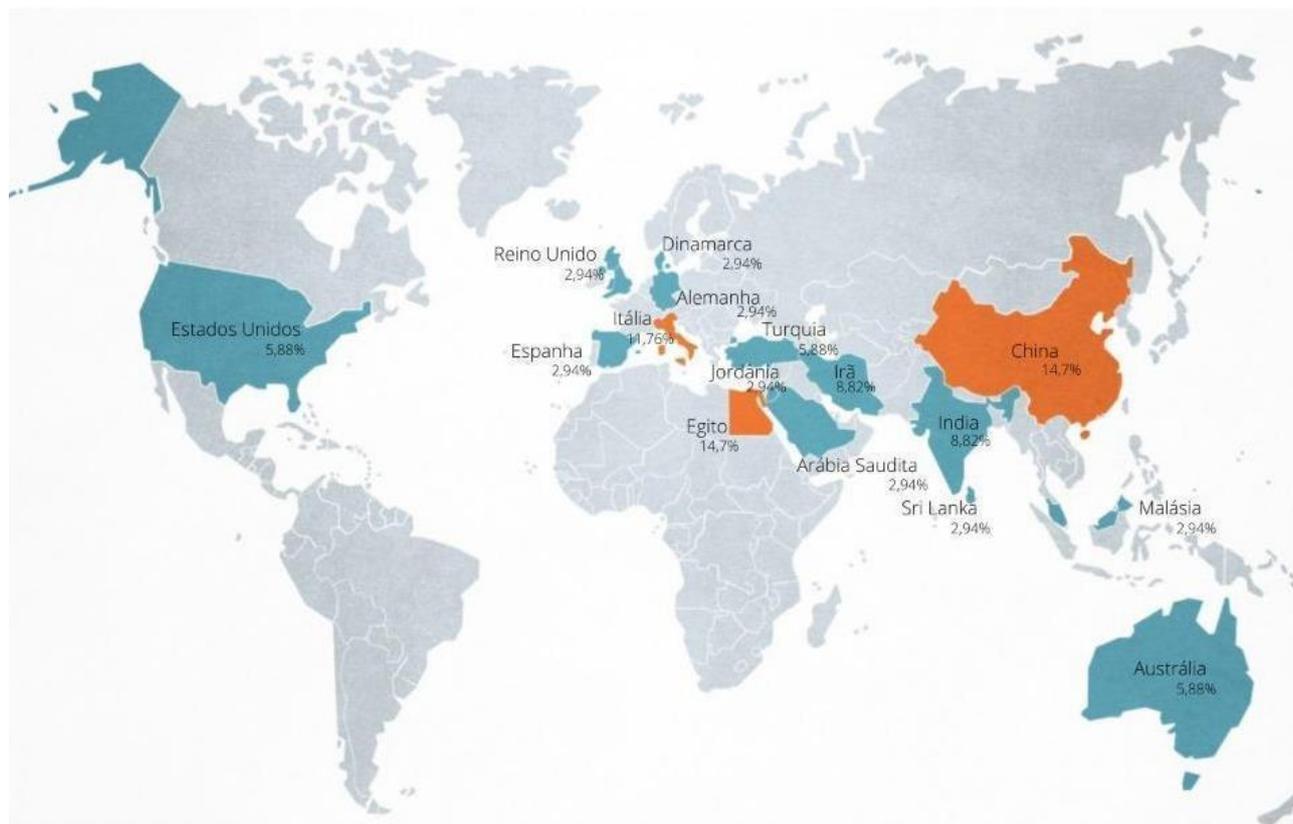
Fonte: Pecoraro LM e Sousa MNA, 2023.

Após selecionados a amostra final (n=33), os estudos foram analisados quanto aos autores, ano de publicação, título do artigo, base de dados em que foi publicado o artigo, identificação do periódico, país, tipo de estudo e definição dos tipos de terapêutica, sendo determinadas três categorias: 1) Tratamento para a Infertilidade, 2) Tratamento para o Hiperandrogenismo e 3) Tratamento para as alterações metabólicas, as quais respondem a pergunta norteadora. Conhecendo-se esses dados foi dado seguimento para interpretação, análise e síntese da revisão.

RESULTADOS

Quanto aos países das publicações há uma grande variedade, mas com predomínio do Egito e China igualmente representando 14,7% (n = 5) dos artigos publicados, cada (**Figura 2**).

Figura 2 - Países das publicações referente ao tratamento da Síndrome do Ovário Policístico.



Nota: Imagem criada pelo programa Matador Network.

Legenda: Os países marcados em laranja são os predominantes nas publicações do estudo e em azul os outros países dos artigos selecionados para esse estudo.

Fonte: Pecoraro LM e Sousa MNA, 2023.

Dos artigos selecionados, 69,7% (n = 23) estão na base de dados EBSCOhost e em relação aos tipos de estudo houve uma maior prevalência dos estudos clínicos prospectivos, equivalentes a 29,41% (n = 10), próximo aos ensaios clínicos randomizados, constituindo 26,47% (n = 9) dos estudos da amostra (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados quanto aos autores, ano, título, base de dados, periódico e tipo de estudo.

Autores/ano	Base	Periódico	Tipo de Estudo
Abbara A, et al. (2020)	BVS, PUBMED e EBSCOhost	The Journal of clinical investigation	Estudos pré-clínico
Abu Hashim H, et al. (2018)	EBSCOhost	Archives of Gynecology and Obstetric	Revisão sistemática e meta-análise
Acmaz G, et al. (2019)	EBSCOhost	BioMed research international	Ensaio clínico prospectivo
Ahmed A, et al. (2018)	EBSCOhost	Egyptian Journal of Hospital Medicine	Estudo observacional prospectivo
Akinoso-Imran AQ e Adetunji H (2018)	EBSCOhost	Middle East Fertility Society Journal	Revisão sistemática e meta-análises
Alkoudsi KT, et al. (2020)	PUBMED	J Eval Clin Pract	Ensaio clínico randomizado e cego único
Al-Obaidi MT, et al. (2019)	EBSCOhost	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	Estudo clínico prospectivo
Altinok ML, et al. (2018)	EBSCOhost	Gynecological Endocrinology	Ensaio clínico prospectivo randomizado
Arentz S, et al. (2017)	BVS, PUBMED	Phytotherapy research	Ensaio clínico prospectivo randomizado
Cena H, et al. (2020)	PUBMED	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Revisão
Che X, et al. (2021)	BVS e PUBMED	Annals of Nutrition and Metabolism	Revisão
D'amato G, et al. (2018)	EBSCOhost	Reproductive Biology and Endocrinology	Estudo piloto de coorte retrospectivo
El Faham D, et al. (2019)	EBSCOhost	Journal of Reproduction & Infertility	Ensaio clínico prospectivo
Fruzzetti F, et al. (2019)	EBSCOhost	Gynecological Endocrinology	Ensaio clínico prospectivo
Gadalla MA, et al. (2020)	BVS e EBSCOhost	International journal of fertility & sterility	Visão geral das revisões sistemáticas

Autores/ano	Base	Periódico	Tipo de Estudo
Gu Y, et al. (2022)	BVS	Frontiers in Endocrinology	Revisão Sistemática
Hu K, et al. (2022)	EBSCOhost	Reproductive Biology and Endocrinology	Revisão
Jin P e Xie Y (2018)	EBSCOhost	Gynecological Endocrinology	Revisão
Kamal D, et al. (2021)	PUBMED	Molecules	Revisão
Kamboj MK e Bonny AE (2017)	BVS	Translational pediatrics	Estudo de caso
Laganà AS, et al. (2018)	EBSCOhost	Archives of Gynecology and Obstetrics	Revisão sistemática e meta-análise
Mokhtari F, et al. (2019)	EBSCOhost	International journal of fertility & sterility	Ensaio clínico randomizado duplo-cego
Nasri K, et al. (2018)	EBSCOhost	BMC Endocrine Disorders	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
Pathmanathan S, et al. (2020)	EBSCOhost	Reports in Endocrinology	Estudo de caso
Qi X, et al. (2019)	BVS	Nature medicine	Revisão
Rahmani E, et al. (2018)	EBSCOhost	European journal of clinical investigation	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
Regidor P, et al. (2020)	BVS e PUBMED	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da literatura
Sachdeva G, et al. (2019)	EBSCOhost	Journal of Reproduction & Infertility	Estudo observacional prospectivo
Shamasbi SG, et al. (2019)	EBSCOhost	European Journal of Nutrition	Ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego
Sharma S, et al. (2019)	EBSCOhost	The Journal of clinical and aesthetic dermatology	Estudo longitudinal prospectivo
Skorupskaite K, et al. (2020)	BVS e PUBMED	Human Reproduction	Estudo randomizado
Yaman FK e Arslan A (2019)	EBSCOhost	Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi	Ensaio clínico prospectivo
Zahran KM, et al. (2018)	EBSCOhost	Middle East Fertility Society Journal	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Pecoraro LM e Sousa MNA, 2023.

Diante da variedade de tratamentos investigados para Síndrome do Ovário Policístico (SOP), observou-se que a maioria dos estudos buscam o tratamento para infertilidade 39,21% (n = 20), um quadro clínico comum nos portadores da síndrome. Além disso, também foram identificados tratamento para o hiperandrogenismo, representando 25,49% (n = 13) dos estudos e para as alterações metabólicas, 35,29% (n = 18) citam possíveis terapêuticas.

Referente ao tratamento para infertilidade o Letrozol foi o mais evidenciado nas pesquisas, citado em 7,84% (n = 4), por seguinte, o tratamento de atuação direta no hiperandrogenismo, uma consequência da SOP, teve uma equivalência nas formas de tratamento disponibilizadas atualmente, porém com maior evidência para intervenção dietética, alopata e fitoterapia, e modulação da microbiota intestinal, representando 3,92% (n = 2), por fim, o tratamento para as alterações metabólicas tem como principal terapia a Metformina, representada por 9,84% (n = 5) dos estudos selecionados (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Caracterização dos artigos selecionados quanto às categorias e subcategorias das abordagens terapêuticas na SOP.

Categoria	Subcategoria	Autores/ano	N	%
Tratamento para a Infertilidade 39,21% (n = 20)	Perfuração Ovariana Laparoscópica Unilateral ou Bilateral	Abu Hashim H, et al. (2018) Pathmanathan S, et al. (2020)	2	4,08
	Ácido Alfa-Lipóico	Fruzzetti F, et al. (2019)	1	2,04
	Mio-Inositol	Fruzzetti F, et al. (2019) Laganà AS, et al. (2018)	2	4,08
	Citrato de Clomifeno	Jin P e Xie Y (2018) Sachdeva G, et al. (2019)	2	4,08
	Cabergolina + Citrato de clomifeno	Zahran KM, et al. (2018)	1	2,04
	Citrato de clomifeno + Metformina	Ahmed A, et al. (2018)	1	2,04
	Letrozol	Jin P e Xie Y (2018) Akinoso-Imran AQ e Adetunji H (2018) Gadalla MA, et al. (2020) Al-Obaidi MT, et al. (2019)	4	8,16
	Amlodipina	El Faham D, et al. (2019)	1	2,04
	Melatonina associada a inseminação intrauterina	Mokhtari F, et al. (2019)	1	2,04
	Catequinas do chá verde	Kamal D, et al. (2021)	1	2,04
	Cirurgia Bariátrica	Jin P e Xie Y (2018)	1	2,04
	Agonista do Receptor de Kisspeptina (KISS1R)	Abbara A, et al. (2020) Skorupskaite K, et al. (2020) Hu K, et al. (2022)	3	6,12

Tratamento para o Hiperandrogenismo 25,49% (n = 13)	Intervenção dietética	Jin P e Xie Y (2018) Che X, et al. (2021)	2	4,08
	Suplementação simbiótica	Nasri K, et al. (2018)	1	2,04
	Prebiótico de Dextrina resistente	Shamasbi SG, et al. (2019)	1	2,04
	Contraceptivo oral combinado	Jin P e Xie Y (2018)	1	2,04
	Fitoterapia	Arentz S, et al. (2017)	1	2,04
	Modulação da Microbiota intestinal	Qi X, et al. (2019) Gu Y, et al. (2022)	2	4,08
	Progesterona	Yaman FK e Arslan S, (2019)	1	2,04
	Isotretinoína	Acmaz G, et al. (2019)	1	2,04
	Metformina	Sharma S, et al. (2019)	1	2,04
	Espironolactona	Jin P e Xie Y (2018)	1	2,04
Tratamento para as alterações metabólicas 35,29% (n = 18)	Mudança do estilo de vida	Jin P e Xie Y (2018) Kamboj MK e Bonny AE, (2017) Altinok ML, et al. (2018) Alkoudsi KT, et al. (2020)	4	8,16
	Contraceptivo oral	Jin P e Xie Y (2018) Kamboj MK e Bonny AE, (2017) Altinok ML, et al. (2018)	3	6,12
	Metformina	Jin P e Xie Y (2018) Kamboj MK e Bonny AE, (2017) Cena H, et al. (2020) Sharma S, et al. (2019) Altinok ML, et al. (2018)	5	10,2
	Liraglutida	Cena H, et al. (2020)	1	2,04
	Eprotirome	Jin P e Xie Y (2018)	1	2,04
	Prebiótico de Dextrina resistente	Shamasbi SG, et al. (2019)	1	2,04
	Fitoterapia	Arentz S, et al. (2017)	1	2,04
	Ômega-3	Rahmani E, et al. (2018)	1	2,04
	Total:			49

Fonte: Pecoraro LM e Sousa MNA, 2023.

DISCUSSÃO

A pesquisa sobre a SOP foi desenvolvida a fim de buscar melhores informações sobre o seu tratamento. Dessa forma, os principais achados consistem em 3 grupos de acordo com os transtornos fisiopatológicos causados pela SOP, infertilidade, hiperandrogenismo e transtorno metabólico. A infertilidade é uma queixa muito comum entre as portadoras do SOP e o estudo observou que 39,21% (n = 20) da amostra busca a conduta mais eficaz para esse transtorno, que ficou comprovado o Letrozol como a medida mais indicada. O hiperandrogenismo, como uma consequência dessa síndrome também tem sua importância, são variadas as opções antiandrogênicas, 25,49% (n = 13) dos artigos, mas duas terapêuticas se sobressaíram discretamente: intervenção dietética e modulação da microbiota intestinal. E as alterações metabólicas que são causa e efeito da SOP, representando 35,29% (n = 18) dos artigos selecionados, é abordado por um tratamento em conjunto, mudança de estilo de vida, Contraceptivo Oral e a Metformina.

Tratamento para a infertilidade

Enquanto um dos distúrbios hormonais mais comuns, a SOP sendo uma das maiores causas de infertilidade feminina atualmente. Portanto, é de grande importância definir a melhor estratégia terapêutica para ser aplicada na prática clínica. Sendo vários os estudos que indicam uma terapia a fim de intervir da fisiopatologia desse transtorno (GADALLA MA, 2020).

O Letrozol e Citrato de Clomifeno são fármacos utilizados na indução da ovulação em casos de Síndrome do Ovário Policístico. O Letrozol é um inibidor da aromatase cujo efeito principal consiste na inibição da produção de estrógeno, promovendo um feedback positivo no hipotálamo para aumento da liberação do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH) e síntese do hormônio Folículo Estimulante (FSH) na hipófise. O Citrato de Clomifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, tendo propriedades agonistas como antagonistas, mas observou-se que no uso clínico sua atuação é puramente como antagonista, interrompendo o feedback negativo ao nível hipotalâmico, e da mesma forma do Letrozol aumenta a secreção do FSH (SACHDEVA G, 2019).

Um novo estudo sugere que o Letrozol substituirá o clomifeno como primeira linha de tratamento para ovulação, sendo mais favorável para induzir a ovulação, pois está associado a maior taxa de ovulação e gravidez clínica e não parece causar eventos adversos aumentados como no Citrato de Clomifeno (JIN P e XIE Y, 2018; AKINOSO-IMRAN AQ e ADETUNJI H, 2018). Somado a isso, observou-se que o Letrozol foi superior a outros agentes farmacológicos (GADALLA MA, 2020) além de melhor efeito sobre a receptividade endometrial, pois o Citrato de Clomifeno pode diminuir a produção do fator de crescimento endotelial (VEGF), devido sua ação antiestrogênica, diminuindo o fluxo sanguíneo endometrial (AL-OBAIDI MT, 2019).

O Citrato de Clomifeno também teve sua eficácia avaliada em associação com a Cabergolina e com a Metformina. A adição de cabergolina ao Citrato de Clomifeno na indução da ovulação em mulheres inférteis euprolactinêmicas com SOP resulta em alta taxa de ovulação, porém com alta taxa de gravidez com aborto espontâneo, gravidez múltipla e taxas de hiperestimulação ovariana em comparação a utilizar apenas a monoterapia (ZAHKAN KM, 2018). A associação com a Metformina tem maior eficácia em comparação com a monoterapia no protocolo tradicional em pacientes com SOP em termos de ovulação e taxa de gravidez clínica sem qualquer prejuízo e efeitos colaterais na espessura endometrial (AHMED A, *et al.*, 2018).

Estudo reportou os benefícios do uso de metformina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (MELO AEF, *et al.*, 2019). Estas autoras afirmaram que a medicação propicia *benefícios* ao metabolismo da insulina e de hormônios sexuais, o que reduz os níveis de resistência insulínica e o mau prognóstico de diabetes mellitus tipo 2, soma-se a redução dos níveis de citocinas inflamatórias e sua atuação em casos de infertilidade em mulheres clomifeno-resistentes. A Kisspeptina é um regulador dos neurônios do hormônio liberador de gonadotrofina hipotalâmica (GnRH), sendo essencial para a fertilidade feminina. Portanto, o agonista do Receptor de Kisspeptina (KISS1R) aumenta os níveis de hormônio luteinizante (LH) nas portadoras da síndrome do ovário policístico por estímulo do aumento de GnRH (SKORUPSKAITE K, 2020). Diante do resultado do estudo, identificou-se que o agonista MVT-602 tem um potencial para tratamento dos

distúrbios reprodutivos femininos (ABBARA A, 2020), porém a aplicação da Kisspeptin ainda é inconclusiva, sendo necessário mais estudos avaliando seus efeitos (HU K, 2022).

Ademais, o Mio-Inositol pode promover a melhora do ciclo menstrual ao reduzir a resistência à insulina, pois o Mio-Inositol é um precursor do inositol, conhecido popularmente como vitamina do complexo B. Sua atuação consiste em facilitar a entrada de glicose na célula, atuando a nível intra-celular para sensibilização dos receptores de insulina. O estudo sugere que a associação do Inositol com o Ácido Alfa-Lipóico é eficaz na sensibilidade à insulina e distúrbios menstruais na SOP. Contudo, mais investigações em populações maiores são necessárias para confirmar a eficácia do Mio-Inositol (FRUZZETTI F, 2019; LAGANÀ AS, 2018).

Observou-se que o uso de Amlodipina por mulheres portadoras de SOP apresentaram uma maior espessura do endométrio comparado ao grupo placebo e detecção de folículo maduro na ultrassonografia. Esse bloqueador dos canais de cálcio provou melhorar o fluxo sanguíneo ovariano no momento da ovulação e aumentar a maturação folicular, intervindo na fertilidade (EL FAHAM D, 2019).

Já o estudo que avaliou a melatonina associada a inseminação intrauterina demonstraram melhora significativa da taxa de gravidez química, por melhorar a espessura endometrial após o tratamento (MOKHTARI F, 2019). Por sua vez, as catequinas do chá verde podem auxiliar na fertilidade da portadora de SOP, através da redução significativa no peso corporal em comparação com o grupo placebo, além de inibir o aumento da testosterona e hiperinsulinismo, porém ainda não foi realizado um ensaio clínico para avaliar a descoberta dos benefícios do chá verde (KAMAL D, 2021).

Como outra forma terapêutica, pode haver a intervenção cirúrgica, como a cirurgia bariátrica e pacientes obesas com SOP, pois implica na fertilidade ao melhorar as taxas de ovulação espontânea e as taxas de gravidez, além de reduzir risco de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, porém há chance de aumentar o risco de natimorto ou morte neonatal (JIN P e XIE Y, 2018).

E outra intervenção cirúrgica é a Perfuração Ovariana Laparoscópica Unilateral ou Bilateral, em que não há diferença significativa nas taxas de ovulação, gravidez, nascidos vivos ou aborto espontâneo quando comparado as duas intervenções de perfuração ovariana. Entretanto, consiste no último recurso para o tratamento da infertilidade na SOP. Há uma comparação (ABU HASHIM H, et al., 2018; PATHMANATHAN S, et al., 2020).

Tratamento para o hiperandrogenismo

O Hiperandrogenismo é o termo utilizado para descrever os sinais clínicos do aumento dos andrógenos no sangue ou apenas pela presença da expressão clínica. O quadro clínico caracteriza-se por hirsutismo, acne, alopecia, distúrbios menstruais e disfunção ovariana, síndrome metabólica e disfunção psicológica. Vários estudos abordaram a terapêutica anti androgênica, a fim de promover qualidade de vida para a portadora de SOP (JIN P e XIE Y, 2018).

A intervenção dietética é considerada o tratamento de primeira linha combinada às demais intervenções, podendo melhorar a saúde e o bem-estar das mulheres com a síndrome do Ovário Policístico, pois otimiza resultados hormonais e melhora a resistência à insulina, porém ainda são necessários estudos que avaliem o efeito da intervenção dietética a longo prazo (JIN P e XIE Y, 2018; CHE X, 2021). Em conjunto com a mudança do estilo de vida, há evidências de eficácias e segurança do fitoterápico em mulheres com excesso de peso com SOP, porém são necessárias futuras pesquisas para explicar os efeitos clínicos específicos de cada componente da combinação de ervas associada a intervenção dietética (ARENTZ S, 2017).

Ademais, a suplementação simbiótica e o Prebiótico de Dextrina resistente podem ser considerados para tratamento do hiperandrogenismo na SOP. A Suplementação de simbiótico por 12 semanas em mulheres com SOP pode aumentar significativamente a concentração sérica de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) auxiliando a controlar a quantidade de hormônios sexuais disponíveis para o corpo (NASRI K, 2018), já o Prebiótico de Dextrina resistente pode regular os níveis de andrógenos e suas manifestações, como hirsutismo e irregularidade do ciclo menstrual (SHAMASBI SG, 2019).

A terapêutica de primeira linha para controle a longo prazo da SOP são os contraceptivos orais combinados, composto de estrogênio e progesterona. Os contraceptivos orais combinados inibem o FSH e pode aumentar a concentração de SHBG, dessa forma reduz os níveis de testosterona livre e a atuação periférica dos andrógenos. Dessa forma, a terapia com o anticoncepcional pode restaurar o ciclo menstrual e melhorar o hiperandrogenismo, sendo indicado para as mulheres portadoras de SOP que não pretendem engravidar no momento (JIN P e XIE Y, 2018). Além disso, observou-se que a terapia com espironolactona após 6 a 12 meses houve reduções significativas no hirsutismo, e se for administrado em combinação com a Metformina, a melhora do hirsutismo foi melhor do que a monoterapia (JIN P e XIE Y, 2018).

A Metformina é uma eficaz terapia para o hiperandrogenismo e acne em mulheres com SOP, no estudo de 6 meses realizado, todas as mulheres apresentaram redução significativa de níveis androgênicos e aumento das concentrações plasmáticas da SHBG, com melhora das manifestações clínicas da SOP, principalmente o hiperandrogenismo e hirsutismo (SHARMA S, 2019). Assim como a Metformina, a Isotretinoína oral é uma alternativa importante para tratar a acne relacionada à SOP, em situações de contraindicações aos contraceptivos orais combinados, porém ainda é necessário estudos em larga escala para entender os efeitos da isotretinoína nas pacientes com SOP (ACMAZ G, 2019).

Outra opção de intervenção é com a progesterona, em que foi observado evidências de que a suplementação de progesterona resulta em melhores resultados dos testes de função pulmonar em pacientes com SOP, pois se sabe que os hormônios sexuais desempenham um papel importante na fisiologia respiratória, por esse motivo as respostas ventilatórias diferem entre os gêneros e variam de acordo com a fase do ciclo menstrual. Portanto, demonstrou-se que a progesterona pode melhorar a função pulmonar, reduzir inflamação e reparar o epitélio pulmonar danificado (YAMAN FK e ARSLAN S, 2019).

E uma alternativa para intervir no hiperandrogenismo desencadeado pela Síndrome dos Ovários Policístico, é com a modulação da microbiota intestinal, pois observou-se que *Bacteroides Vulgatus* está marcadamente elevado na microbiota intestinal de indivíduos com SOP, que resulta em aumento da interrupção das funções ovarianas, resistência à insulina e infertilidade. Alguns estudos observaram que o transplante de *Lactobacillus* via transplante de microbiota fecal pode diminuir os níveis de andrógenos e aumentar os níveis de estrógeno na SOP, regulando o ciclo menstrual. No entanto, como os estudos têm um pequeno tamanho da amostra são necessárias investigações em larga escala para que seja estabelecido a importância da microbiota intestinal na patogênese e complicações da SOP e sua modulação como abordagem terapêutica (QI X, 2019; GU Y, 2022).

Tratamento para as alterações metabólicas

As alterações metabólicas na SOP estão relacionadas principalmente à Hiperinsulinemia. Destarte, a Metformina atua como sensibilizador de insulina, melhorando o metabolismo. Estudos mostram que a metformina pode restaurar a ovulação em quase metade das mulheres com SOP que fazem uso da medicação. Contudo, a mudança do estilo de vida consiste na base de diversos tratamentos na medicina, sendo de extrema importância no tratamento das alterações metabólicas da SOP, pois um dos seus benefícios é a perda de peso com redução da resistência periférica à insulina e nível de glicose sérico, principalmente se coadjuvante com a Metformina (JIN P e XIE Y, 2018).

A metformina associada ao contraceptivo oral combinado é o primeiro passo apropriado no cuidado contínuo da paciente com SOP (ALTINOK ML 2018). Porém, o uso da metformina a longo prazo não está completamente elucidado, sendo necessário mais ensaios clínicos e estudos de acompanhamento (KAMBOJ MK e BONNY AE, 2017). Como terapia coadjuvante, a metformina pode ser associada à Liraglutida, um inibidor do GLP-1, considerada atualmente como uma das melhores medicações para perda de peso e com isso melhorar as comorbidades, diminuir a hiperinsulinemia e alcançar resultados clínicos significativos (CENA H, et al., 2020; SHARMA S, 2019). A SOP pode causar alterações dislipidêmicas associadas às alterações hormonais, como aumento do colesterol Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e redução do Lipoproteína de Alta densidade (HDL), por esse motivo, o Eprotirome pode ser um adjuvante no tratamento das alterações metabólicas, junto à mudança de estilo de vida com uma dieta específica e exercício físico, constituindo um

tratamento multidisciplinar. Simula um hormônio produzido pela glândula tireóide, reduzindo significativamente os níveis de LDL em pacientes que houve falha no tratamento com estatinas (JIN P e XIE Y, 2018).

Ademais, a suplementação com ômega-3 por 12 semanas atua na expressão gênica relacionada à insulina, lipídios e inflamação entre as mulheres com SOP, regulando o metabolismo da glicose e lipídios (RAHMANI E, 2018). Somado a isso, o ensaio clínico randomizado constatou que o consumo de prebiótico de dextrina resistente leva a uma redução significativa no colesterol total sérico, triglicerídeos, LDL, glicemia e testosterona livre, além do aumento de HDL nas mulheres com SOP. Os prebióticos também auxiliam na regulação dos ciclos menstruais, além dos parâmetros metabólicos (SHAMASBI SG, 2019).

Como enfatizado nos resultados, a mudança de estilo de vida demonstra valor e importância como base terapêutica, evidenciando resultados positivos principalmente quando associados nas demais terapêuticas. Logo, os fitoterápicos combinados com estilo de vida é uma intervenção possível nas alterações metabólicas, principalmente pela perda de peso (ARENTZ S, 2017).

Deste modo, pode-se evidenciar por meio dos achados na literatura que as mulheres com SOP enfrentam diversas dificuldades durante a abordagem terapêutica, além do problema no diagnóstico, sendo considerado um tratamento caro e pouco eficaz, em que depende de uma combinação de fatores, como queixa individual da paciente, problemas relacionados ao sistema de saúde e circunstâncias socioeconômicas. Portanto, cabe ao médico ter o conhecimento das terapêuticas para síndrome do ovário policístico para promover primordialmente a qualidade de vida para essas pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapêuticas utilizadas no tratamento da síndrome do ovário policístico devem ser de acordo com a queixa individual da paciente, pois as abordagens são diversas e direcionadas para a fisiopatologia da SOP. Para a infertilidade o tratamento mais indicado a princípio é o Letrozol, porém o Mio-Inositol mostrou eficácia considerável e a Perfuração Ovariana Laparoscópica é indicada apenas como última opção de tratamento. No caso do hiperandrogenismo clínico ou laboratorial a conduta observada é variada, mas com indicação geral de intervenção dietética, além da modulação da microbiota intestinal que tem se mostrado uma abordagem promissora. Já o tratamento para as alterações metabólicas consiste principalmente no uso da Metformina associado à mudança do estilo de vida.

Por conseguinte, oportuno mencionar as limitações desta revisão, centrada na observância de pequenas populações (amostras) avaliadas nas pesquisas, além da ausência de mais ensaios clínicos para demonstrar a segurança da terapêutica abordada. Portanto, estudos com melhores delineamentos metodológicos devem ser realizados, a fim de prover melhores evidências sobre a prevenção do agravo, promoção da saúde, diagnóstico e terapêutica da SOP na população feminina afetada.

REFERÊNCIAS

1. ABBARA A, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *The Journal of clinical investigation*, 2020; 130(12): e6739-6753.
2. ABU HASHIM H, et al. Unilateral or bilateral laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018; 297(4): e859-870.
3. ACMAZ G, et al. The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. *BioMed research international*, 2019; 2019(1): e1-5.
4. AHMED A, et al. Clomiphene citrate and metformin "stair step" protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome "PCOS". *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2018; 72(5): e4463-4468.
5. AKINOSO-IMRAN AQ e ADETUNJI H. Systematic review and meta-analysis of letrozole and clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*, 2018; 23(3): e163-170.

6. ALKOUDSI KT, et al. A. Assessing the effectiveness of a pharmaceutical care service on the quality of life of women with polycystic ovarian syndrome living in war and non-war countries. *J Eval Clin Pract*, 2020; 26(5): e1467-1477.
7. ALOBAIDI MT, et al. Impact of letrozole versus clomiphene citrate on endometrial receptivity in Iraqi women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2019; 44(4): e618-622.
8. ALTINOK ML, et al. Effect of 12-month treatment with metformin and/or oral contraceptives on health-related quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2018; (34)10: e859-863.
9. ARENTZ S, et al. Combined lifestyle and herbal medicine in overweight women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *Phytotherapy research*, 2017; 31(9): e1330-1340.
10. CENA H, et al. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(8): e2695-2709.
11. CHE X, et al. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2021; 77(6): e313-323.
12. D'AMATO G, et al. Mild ovarian stimulation with letrozole plus fixed dose human menopausal gonadotropin prior to IVF/ICSI for infertile non-obese women with polycystic ovarian syndrome being pre-treated with metformin: a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2018; 16(1): e1-8.
13. EL FAHAM D, et al. Can Amlodipine Improve the Pre-ovulatory Follicle Blood Flow in Women with Polycystic Ovarian Syndrome? *Journal of Reproduction & Infertility*, 2019; 20(2): e89.
14. FRUZZETTI F, et al. Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2019; 35(6): e506-510.
15. FURAT RENCBER S, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. *Journal of ovarian research*, 2018; 11(1): e1-16.
16. GADALLA MA, et al. Medical and surgical treatment of reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *International journal of fertility & sterility*, 2020; 13(4): e257.
17. GU Y, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13(1): e1-9.
18. HU K, et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2022; 20(1): e1-20.
19. JIN P, XIE Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2018; 34(4): e272-277.
20. JONAS CF. Uso terapêutico de mio-inositol como tratamento em pacientes com síndrome do ovário policístico. *UFRGS*, 2019; 1(1): e1-41.
21. KAMAL D, et al. Beneficial effects of green tea catechins on female reproductive disorders: A review. *Molecules*, 2021; 26(9): e2675.
22. KAMBOJ MK e BONNY AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Translational pediatrics*, 2017; 6(4): e248.
23. LAGANÀ AS, et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018; 298(4): e675-684.
24. MEIER RK. Polycystic ovary syndrome. *Nursing Clinics*, 2018; 53(3): e407-420.
25. MELO AEF, et al. Benefícios do uso de metformina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. *Revista Ciência & Desenvolvimento*, 2019; 12(3): e502-519.
26. MOKHTARI F, et al. Effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: a randomized clinical trial. *International journal of fertility & sterility*, 2019; 13(3): e225.
27. NASRI K, et al. The effects of synbiotic supplementation on hormonal status, biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Endocrine Disorders*, 2018; 18(1): 1-8.
28. PATHMANATHAN S, et al. A Case of Successful Treatment with Unilateral Oophorectomy in a Patient with Resistant Polycystic Ovary Syndrome. *Case Reports in Endocrinology*, 2020; 2020(1): e1-6.

29. QI X, et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nature medicine*, 2019; 25(8): e1225-1233.
30. RAHMANI E, et al. The effects of fish oil on gene expression in patients with polycystic ovary syndrome. *European journal of clinical investigation*, 2018; 48(3): e12893.
31. REGIDOR P, et al. Chronic inflammation in PCOS: the potential benefits of specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs) in the improvement of the resolutive response. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 22(1): e384.
32. ROSA-E-SILVA AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2018; 2018(1): e1-15.
33. SACHDEVA G, et al. Prediction of responsiveness to clomiphene citrate in infertile women with PCOS. *Journal of Reproduction & Infertility*, 2019; 20(3): e143.
34. SHAMASBI SG, et al. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. *European journal of nutrition*, 2019; 58(2): e629-640.
35. SHARMA S, et al. Efficacy of metformin in the treatment of acne in women with polycystic ovarian syndrome: a newer approach to acne therapy. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2019; 12(5) e34.
36. SKORUPSKAITE K, et al. Kisspeptin and neurokinin B interactions in modulating gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2020; 35(6): e1421.
37. SOUSA LMM, et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, 2017; 17(2): e17-26.
38. SOUSA MNA. Revisão integrativa da literatura: esclarecendo o método. *Medicina e Pesquisa*, 2016; 1(1): e345-358.
39. YAMAN FK e ARSLAN S. Effects of progesterone treatment in polycystic ovary syndrome on pulmonary functions. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2019; 76(2): e203-210.
40. ZAHARAN KM, et al. Clomiphene citrate plus cabergoline versus clomiphene citrate for induction of ovulation in infertile euprolactinemic patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Middle East Fertility Society Journal*, 2018; 23(3): e173-177.