

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE TRATAMENTOS PARA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO ASSOCIADA À RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Data de aceite: 01/08/2024

Beatriz Baglie Cunha

Adriana de Freitas Jesus

Giovanna Castilho Davatz

RESUMO: Introdução: A maioria das mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam resistência à insulina e outras anormalidades comuns como anovulação crônica e hiperandrogenismo. **Objetivo:** Atualizar informações sobre o tratamento da síndrome associada à resistência insulínica.

Métodos: Desenvolveu-se uma revisão de literatura integrativa através de buscas a artigos científicos nas bibliotecas virtuais PubMed e Scielo, nos anos de 2020 a 2022.

Resultados: a associação de Espirolactona, Pioglitazona e Metformina (SPIOMET) foi o tratamento mais benéfico, que normalizou a concentração da quimiocina (CXCL14), e melhorou o estado endócrino-metabólico das pacientes. Metformina solo e associada a outros medicamentos apresentaram melhoras nos sintomas e quadro clínico, além de intervenções relacionadas a alimentação e treinamento físico, enquanto que outras intervenções carecem de

mais estudos. **Conclusão:** O tratamento farmacológico com sensibilizadores de insulina são mais eficazes nos casos de distúrbios metabólicos vinculados à SOP, enquanto suplementações e adequações do estilo de vida auxiliam na melhora clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência à insulina. Síndrome do Ovário Policístico. Tratamento Farmacológico.

SCIENTIFIC UPDATE ON TREATMENTS FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE

ABSTRACT: Introduction: Most women with polycystic ovary syndrome have insulin resistance and other common abnormalities such as chronic anovulation and hyperandrogenism. **Objective:** To update information on the treatment of the syndrome associated with insulin resistance.

Methods: An integrative literature review was conducted through searches of scientific articles in the virtual libraries PubMed and Scielo, from 2020 to 2022. **Results:** The combination of Spironolactone, Pioglitazone, and Metformin (SPIOMET) was the most beneficial treatment, normalizing chemokine concentration (CXCL14) and improving the

endocrine-metabolic state of the patients. Metformin alone and in combination with other drugs showed improvement in symptoms and clinical condition, in addition to interventions related to diet and physical training, while other interventions require further study. **Conclusion:** Pharmacological treatment with insulin sensitizers is more effective in cases of metabolic disorders linked to PCOS, while supplements and lifestyle adjustments contribute to clinical improvement.

KEYWORDS: Insulin resistance. Polycystic Ovarian Syndrome. Pharmacological Treatment.

INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a mais comum doença endócrina-metabólica presente no sexo feminino, consistindo na maior causa de infertilidade (QORBANI et al., 2020). Acomete de 5 a 20% das mulheres em idade reprodutiva (PAOLI et al., 2020; HAIDARI et al., 2020; LI et al., 2021). Na pré-menopausa sua frequência é de 6 a 20% (TARANTO et al., 2020).

A SOP é caracterizada por uma ampla gama de sintomas e sinais, que influenciam a atividade reprodutiva, metabólica, social e psicológica das mulheres afetadas. Ciclos irregulares de menstruação, excesso de andrógenos (hiperandrogenismo), hiperinsulinemia e Resistência à Insulina (RI) são alguns deles (TABRIZI et al., 2020), além da falha crônica na ovulação e infertilidade (AMIRIAN et al., 2021) e obesidade, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia e risco cardiovascular (JEROBIN et al., 2021). Quando acomete adolescentes está relacionada na maioria dos casos com a gordura hepato-vascular em excesso e resistência insulínica, acompanhada por comorbidades como diabetes Mellitus tipo II (GARCÍA-BETRAN et al., 2021). Normalmente é diagnosticada com base nos critérios de Rotterdam (2003), (MARIN et al., 2021). Critérios esses no qual a mulher deve apresentar dois dos três sinais - anovulação crônica, ovários policísticos e hiperandrogenismo - não havendo outras enfermidades que sejam responsáveis por promoverem esses sinais ou sintomas (WOODWARD et al., 2020).

A RI é uma anormalidade metabólica (TARANTO et al., 2020; JIANG et al., 2021) gerada devido à alta concentração de glicose no sangue (LI et al., 2021) correspondente a um defeito no principal mecanismo após ligação da sinalização da insulina em virtude à exacerbação da fosforilação da serina e diminuição da fosforilação da tirosina do receptor de insulina (TARANTO et al., 2020).

A resistência à insulina está fortemente ligada ao sobrepeso ou obesidade, característica comum em pacientes com SOP (MARIN et al., 2021; JEROBIN et al., 2021). Altos níveis de triglicérides-glicose e triglicérides/colesterol de lipoproteína de alta densidade (TG/HDL) estão fortemente relacionadas a síndrome com a presença da RI (JEROBIN et al., 2021). A redução de 5% no peso corporal seria capaz de reduzir a resistência insulínica, hiperandrogenia e a hiperinsulinemia, além de aumentar a produção da globulina de ligação de hormônios sexuais séricos (SHBG), consequentemente melhorando as medidas reprodutivas anormais (ZHANG et al., 2022).

De acordo com Paoli et al (2020) e Jiang et al (2021), a RI desempenha um papel patogênico fundamental na síndrome, envolvendo cerca de 70% das portadoras. O estresse oxidativo é um dos fatores que aumentam os níveis de radicais livres que acabam resultando em uma peroxidação lipídica elevada e conseqüentemente também resulta em resistência insulínica (YAHAY et al., 2021).

A hiperinsulinemia é uma consequência comum da RI na SOP, que pode causar o hiperandrogenismo, o que leva à secreção inadequada de gonadotrofinas e ao aumento do hormônio luteinizante (LH) (QORBANI et al., 2020). O hiperandrogenismo é uma disfunção na ovulação e nos ovários policísticos que está ligada ao aumento do impulso simpático e à resistência à insulina, que é um potencial contribuinte para a dor musculoesquelética (JEWSON et al., 2020).

Admita-se que a hiperandrogenia seja promovida pela hiperinsulinemia causada por RI, que exacerba as disfunções hormonais e ovulatórias, pois a insulina aumenta a produção de andrógenos, induzida pelo hormônio luteinizante (LH) e reduz a síntese hepática da Globulina de ligação ao hormônio sexual sérico. A RI é agravada com o excesso de androgênio em mulheres com SOP, excesso este que se dá aos efeitos diretos causados na esteroidogênese das células ovarianas e pela falta de produção de IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina 1) pelo fígado e aumento deste hormônio livre, e pode levar ao hiperinsulinismo compensatório. Na generalidade, a obesidade, RI e hiperandrogenismo podem interagir e influenciar uns aos outros, auxiliando para o desenvolvimento da SOP (GARZIA et al., 2022). Independentemente do estado ovulatório, as pacientes com SOP ainda correm o risco de reduzir seu potencial de fertilidade e a diminuição da RI melhora as alterações, diminuindo os níveis de andrógenos e melhorando as funções menstruais e ovulatórias (ZHANG et al., 2022).

Paoli et al (2020) acrescenta que, os ovários das pacientes portadoras da síndrome geralmente possuem uma resposta normal à insulina, e a elucidação deste mecanismo tem como responsável o IGF-1. As ações do hormônio da insulina são mediadas por moléculas de glicano que contém D-Chiro-Inositol (DCI), um mensageiro diferenciado.

A terapia medicamentosa como adjuvante é frequentemente utilizada para aumentar a eficácia de peso e nas estratégias de alterações para melhora no estilo de vida. Modificações para uma vida mais saudável, atividade física e dieta são abordagens de primeira linha para o tratamento da SOP, entretanto são minimamente eficazes no tratamento de sintomas relacionados e perda de peso. (ELKIND- HIRSCH et al., 2022)

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é apresentar informações atualizadas sobre o tratamento da SOP, considerando que a maioria das mulheres afetadas apresentam resistência à insulina e outras anormalidades comuns como anovulação crônica e hiperandrogenia, hirsutismo, obesidade, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes Mellitus e hiperinsulinemia. Foi salientado a relevância da RI correspondendo a 70% em portadoras de SOP. Portanto buscamos analisar a relação da insulina com o desenvolvimento da SOP.

METODOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo corresponde a uma revisão interativa da literatura. Nesse contexto, a partir da string “insulin resistance” AND “polycystic ovary syndrome” realizou-se busca a artigos científicos nas bibliotecas virtuais PubMed e Scielo. Foi adotado como critério de inclusão o manuscrito possuir texto completo disponível gratuitamente, estar no idioma inglês e ter sido publicado nos anos de 2020 a 2022. Além disso, foram incluídos apenas estudos clínicos transversais ou ensaios clínicos randomizados. Com esse procedimento, encontrou-se 26 artigos na plataforma PubMed e 5 no Scielo.

Ao comparar-se as duas plataformas virtuais, excluiu-se artigos científicos repetidos e os que não se vinculavam à temática do estudo, resultando nas 31 referências bibliográficas utilizadas para a confecção do presente trabalho.

Diante do método proposto, seguiu-se à coleta do material os seguintes passos: 1) leitura exploratória; 2) leitura seletiva; 3) leitura crítica; 4) realização de resumo de cada material selecionado; 5) análise e discussão dos dados obtidos. A busca e análise do material foram feitas pelas autoras do trabalho, seguida de conferência pela professora orientadora.

REVISÃO DE LITERATURA

Artigos incluídos

São exibidos na tabela abaixo os objetivos e metodologias dos estudos clínicos transversais ou ensaios clínicos randomizados de 31 artigos científicos empregados neste trabalho, para assim defrontar os dados de cada estudo, destarte examinar semelhanças e diferenças de cada um.

Referência	Amostra e tratamentos aplicados
Akan, O. Y; Bilgir, O. (2022)	- 75 mulheres com SOP e 75 indivíduos para controle. Avaliou-se se os níveis de Dermcidina em mulheres com SOP em comparação com o grupo controle, e determinou-se sua ligação com os parâmetros hormonais e metabólicos.
Amirian et al. (2021)	-61 pacientes com SOP, inférteis, idades entre 18-38 anos; dois grupos: um recebeu 30mg de Pioglitazona diariamente e o outro placebo. Pioglitazona foi utilizada para possibilidade de gravidez bem-sucedida, com número de folículos médios e grandes em mulheres inférteis com SOP. Ambos receberam 150 mg de Citrato de Clomifeno entre o 3º e 7º dia ciclo menstrual.
Elkind- Hirsch et al. (2022)	- 82? pacientes com SOP receberam Liraglutida (LIRA) 3mg no peso 1x ao dia por 32 semanas, com o objetivo de avaliar a eficácia na redução do peso corporal e hiperandrogenismo.
García-Betran et al. (2021)	- 51 pacientes adolescentes com SOP e 21 controles pareados por idade. Foi investigado as alterações nos níveis de CXCL14 (motif quimiocina ligante-14) e os efeitos do tratamento com SPIOMET sobre CXCL14 em adipócitos humanos. Duração 1 ano.
Garzia et al. (2022)	- 108 mulheres com SOP, onde 53 terminaram o estudo, utilizaram Metformina 1500 mg/dia. O objetivo foi avaliar e identificar preditores confiáveis na terapia de Metformina utilizando ANNs (Redes neurais artificiais), priorizando a perda de peso e redução dos níveis de andrógenos plasmáticos.
Haidari et al. (2020).	- 41 mulheres com SOP, com idades entre 18-45 anos, que utilizaram 30g/dia de pó de linhaça e/ou modificaram o estilo de vida por 12 semanas. Foi avaliado os efeitos da suplementação com pó de linhaça nos biomarcadores metabólicos de mulheres com SOP.
Jiang et al. (2021)	- 93 pacientes com SOP e 77 para grupo controle. Foi investigado a relação entre os níveis séricos de asprosinia e os subtipos de síndrome dos ovários policísticos.
Jerobin et al. (2021)	-10 indivíduos com SOP e 9 para controle, foram avaliados no estado inicial e posterior à treinamento de exercício crônico de intensidade moderada com o objetivo do entendimento da interação entre CTRP-2/CTRP9 circulatório e GDF-8/GDF-15 por insulina, lipídios e o efeito do exercício em mulheres saudáveis e indivíduos com SOP.
Jewson et al. (2020)	- 48 portadoras de SOP receberam por 12 semanas Moxonidina ou placebo. Sendo observado em mulheres com SOP os efeitos da Moxonidina na dor de Aquiles, musculoesquelética em geral e tendão de Aquiles.
Kabakchieva et al., (2022)	- 88 mulheres, sendo 58 portadoras de SOP. Analisou-se os níveis de interleucina-18 em pacientes com SOP e saudáveis, focando na associação com as características clínicas, hormonais e metabólicas, e a obesidade.
Li et al. (2021)	-15 mulheres com idade entre 18-31. Investigou-se o impacto da alimentação restrita durante 6 semanas, sobre mulheres portadoras da SOP anovulatória.
Ma et al. (2021)	- 50 mulheres com sobrepeso/obesas com SOP, realizaram um tratamento combinado com Metformina 500 mg e Exenatida 2 mg, ou apenas metformina por 12 semanas. Procurou-se avaliar a eficácia terapêutica da Exenatida combinada com Metformina no peso corporal, bem como parâmetros metabólicos e endocrinológicos em mulheres com sobrepeso/obesidade com SOP.
Marin et al. (2021)	- 34 mulheres portadoras de SOP, com idades entre 18-40 anos, utilizando Mio-inositol, alfa-lactalbumina e ácido fólico por 6 meses. Ocorreu a avaliação dos efeitos de Mio-inositol com alfa-lactalbumina em dois grupos de mulheres portadoras de SOP que fazem tratamento no México e Itália.
Ozay et al., (2022)	- 60 pacientes, sendo 30 mulheres portadoras de SOP com hiperandrogenismo e 30 saudáveis para grupo controle. Avaliou-se e comparou-se os níveis de asprosinia nos dois grupos, analisando sua relação com o hiperandrogenismo.
Paoli et al. (2020)	- 14 mulheres em idade fértil (18-45 anos) com excesso de peso e SOP foram submetidas a dieta cetogênica, por 12 semanas. Foram investigados os efeitos de dieta em mulheres com idade fértil e com SOP.
Qorbani et al. (2020)	- 80 mulheres com SOP. Foram avaliados a eficácia e segurança da administração de Oligopina por 3 meses sobre as características hormonais e metabólicas das mulheres com SOP.
Ramanjaneya et al. (2020)	-11 mulheres com SOP e 10 saudáveis, foram realizadas medições de proteínas, exercícios supervisionados, durante 8 semanas. Buscou-se compreender a relação entre os fatores de crescimento dos fibroblastos endócrinos e fetuina-A em resposta ao IR induzida por intralipídios e a combinação de intralipídios e insulina em mulheres com SOP ou saudáveis.
Ribeiro et al. (2021)	- 87 mulheres com SOP e idade entre 18-39 anos. Observou-se efeitos do treinamento físico aeróbico (contínuo e intermitente) durante 16 semanas no comprimento dos telômeros e a relação com os critérios metabólicos, hormonais e antropométricos em mulheres com SOP.

Rondanelli et al. (2021)	- 12 mulheres normais e com sobrepeso. Objetivou-se avaliar a eficácia de uma nova formulação de Berberina 550 mg na resistência à insulina como um ponto primário, durante 60 dias.
Shah et al. (2021)	-94 mulheres com idades entre 18-40 anos, sendo que 34 utilizaram pílulas contraceptivas orais contínuas, 31 modificaram o estilo de vida e 29 fizeram a combinação de ambos. No fim, todas receberam Clomifeno e foram examinados os efeitos de tratamentos comuns para a (SOP) em um painel de hormônios reprodutivos e metabólicos durante 16 semanas.
Tabrizi et al. (2020)	- 48 mulheres obesas e com SOP. Buscou-se avaliar os efeitos da suplementação de tilacóides (5 g/dia) por 12 semanas, combinada com uma dieta com restrição calórica no perfil antropométrico e metabólico de mulheres obesas com SOP.
Taranto et al. (2020)	- 87 pacientes com SOP e 40 para grupo de controle. Investigou-se a prevalência e os fatores associados à doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres com SOP.
Tarkesh et al. (2022)	- 84 mulheres, entre 18-40 anos, foram divididas em 2 grupos, sendo um de intervenção utilizando 90µg/dia de Menaquinona-7 (Vitamina K2) e outro de comparação, utilizando placebo, por 8 semanas. Avaliou-se o efeito da administração de vitamina K2 sobre o estado de depressão em mulheres portadoras de SOP.
Wen et al. (2022)	- 342 mulheres com SOP e RI, com idade de 18 a 40 anos. Duração 3 meses. Esse estudo avaliou se acupuntura melhora a sensibilidade a insulina em mulheres com SOP e RI de forma mais eficaz que a Metformina.
Woodward et al. (2020)	- 51 mulheres adultas com SOP. intervenção de exercício de 12 semanas. Objetivou-se verificar a viabilidade da implementação de treinamento físico e/ou intervenção de atividade física no estilo de vida em mulheres com SOP.
Xing et al. (2022)	- 60 mulheres com SOP. Foi avaliado os efeitos da monoterapia com Metformina e associada a Liraglutida (LIRA) durante 12 semanas para avaliar os perfis gonadal e metabólico em pacientes com sobrepeso.
Xu et al. (2020)	- 81 participantes com SOP. Este estudo investigou se a combinação de SWJQD (Shouwu Jiangqi Decoction) e acupuntura pode aliviar os sintomas clínicos e melhorar a resistência à insulina em pacientes com SOP durante 3 meses.
Yahay et al. (2021)	- 72 portadoras de SOP. Objetivou-se avaliar os efeitos da intervenção dietética com 25g/dia de óleos, canola e azeite de oliva em comparação com óleo de girassol no perfil lipídico e gravidade do fígado gorduroso em mulheres com SOP por 10 semanas.
Yang et al. (2020)	- 88 mulheres com SOP. Estudo da alteração do número de cópias de DNA mitocondrial (mtDNA-CN) em pacientes com SOP que foram tratadas com Metformina, durante 1 ano.
Zhang et al. (2022)	- 51 mulheres com SOP não diabéticas e com sobrepeso entre 18 e 40 anos, receberam o tratamento com Metformina 2000 mg/dia mais Canagliflozina (CANA) 100mg/dia, esse estudo comparou a eficácia combinada e apenas do MET.
Zegher et al. (2021)	- 58 meninas com SOP e 20 controle. Foi avaliado a hipótese de baixa concentração de GDF-15 circulante em pacientes não obesas com SOP e de efeitos dos contraceptivos orais e da SPIOMET.

Tabela 1: Características das amostras e tratamentos apresentados nos artigos científicos.

Fonte: elaborado pelos autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agrupando as informações apresentadas pelos artigos científicos seletados, os estudos englobam aproximadamente 2094 mulheres portadoras de SOP, com uma média de desistência de 15-20%, com idades entre 18 e 59 anos e ainda mulheres saudáveis para grupo controle. O número e faixa etária das participantes varia de acordo com o estudo científico.

As características predominantes das mulheres participantes são: obesidade, hiperandrogenismo, infertilidade, anormalidades metabólicas, morfologia do ovário policístico e anormalidades metabólicas, sendo a mais presente a resistência insulínica, sendo assim, a caracterização do diagnóstico da síndrome do ovário policístico (JEANG et al., 2021).

Em relação aos níveis *séricos de asprosina* investigou-se a relação entre os subtipos de síndrome dos ovários policísticos. Asprosina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo branco que induz o fígado a aumentar os níveis de glicose no plasma. O OLF734 é um receptor olfativo que modula a produção de glicose hepática quando se liga a asprosina. Pacientes portadoras de SOP com hiperandrogenismo ou RI, apresentam níveis significativamente mais baixos de asprosina *sérica, se correlacionando com distúrbios metabólicos (JIANG et al., 2021)*.

De acordo com Taranto et al. (2020), pacientes com SOP são um grupo de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), e os dois associados apresentam maiores frequências de resistência insulínica. O NAFLD foi associado independentemente com circunferência da cintura.

A Berberina, um alcaloide utilizado como sensibilizador de insulina contra diabetes tipo II, infecções e hipercolesterolemia na medicina fitoterápica chinesa, foi utilizada em estudo por Rondanelli et al. (2021), com o objetivo de avaliar a eficácia contra RI, obesidade e dislipidemia, visto que a Berberina tem como alvo a proteína quinase estimulada por AMP, comum à RI, geração de glicose e oxidação de *ácidos* graxos. Neste estudo, a Berberina de 550 mg foi utilizada por 60 dias na RI, e mostrou que pode ter uma atividade positiva na redução da resistência à insulina, acne, andrógenos, inflamação, na regulação do metabolismo lipídico e na melhora da composição corporal, além de auxiliar na diminuição do andrógeno, assim podendo representar uma nova estratégia de suplementação clínica para a síndrome.

Foi avaliado a eficácia terapêutica da Exenatida de 2g combinada com Metformina de 500 mg por doze semanas no peso corporal, bem como parâmetros metabólicos (RI) e melhora a sensibilidade à insulina, em pacientes com SOP e sobrepeso/obesidade. A Metformina é capaz de reduzir os *níveis de andrógenos, melhorando a tolerância a glicose e aumentando a taxa de ovulação por ação de sensibilizador de insulina*, porém os resultados em relação a perda de peso não são satisfatórios. Exenatida, um agonista do receptor GLP-1 e peptídeo 1, faz parte de uma classe de novos agentes antidiabéticos, e seus efeitos incluem aumento dependente de glicose da secreção de insulina e multiplicação de células β das ilhotas, sendo eficaz na RI e na redução da tolerância à glicose, estando também associada a perda de peso por meio do aumento da saciedade. Foi concluído que a associação é mais eficaz do que a Metformina solo (MA et al., 2021).

O tecido adiposo pode estar implicado nas modificações metabólicas da SOP, sendo o alvo em estudo de García-Betran et al. (2021). A CXCL14 (ligante 14 da quimiocina) *é liberada por gordura marrom e possui ação protetora contra a RI em modelos experimentais*. Foram observados efeitos com a terapia de SPIOMET (associação de Espirolactona, Pioglitazona e Metformina) durante 1 ano sobre CXCL14 em adipócitos humanos. A Espirolactona é uma droga antiandrógeno e antimineralocorticoide e age aumentando a *liberação de CXCL14 em adipócitos*. A Metformina e a Pioglitazona são

sensibilizadores de insulina, onde a Pioglitazona aumenta a expressão CXCL14 em pré adipócitos. É importante frisar que os papéis desses componentes no SPIOMET *não são* totalmente compreendidos no contexto da SOP, porém foi constatado que a associação destes medicamentos normalizou a concentração da quimiocina e assim melhoraram o estado endócrino-metabólico de pacientes com SOP.

O extrato da casca do pinheiro (composta por Oligopina), rico em flavonoides, exerce ação protetora nos tecidos de estresse oxidativo, pois possui forte atividade anti-inflamatória e antioxidante. Foi demonstrado em estudos que sua administração reduz níveis de glicemia em jejum pela inibição da atividade α -glucosidase, podendo reduzir a absorção de glicose nas células intestinais. A suplementação com Oligopina por meses é segura para ser utilizada em portadoras de SOP, porém foi concluído em estudo que parece não exercer nenhum efeito benéfico sobre as características hormonais e metabólicas nas mulheres com SOP, carecendo de mais estudos (QORBANI et al., 2020).

Foi avaliado a suplementação de tilacóides derivados de espinafre. A suplementação suprime o apetite resultando na perda de peso, através do retardamento da digestão e absorção da gordura, onde conseqüentemente, o teor pós-prandial de alto teor de gordura no pequeno lúmen intestinal coíbe a fome, estimulando sinais de saciedade e resultando em melhorias mais favoráveis nos índices antropométricos e na sensibilidade à insulina, em comparação com a restrição calórica isolada apenas em mulheres obesas com SOP. O mecanismo exato dos tilacóides que afetam os índices antropométricos ainda é desconhecido. (TABRIZI et al., 2020).

Yahay et al. (2021) realizou um estudo utilizando uma intervenção dietética com óleo de canola, que *é rico* em ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), óleo de girassol e azeite de oliva. Comparados, o óleo de canola e seu consumo por 10 semanas exibiu resultados excelentes em mulheres com SOP, relacionados ao perfil lipídico, função hepática e HOMA-IR, um modelo de homeostase para o índice de resistência à insulina, sendo um dos marcadores mais utilizados para a RI. O óleo de canola mostrou uma melhora no perfil lipídico e *redução* da resistência insulínica, exercendo vários efeitos benéficos em doenças crônicas, como a SOP.

Um estudo com SWJQD (Shouwu Jiangqi Decoction), um medicamento a base de ervas tradicional chinesa e acupuntura demonstrou que estes podem regular a função endócrina feminina, mas não foram encontradas evidências fortes que auxiliam no alívio dos sintomas clínicos e nem na melhora no quadro de resistência à insulina em mulheres com SOP, mesmo se houver a utilização da Metformina em conjunto com o tratamento, necessitando de mais estudos (XU et al., 2020).

Paoli et al. (2020) utilizou a dieta cetogênica para avaliar os seus efeitos em portadoras de síndrome do ovário policístico, sendo um protocolo nutricional composto por uma quantidade de carboidratos inferiores a 30g por dia e um relativo aumento nas quantidades de proteínas e gorduras, o que causa a redução de glicose circulante e

insulina, e consequentemente uma redução da oxidação de glicose e aumento de oxidação de gordura. Houve uma perda média de aproximadamente 9kg e consequentemente uma diminuição no índice de massa corporal (IMC) e na massa corporal gorda (FBM) das pacientes, além de reduções na glicose, insulina e no HOMA-IR.

Uma intervenção alimentar relacionada a uma alimentação restrita ao tempo, considerada como uma forma de jejum intermitente onde há uma grande janela de tempo todos os dias para alimentação, sem contagem de calorias e um intervalo de jejum de 12-20h, foi utilizada para investigar se *há benefício para pacientes com SOP. O estudo mostrou que a restrição causou mudanças significativas na perda de peso, hiperandrogenemia e uma melhora na menstruação e inflamação crônica, o que amenizou a resistência à insulina* (LI et al., 2021).

Jerobin et al. (2021) buscou entender sobre a interação entre as proteínas CTRP-2/CTRP9 circulatório, que são glicoproteínas que regulam lipídeos e o metabolismo da glicose, e seus níveis são considerados elevados em indivíduos obesos, característica comum na SOP, e os GDF-8/GDF-15, fatores de diferenciação de crescimento que contribuem para a homeostase de glicose e lipídeos, e são associados a uma menor taxa de gravidez nas mulheres portadoras da síndrome que realizaram fertilização in vitro, além de analisarem o efeito do exercício em mulheres saudáveis e indivíduos com SOP. O aumento da atividade física reduziu complicações metabólicas e após o treinamento de exercícios crônicos houve uma melhora na resistência insulínica, reduzindo os metabólitos da gordura e aumentando sua oxidação.

Haidari et al. (2020) avaliou em portadoras de SOP os efeitos da linhaça, uma fonte rica de compostos biologicamente ativos, como a lignina, que em estudos anteriores indicou um aumento de testosterona e redução da testosterona livre que aumentou os níveis de Globulina de ligação hormonal sexual. Foi utilizado 30g por dia de pó de linhaça por 12 semanas, para avaliar sua suplementação nos biomarcadores metabólicos, e demonstrou uma redução de peso corporal, concentração de insulina e HOMA-IR, além de um aumento no índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (HAIDARI et al., 2020).

Amirian et al. (2021) utilizou a Pioglitazona, medicamento que afeta a sensibilidade periférica da insulina de forma direta e pode ajudar a melhorar a estimulação ovariana e resultados de fertilização in vitro (FIV), em doses de 30mg, em portadoras da síndrome; e Citrato de Clomifeno, que induz a ovulação e aumenta a sensibilidade dos receptores de insulina, em doses de 150mg, nos grupos de mulheres com SOP e controle, para avaliar a possibilidade de gravidez bem-sucedida, com número de folículos médios e grandes nas mulheres portadoras e inférteis. Houve uma diferença significativa no número de ovulações nas pacientes que receberam Pioglitazona, mas não houve diferenças no estímulo do ovário e na taxa de gravidez, e os efeitos relacionados com a resistência à insulina mostraram que possível tratamento prolongado antes do uso de Clomifeno aumentariam as taxas de sucesso.

Um estudo avaliou a alteração do número de cópias de DNA mitocondrial em pacientes portadoras da síndrome que utilizaram como tratamento por um ano, a Metformina, um sensibilizador de insulina que é ligado a SOP por corrigir várias anormalidades clínicas e metabólicas. O estudo mostrou que houve uma diminuição significativa de cópias e outros marcadores como a testosterona, índice de androgênios livres, pressão arterial e enzimas hepáticas. A diminuição reflete de forma provável uma melhora no estresse oxidativo celular (YANG et al., 2020).

Ramanjaneya et al. (2020) buscou compreender a relação entre os fatores de crescimento de fibroblastos endócrinos, que são hormônios incluídos na regulação do metabolismo de glicose e lipídio, e fetuína-A que está envolvida na regulação da função beta-celular e resistência insulínica, em resposta a resistência à insulina induzida por intralípidos e por combinação de intralípidos e insulina em mulheres com SOP e saudáveis, utilizando infusões salinas e intralípídicas. As mulheres com SOP tiveram aumento de peso, elevação das enzimas hepáticas e da resistência insulínica. Os níveis de lipídeos e insulina aumentaram, juntamente com os fatores de crescimento do fibroblasto (IGF21) em mulheres saudáveis e resistentes à insulina com SOP.

Um estudo que buscou avaliar a hipótese de baixa concentração do fator de diferenciação de crescimento (GDF-15) circulante em pacientes não obesas com SOP, e os efeitos dos contraceptivos orais Etinilestradiol 20 µg e Levonorgestrel 100mg, e da SPIOMET (combinação de Espironolactona 50mg/dia, Pioglitazona 7,5mg/dia e Metformina 850mg/dia), mostrou que um déficit relativo de GDF-15 contribuiu para a dificuldade no controle de adiposidade corporal nas pacientes com SOP e que intervenções semelhantes a SPIOMET no início da SOP atenuariam a adiposidade ectópica e a resistência à insulina, sem diminuir necessariamente o peso corporal (ZEGHER et al., 2021).

Shah et al. (2021) examinou os efeitos de tratamentos comuns para SOP em um painel de hormônios reprodutivos e metabólicos, em mulheres que utilizaram pílulas contraceptivas orais contínuas sendo 20 mcg de Etinilestradiol por 1 mg de Acetato de Noretindrona, ou mudaram o estilo de vida e utilizaram Sibutramina 5-15mg por dia e posteriormente Orlistat 60mg por dia, com o objetivo de perder peso, ou fizeram ambas as coisas, e que no final receberam Clomifeno para aumento da fertilidade. Os anticoncepcionais mostraram mudanças significativas na maioria dos hormônios reprodutivos e metabólicos e as mudanças no estilo de vida melhoraram a sensibilidade à insulina.

A RI e a atividade simpática são associadas com a dor musculoesquelética em portadoras de SOP. Os efeitos da Moxonidina foram observados por Jewsen et al. (2020) em mulheres com SOP e dor de aquiles, musculoesquelética em geral e tendão de aquiles, já que o medicamento reduz a atividade simpática e a RI. O estudo não mostrou resultados favoráveis nas dores das pacientes mesmo após o tratamento.

Um estudo avaliou os efeitos de Mio-inositol, que auxilia na maturação do ovário e é benéfico para os oócitos, com alfa-lactalbumina, uma proteína do leite com baixa

imunogenicidade que aumenta a passagem de esteroides ou metais através de membranas biológicas, em mulheres com SOP na Itália e no México, sendo utilizados 2g de Mio-inositol, 50 mg alfa-lactalbumina e 200 μ g de ácido fólico duas vezes por dia durante 6 meses. As mulheres mexicanas demonstraram possuir maior prevalência de resistência à insulina e hiperinsulinemia, além de que a alfa-lactalbumina reduziu significativamente a inflamação crônica ligada a síndrome e a RI, auxiliando a atividade cicatrizante do Mio-inositol (MARIN et al., 2021).

Ribeiro et al. (2021) observou os efeitos de treinamento físico aeróbico no comprimento dos telômeros e a relação com os critérios metabólicos, hormonais e antropométricos em mulheres com SOP. O estudo não mostrou alterações nos comprimentos dos telômeros, porém eles foram afetados negativamente devido a obesidade e *índice de massa corporal* (IMC). Houve redução da testosterona e melhora nos índices antropométricos, além de que o treinamento aeróbico de intervalo de alta intensidade reduziu a RI e a composição corporal, indicando que os treinamentos podem ser considerados no tratamento dos distúrbios da SOP.

Entre os medicamentos mais utilizados nos artigos apresentados, estão a Metformina ou a Pioglitazona de forma isolada ou de forma combinada chamada SPIOMET, e o Citrato de Clomifeno. Ma et al. (2021), Xu et al. (2020), e Yang et al. (2020) utilizaram a Metformina como forma de tratamento para a melhora na tolerância da glicose e taxa de ovulação com a ação de sensibilização da insulina, e redução dos níveis de andrógenos, além de possível melhora com relação ao peso. Para Ma et al. (2021), os resultados em relação a perda de peso não foram satisfatórios; Xu et al. (2020), não obteve resultados com relação a resistência insulínica e sintomas clínicos da síndrome. Já para Yang et al. (2020), houve uma melhora significativa em relação as anormalidades clínicas e metabólicas, diminuindo a testosterona e o índice de androgênios livres, além da pressão arterial e enzimas hepáticas.

Garzia et al. (2022) buscou avaliar e identificar preditores confiáveis na terapia de Metformina utilizando ANNs (redes neurais artificiais), priorizando a perda de peso e redução dos *níveis de* andrógeno plasmático em mulheres com SOP. O tratamento com Metformina diminuiu a hiperinsulinemia causada pela RI, aumentando a sensibilidade à insulina. Foi estabelecido que o tratamento com Metformina *é indicado para mulheres portadoras de SOP que apresentam* hiperandrogenemia e oligomenorrea, ou seja, quando há um intervalo maior do que 45 dias entre um ciclo menstrual e outro.

García-Betran et al. (2021), e Zegher et al. (2021), utilizaram da combinação SPIOMET para realizar os estudos. Para García-Betran et al. (2021), a combinação normalizou a concentração de adipócitos e melhorou o estado endócrino-metabólico das pacientes; Zegher et al. (2021) demonstrou que a utilização de SPIOMET no início da síndrome atenuaria a adiposidade ectópica e a resistência insulínica, sem diminuir o peso corporal.

A Canagliflozina (CANA) e a Metformina são inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) que foram utilizados por Zhang et al. (2022). Os inibidores de SGLT-2 podem reduzir a massa gorda, aliviar o dano oxidativo, inflamação e pressão arterial, proteger o sistema cardiovascular e, melhorar a homeostase da glicose. Nesse estudo foi comparado a eficácia nos perfis endócrinos e metabólicos do uso da Metformina solo e da Canagliflozina associada a Metformina, e demonstrou que a terapia combinada ou apenas a terapia com Metformina *são semelhantes* na melhora do controle de peso, alívio da RI e hiperandrogenemia. A Metformina limita a produção hepática de glicose, impedindo a gliconeogênese e a lipogênese e aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos.

A monoterapia com Metformina e Metformina associada a Liraglutida (LIRA) foram utilizadas para avaliar os perfis gonadais e metabólicos em pacientes com sobrepeso. A Metformina é utilizada como tratamento de segunda linha nas diretrizes da SOP, sendo um sensibilizador de insulina biguanida e agonista do receptor GLP-1, que reduz a produção hepática da glicose e o uso do substrato gliconeogênico, estimula a captação da glicose mediada pela insulina no fígado e músculo esquelético e possui múltiplos efeitos benéficos em distúrbios menstruais, anormalidades metabólicas, distúrbios ovulatórios, e cardiovasculares. A Liraglutida é um análogo do GLP-1, de ação prolongada semelhante 97 % com o GLP-1 humano, que reduz o peso corporal e o hiperandrogenismo, melhorando os ciclos menstruais em pacientes com SOP. Xing et al. (2022) concluiu que pacientes com SOP e sobrepeso, tanto na monoterapia com Metformina quanto na associação de Metformina e Liraglutida, melhoraram o metabolismo da glicose aliviando a RI. Além disso, a associação dos dois medicamentos se mostrou mais eficaz na melhora do hiperandrogenismo e anormalidades reprodutivas, modulando potencialmente o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

Elkind- Hirsch et al. (2022) também utilizou a Liraglutida em seu estudo, com o objetivo de avaliar a eficácia na redução do peso corporal e hiperandrogenismo, já que o mesmo é um agonista do receptor de peptídeo parecido com o glucagon, que promove a perda de peso sustentada e a redução da gordura abdominal, em indivíduos com obesidade, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2. A utilização de 3mg diários parece ter resultado superior ao placebo na redução do peso corporal, androgenicidade, na melhora dos parâmetros cardiometabólicos, além de apresentar melhora na sensibilidade à insulina em jejum, determinada pelo HOMA-IR em pacientes com SOP obesas.

O Citrato de Clomifeno foi utilizado por Amirian et al. (2021) e Shah et al. (2021) para induzir a ovulação e aumentar a sensibilidade dos receptores de insulina. Amirian et al. (2021) utilizou a Pioglitazona e o Clomifeno; as mulheres que utilizaram a Pioglitazona tiveram um aumento significativo no número de ovulações e os efeitos da RI mostraram que um possível uso prolongado antes do uso do Clomifeno aumentaria as taxas de sucesso do tratamento. Para Shah et al. (2021) houve uma melhora significativa em grande maioria dos hormônios reprodutivos e metabólicos, e na sensibilidade à insulina após o uso de contraceptivos orais e Clomifeno.

Wen et al. (2022) avaliou se a acupuntura melhora a sensibilidade a insulina em mulheres com SOP e RI de forma mais eficaz que a Metformina. A Metformina melhora complicações metabólicas e disfunções reprodutivas em pacientes com SOP e RI, reduzindo o peso corporal, pressão arterial e os níveis de insulina no plasma, além de impedir a produção *excessiva de andrógenos*, consequentemente melhorando a ovulação e os ciclos menstruais. A acupuntura não se mostrou mais eficaz que a Metformina, entretanto melhorou o metabolismo da glicose e demonstrou menos efeitos colaterais. Efeitos adversos gastrointestinais apresentados pelo uso da Metformina, faz com que a acupuntura possa ser um tratamento farmacológico para pacientes com SOP com baixo risco. São necessários mais estudos para avaliar o uso da acupuntura combinada a Metformina na sensibilidade à insulina nessas pacientes.

Tarkesh et al. (2022) buscou avaliar o efeito da administração de vitamina K2 (Menaquinona-7), um sensibilizador de insulina, sobre o estado de depressão em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos. A administração de Menaquinona-7 melhorou de forma significativa o quadro de depressão nas mulheres portadoras de SOP, e mostrou que pode melhorar a sensibilidade à insulina pela expressão aumentada de adiponectina e induzir sua secreção afetando células beta pancreáticas, por meio da proteína dependente osteocalcina.

Um estudo avaliou se os níveis de dermcidina, um peptídeo antimicrobiano que participa de inúmeros processos biológicos que envolvem o metabolismo da glicose e a inflamação, foram alterados em mulheres com SOP em comparação com um grupo controle de mulheres saudáveis. O estudo demonstrou que mulheres com SOP e RI apresentaram níveis significativamente aumentados de dermcidina circulante. Foi sugerido que a dermcidina induz à RI através da inibição da expressão genética de GLUT4, um transportador de glicose que é regulado pela insulina e que medeia a captação de glicose por ela, o que acarreta prejuízos à absorção de glicose nas células. (AKAN, O. Y; BILGIR, O., 2022)

Ozay et al. (2022) buscou avaliar os níveis de asporina em pacientes com SOP e comparar com grupo controle, analisando sua relação com o hiperandrogenismo. A asporina é uma substância secretada por células nos ovários de camundongos, sendo um marcador eficaz no estágio independente de gonadotrofinas no desenvolvimento dos folículos secundários. O estudo demonstrou que os níveis de asporina foram significativamente maiores em pacientes com SOP, podendo afetar marcadores como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) inibindo-o, e pode ter relação ao mecanismo andrógeno da síndrome.

Um estudo analisou os níveis do biomarcador pró-inflamatório interleucina-18 (IL-18) em pacientes com SOP e saudáveis, focando na associação com as características clínicas, hormonais e metabólicas, e a obesidade. A interleucina-18 é uma potente citocina pró-inflamatória, sendo muito observada em condições inflamatórias de baixo grau. Os níveis de IL-18 foram mais altos em pacientes portadoras de SOP que apresentam RI. O estudo favoreceu a suposição de que obesidade visceral e RI podem aumentar as inflamações de baixo grau nas pacientes com SOP (KABAKCHIEVA et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura publicada nos anos de 2020 a 2022 apresentaram como tratamento para a SOP, a associação de Espirolactona, Pioglitazona e Metformina (SPIOMET), sendo os sensibilizadores de insulina sobretudo eficazes nos casos de distúrbios metabólicos, a Metformina solo e associada a Exenatida, Berberina, Pioglitazona, Liraglutida e Canagliflozina, que apresentaram efeitos benéficos relacionados a resistência insulínica, assim como os tratamentos com Mio-inositol e Clomifeno. As intervenções como: intervenção dietética com óleo de canola, suplementação de tilacóides derivados de espinafre, dieta cetogênica, vitamina K2, alimentação restrita e treinamento físico aeróbico apresentaram efeitos benéficos para as anormalidades decorrentes da síndrome.

Entretanto, as intervenções de suplementação, contraceptivos orais de curta ação, combinação de SWJQD (Shouwu Jiangqi Decoction) e acupuntura não resultaram em diferença clínica estatística nos casos supracitados. O tratamento com Oligopina mostrou não exercer nenhum benefício sobre as características hormonais e metabólicas nas mulheres com SOP.

Dentre todos os tratamentos, SPIOMET foi apresentado como sendo o mais benéfico agindo sobre CXC motif quimiocina ligante-14 (CXCL14) em adipócitos humanos, normalizando sua concentração e assim melhorando o estado endócrino-metabólico de pacientes com SOP.

Estudos mostraram que a Metformina solo diminuiu a hiperinsulinemia causada pela RI, o que aumentou a sensibilidade à insulina, além de apresentar maiores benefícios em pacientes que além da síndrome, apresentam hiperandrogenemia e oligomenorreia.

As informações coletadas indicam que a Metformina é o medicamento mais utilizado nos tratamentos de SOP, que a SPIOMET é a associação mais benéfica, e que os tratamentos com linhaça, óleo de canola e Berberina tem se mostrado seguros e aplicáveis, podendo representar uma nova estratégia de suplementação clínica. Contudo, há necessidade de mais estudos envolvendo os demais tratamentos utilizados nos artigos empregados.

REFERÊNCIAS

AKAN, O.Y.; BILGIR, O.; The relation of dermcidin with insulin resistance and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 68; n. 06; p. 820-826. Junho, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/6PhDVsqPJ3vW6qjz8TRkNRD/?lang=en>. Acesso em: 09/10/2022.

AMIRIAN, M.; MOGHANI, S. S.; JAFARIAN, F.; MIRTEIMOURI, M.; NIKDOUST, S.; NIROUMAND, S.; SALEHI, M.; PAYROVNAZIRI, A. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. **BMC Womens Health.** v. 21, n. 302, doi: 10.1186/s12905-021-01448-5. PMID: 34404415; PMCID: PMC8369778. Agosto, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404415/>. Acesso em: 13/04/2022.

ELKIND-HIRSCH, K. E.; CHAPPELL, N.; SHALER, D.; STORMENT, J.; BELLANGER, D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. **Fertil Steril**. V.2, n. 118, p.371-381. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.027. PMID: 35710599. Junho 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35710599/>. Acesso em: 08/10/22.

GARCÍA-BELTRAN, C.; CERREJO, R.; LÓPEZ, T. Q.; MALPIQUE, R.; BERMEJO, A. L.; ZEGHER, F.; IBÁÑEZ, L.; VILLARROYA, F. Reduced circulating levels of chemokine CXCL14 in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: normalization after insulin sensitization. **BMJ Open Diabetes Res Care**, v.8, n.1, e001035, e001035. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001035. PMID: 32107266; PMCID: PMC7206903. Fevereiro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107266/>. Acesso em 10/03/2022.

GARZIA, E.; GALIANO, V.; MARFIA, G.; NAVONE, S.; GROSSI, E.; MARCONI, A.M.; Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. **Jornal Reprod Biol Endocrinol**. doi: 10.1186/s12958-021-00876-0. PMID: 34983571; PMCID: PMC8729102. Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8729102/>. Acesso em: 06/10/2022.

HADARI, F.; BANAEI-JAHROMI, N.; ZAKERKISH, M.; AHMADI, K. The effects of flaxseed supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized open-labeled controlled clinical trial. **Nutrition Journal**. v. 19, n. 8, doi: 10.1186/s12937-020-0524-5. PMID: 31980022; PMCID: PMC6982376. Janeiro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980022/>. Acesso em: 12/04/2022.

JEROBIN, J.; RAMANJANEYA, M.; BETTAHI, I.; PARAMMAL, R.; SIVEEN, K. S.; ALKASEM, M.; AYE, M.; SATHYAPALAN, T.; SKARULIS, M.; ATKIN, S. L.; ABOU-SAMRA, A. B. Regulation of circulating CTRP-2/CTRP-9 and GDF-8/GDF-15 by intralipids and insulin in healthy control and polycystic ovary syndrome women following chronic exercise training. **Lipids in Health and Disease**. v. 20, n. 34, doi: 10.1186/s12944-021-01463-3. PMID: 33874963; PMCID: PMC8054421. Abril, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874963/>. Acesso em: 01/03/2022.

JEWSON, J.; LAMBERT, E.; SARI, C.; JONA, E.; SHORAKAE, S.; LAMBERT, G.; GAIDA, J. Does moxonidine reduce Achilles tendon or musculoskeletal pain in women with polycystic ovarian syndrome? A secondary analysis of a randomised controlled trial. **BMC Endocrine Disorders**. ed. 20, n. 131. doi: 10.1186/s12902-020-00610-8. PMID: 32847570; PMCID: PMC7449016. Agosto, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847570/>. Acesso em: 18/04/2022.

JIANG, Y.; LIU, Y.; YU, Z.; YANG, P.; ZHAO, S. Serum asprosin level in different subtypes of polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.67, n.04, p. 590-596, abril, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ngtKbbqNPkSY6B34skGWJ6N/?lang=en>. Acesso em: 15/02/2022.

KABAKCHIEVA, P.; GATEVA, A.; VELIKOVA, T.; GEORGIEV, T.; YAMANISHI, K.; OKAMURA, H.; KAMENOV, Z. Elevated levels of interleukin-18 are associated with several indices of general and visceral adiposity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. **Archives of Endocrinology and Metabolism**. v. 66; n. 1; p. 3-11. Fevereiro, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/5FXpcdTrYNG4BKHF3dw3CMr/?lang=en>. Acesso em: 10/10/2022.

LI, C.; XING, C.; ZHANG, J.; ZHAO, H.; SHI, W.; ELE, B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. **Journal of Translational Medicine**. v. 19, n.148, doi: 10.1186/s12967-021-02817-2. PMID: 33849562; PMCID: PMC8045367. Abril, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849562/>. Acesso em: 26/02/2022.

MA, R.L.; DENG, Y.; WANG, Y.; ZHU, S. Y.; DING, X.; SUN, A. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. **Chin Med J (Engl)**, v.134, n.23, p. 2882-2889. Novembro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732660/>. Acesso em: 07/03/2022.

MARIN, I. H.; PICCONI, O.; LAGANÀ, A. S.; COSTABILE, L.; UNFER, V. A. multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. v. 25, n.8, p. 3316-3324. doi: 10.26355/eurev_202104_25743. 33928619. Abril, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928619/>. Acesso em: 24/04/2022.

OZAY, Y.; OZAY, A.C.; OZAY, O. E.; EDEBAL, O.; 2. Does aspirin have a role in polycystic ovary syndrome? A pilot study. **Rev. Assoc. Med. Bras**. V. 68; n. 05; p. 653 - 657. Maio, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/X5SQ4BS53RDnh4FRBCpcZxb/?lang=en>. Acesso em: 09/10/2022.

PAOLI, A.; MANCIN, L.; GIACONA, M. C.; BIANCO, A.; CAPRIO, M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Translational Medicine**. v. 18, n.104, doi: 10.1186/s12967-020-02277-0. PMID: 32103756; PMCID: PMC7045520. Fevereiro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103756/>. Acesso em: 26/02/2022.

QORBANI, M.; SANGINABADI, M.; TEHRANI, M. R. M.; KARIMI, S.; GERAMI, H.; GORABI, A. M.; SHIRZAD, N. S.; SAMADI, M.; BAYGI, F.; HOSSEINI, S.; MANSOUR, A. The Effect of Oligopin Supplementation on Hormonal and Metabolic Profiles in the Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v.11 590392, doi: 10.3389/fendo.2020.590392. PMID: 33408691; PMCID: PMC7779998. Dezembro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33408691/>. Acesso em: 15/03/2022.

RAMANJANEYA, M.; BENSILA, M.; BETTAHI, I.; JEROBIN, J.; SAMRA, T. A.; AYE, M. M.; ALKASEM, M.; SIVEEN, K. S.; SATHYAPALAN, T.; SKARULIS, M.; ATKIN, S. L.; ABOU-SAMRA, A. Dynamic Changes in Circulating Endocrine FGF19 Subfamily and Fetuin-A in Response to Intralipid and Insulin Infusions in Healthy and PCOS Women. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v. 11, n. 568500, doi: 10.3389/fendo.2020.568500. PMID: 33101202; PMCID: PMC7554576. Setembro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101202/>. Acesso em: 15/04/2022.

RIBEIRO, V. B.; PEDROSO, D. C. C.; KOGURE, G. S.; LOPES, I. P.; SANTANA, B. A.; SOUZA, H. C. D.; FERRIANI, R. A.; CALADO, R. T.; FURTADO, C. L. M.; REIS, R. M. D. Short-Term Aerobic Exercise Did Not Change Telomere Length While It Reduced Testosterone Levels and Obesity Indexes in PCOS: A Randomized Controlled Clinical Trial Study. **Int J Environ Res Public Health**. v. 18, ed. 21, 11274, doi: 10.3390/ijerph182111274. PMID: 34769797; PMCID: PMC8582753. Outubro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769797/>. Acesso em: 19/04/2022.

RONDANELLI, M.; RIVA, A.; PETRANGOLINI, G.; ALLEGRINI, P.; GIACOSA, A.; FAZIA, T.; GASPARRI, C.; PERONI, G.; PERNA, S. Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. **Nutrients**, v.13, n.10, p.3665, doi: 10.3390/ijerph182111274. PMID: 34769797; PMCID: PMC8582753. Outubro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684666/>. Acesso em: 05/03/2022

SHAH, A.; DODSON, W.C.; KRIS-ETHERTON, P. M.; KUNSELMAN, A. R.; STETTER, C. M.; GNATUK, C. L.; ESTES, S. J.; ALLISON, K. C.; SARWER, D. B.; SLUSS, P. M.; COUTIFARIS, C.; DOKRAS, A.; LEGRO, R. S. Effects of Oral Contraception and Lifestyle Modification on Incretins and TGF- β Superfamily Hormones in PCOS. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Oxford Academic**. v. 106, ed. 1, p. 108-119, doi: 10.1210/clinem/dgaa682. PMID: 32968804; PMCID: PMC7765645. Janeiro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968804/>. Acesso em: 24/04/2022.

TABRIZI, F. P. F.; FARHANGI, M. A.; VAEZI, M.; HEMAT, S. The effects of spinach-derived thylakoid supplementation in combination with calorie restriction on anthropometric parameters and metabolic profiles in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Nutr J**, v.19, n.1 82, doi: 10.1186/s12937-020-00601-4. PMID: 32782010; PMCID: PMC7422584. Agosto, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782010/> . Acesso em 20/03/2022.

TARANTO, D. O. L.; GUIMARÃES, T. C. M.; COUTO, C. A.; CÂNDIDO, A. L.; AZEVEDO, R. C. S.; MATTOS, F. S.; ELIAS, M. L. C.; REIS, F.M.; ROCHA, A. L. L.; FARIA, L. C. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: associated factors and noninvasive fibrosis staging in a single Brazilian center. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v.64, n.03, p. 235-242, junho, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/H4CjdVGTsCGdrbwdsSwtnkM/?lang=en>. Acesso em: 29/02/2022.

TARKESH, F.; JAHROMI, B. N.; HEJAZI, N., HOSEINI, G. Effect of vitamin K2 administration on depression status in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **BMC Womens Health**. Doi: 10.1186/s12905-022-01825-8. PMID: 35883082; PMCID: PMC9316322. Julho, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883082/> . Acesso em: 06/10/2022

WEN, Q.; HU, M.; LAI, M.; LI, J.; HU, Z.; QUAN, K.; LIU, J.; LIU, H.; MENG, Y.; WANG, S.; WEN, X.; YU, C.; LI, S.; HUANG, S.; ZHENG, Y.; LIN, H.; LIANG, X.; LU, L.; MAI, Z.; ZHANG, C.; WU, T.; NG, E.H.Y.; STENER-VICTORIN, E.; MA, H. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial. **Hum Reprod**. V. 1, n 37, p542-542-552. doi: 10.1093/humrep/deab272. PMID: 34907435; PMCID: PMC8888993. Março, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8888993/>. Acesso em: 23/08/2022

WOODWARD, A.; BROOM, D.; DALTON, C.; METWALL, M.; KLONIZAKIS, M. Supervised exercise training and increased physical activity to reduce cardiovascular disease risk in women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a randomized controlled feasibility trial. **Trials**, v. 21, n.01, p.101, doi: 10.1186/s13063-019-3962-7. PMID: 31959233; PMCID: PMC6972016. Janeiro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959233/> . Acesso em: 02/03/2022.

XING, C.; ZHAO, H.; ZHANG, J.; HE, B. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. **Front Endocrinol (Lausanne)**.V. 17, n. 13 2022, p.945609. doi: 10.3389/fendo.2022.945609. PMID: 36060969; PMCID: PMC9428699. Agosto 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36060969/> . Acesso em: 01/10/2022

XU, I.; TANG, M.; WANG, J.; WANG, L. Clinical effects of Shou-Wu Jiang-Qi Decoction combined acupuncture on the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome with kidney deficiency, phlegm and blood stasisness: Study protocol clinical trial (SPIRIT Compliant). **Medicina (Baltimore)**, v.99, n.12, e 19045, doi: 10.1097/MD.00000000000019045. PMID: 32195930; PMCID: PMC7220733. Março, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195930/>. Acesso em: 25/03/2022.

YAHAY, M.; HEIDARI, Z.; ALLAMEH, Z. A.; AMANI, R. The effects of canola and olive oils consumption compared to sunflower oil, on lipid profile and hepatic steatosis in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. **Lipids Health Dis**, v.20, n1 7, doi: 10.1186/s12944-021-01433-9. PMID: 33514384; PMCID: PMC7844999. Janeiro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514384/>. Acesso em: 23/03/2022.

YANG, P.; CHOU, C.; CHANG, C.; CHEN, S.; HO, H.; CHEN, M. Changes in peripheral mitochondrial DNA copy number in metformin-treated women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. **Reproductive Biology and Endocrinology**. v. 18, n. 69. doi: 10.1186/s12958-020-00629-5. PMID: 32660613; PMCID: PMC7359290. Julho, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660613/>. Acesso em: 14/04/2022.

ZHANG, J.; XING, C.; CHENG, X.; HE, B. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. **Front Endocrinol (Lausanne)**. V.6 n. 13 p. 1003238. doi: 10.3389/fendo.2022.1003238. PMID: 36147577; PMCID: PMC9486461. Setembro 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36147577/>. Acesso em: 24/09/2022

ZEGHER, F. D.; DÍAZ, M.; VILLARROYA, J.; CAIRÓ, M.; LÓPEZ-BERMEJO, A.; VILLARROYA, F.; IBÁÑEZ, L. The relative deficit of GDF15 in adolescent girls with PCOS can be changed into an abundance that reduces liver fat. **Scientific Reports**. v. 11, n. 7018, doi: 10.1038/s41598-021-86317-9, PMID: 33782413; PMCID: PMC8007831. Março, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782413/>. Acesso em: 15/04/2022.