

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Produtos à base de plantas para a gestão da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Maria Rita Filipe Fialho

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Produtos à base de plantas para a gestão da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Maria Rita Filipe Fialho

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

2024

Agradecimentos

Agora que me encontro a terminar a minha jornada no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, torna-se inevitável não dirigir alguns agradecimentos.

Em primeiro lugar, à minha família, em especial aos meus pais, por terem sido um apoio constante em todos os momentos, por me ter ensinado o valor de procurar a excelência em tudo o que faço e por me ter incentivado a ser um pouco melhor todos os dias.

Em segundo lugar, aos meus amigos, os meus sete magníficos, por terem sido casa, apoio e abrigo, em todos os momentos, e por me terem ensinado que ninguém pode aprender sobre a vida se se recusar a vivê-la.

Em terceiro lugar ao professor Henrique Silva, por ter aceite o meu desafio e por todo o apoio e conselhos que me prestou ao longo destes meses.

Em último lugar, a todos os mentores, colegas e profissionais das Ciências Farmacêuticas que encontrei ao longo do meu percurso, e que foram fonte de inspiração e que me ajudaram a definir o meu caminho.

Resumo

A síndrome dos ovários poliquísticos é uma das disfunções reprodutivas mais frequentes nas mulheres, sendo a principal causa de infertilidade feminina à escala mundial. Esta doença tem implicações fisiopatológicas multiorgânicas, aumentando o risco de diabetes *mellitus* ou a esteatose hepática não alcoólica, bem como o risco de perturbações psíquicas. O objetivo desta monografia foi pesquisar alternativas terapêuticas aos tratamentos farmacológicos convencionais utilizados no tratamento da doença (como as pílulas anticoncepcionais ou a metformina), que frequentemente se revelam relativamente pouco eficazes e muitas vezes com efeitos secundários indesejados em uso prolongado, incidindo nos produtos à base de plantas, pela sua ampla variedade e potencial terapêutico reconhecido, embora ainda pouco explorado em comparação com as terapias farmacológicas tradicionais.

Com base na pesquisa efetuada, foi possível não só identificar potenciais alvos terapêuticos de interesse para o tratamento da doença tendo em conta as suas principais manifestações clínicas, tais como o hiperandrogenismo, a resistência à insulina ou a obesidade, e as vias de sinalização celular neles envolvidas. Esta informação permitiu mais uma vez compreender que esta é uma doença complexa, multifatorial e, por isso, com um impacto significativo na vida das mulheres que dela sofrem.

A revisão da literatura efetuada também permitiu identificar diversas plantas ou compostos obtidos das mesmas cuja relevância terapêutica pode ser de grande magnitude no tratamento destes sintomas. As principais plantas relevantes são as mentas, o alcaçuz, a planta do chá, a canela e a curcuma. Quanto aos principais compostos destacam-se a berberina, a paeoniflorina e as isoflavonas. Os efeitos terapêuticos podem ser mais ou menos abrangentes, dependendo da planta/composto em causa, mas em todas elas sobressaiu a necessidade de mais investigação clínica.

Com os resultados obtidos, espera-se iniciar um novo caminho no tratamento da doença e no aconselhamento e acompanhamento às doentes, que lhes permita ter uma maior qualidade de vida.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários poliquísticos, Estrogénios, Insulina, Planta medicinal, Compostos bioativos.

Abstract

Polycystic ovary syndrome is one of the most common reproductive disorders in women, and is the leading cause of female infertility worldwide. This disease has multi-organ physiopathological implications, increasing the risk of diabetes mellitus or non-alcoholic hepatic steatosis, as well as the risk of psychological disorders. The aim of this monograph was to research therapeutic alternatives to the conventional pharmacological treatments used to treat the disease (such as contraceptive pills or metformin), which often prove to be relatively ineffective and often have undesirable side effects in prolonged use, focusing on herbal products, due to their wide variety and recognised therapeutic potential, although still little explored in comparison with traditional pharmacological therapies.

Based on the research carried out, it was possible not only to identify potential therapeutic targets of interest for the treatment of the disease, taking into account its main clinical manifestations, such as hyperandrogenism, insulin resistance or obesity, and the cell signalling pathways involved in them. This information has once again made it possible to realise that this is a complex, multifactorial disease that has a significant impact on the lives of the women who suffer from it.

The literature review also identified several plants or compounds obtained from them whose therapeutic relevance could be of great importance in the treatment of these symptoms. The main relevant plants are mints, liquorice, tea plants, cinnamon and turmeric. As for the main compounds, berberine, paeoniflorine and isoflavones stand out. The therapeutic effects may be more or less comprehensive, depending on the plant/compound in question, but in all of them the need for further clinical research has been emphasised.

With the results obtained, it is hoped to start down a new path in the treatment of the disease and in counselling and support for patients, enabling them to have a better quality of life

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Estrogens, Insulin, Medicinal plant, Bioactive compounds.

Abreviaturas

11HSD2: Enzima 11 beta-hidroxiesteroide desidrogenase 2

ACC: Acetil Co-A carboxilase

AES: Androgen Excess Society

AMH: Hormona anti-Mülleriana

AMPK: Cinase proteica ativada pelo AMP

AP-1: Proteína ativadora 1 (eng.)

ASRM: American Society of Reproductive Medicine

BBR: Berberina

CCL2, 4 e 5: Ligando das quimiocinas 2, 4 e 5

COMT: Catecol O-Metiltransferase

CT: Colesterol total

CYP: Citocromo P

DCA: Ácido desoxicólico

DHEA: desidroepiandrosterona

DHT: Di-hidrotestosterona

DynA: Dinorfina A

EC: Epicatequina

ECG: Epicatequina-3-galato

EGC: Epigallocatequina

EGCG: (-)-Epigallocatequina-3-galato

ER: Recetor do estrogénio

ESHRE: European Society for Human Reproduction & Embryology

FASN: Sintase dos ácidos gordos

FNPO: Número de folículos por ovário

B-FSH: Hormona foliculoestimulante, subunidade β

FSH: Hormona foliculoestimulante

FSHR: Recetor da hormona foliculoestimulante

GLP-1: Péptido glucagon-like 1

GLUT-4: Transportador celular da glucose tipo 4

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

GPR30: Recetor de estrogénio 1 acoplado à proteína G

GSH: Glutathiona

HA: Hiperandrogenismo

HbA1c: Hemoglobina glicada

hCG: Gonadotrofina Coriónica Humana

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

iNKT: Células Invariant natural killer T

IRS: Substrato do recetor da insulina

JAK/STAT: Via de sinalização Janus kinase/signal transduction and transcription activation

Keap1/ Nrf2: Via de sinalização Kelch-like ECH-associated protein 1/ nuclear factor erythroid 2-related factor 2

Keap1-Nrf2/ARE: Via de sinalização Kelch-like ECH-associated protein 1/ nuclear factor erythroid 2-related factor 2- / antioxidant response element

KISS1R: Recetor da kisspeptina 1

LCAT: Acetiltransferase dos esteres do colesterol

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LH: Hormona luteinizante

LHCGR: Hormona luteinizante/ recetor da coriogonadotrofina (eng.)

MAPK: Cinase proteica ativada pelo mitogeno eng.)

MAPK-ERK1/2: Via de sinalização Mitogen-activated protein kinase- extracellular signal-regulated kinases 1/2

MDA: Malondialdeído

mTOR: Proteínas sensíveis à rapamicina

NIH: National Institute for Health

NKB: Neurocinina B

NQO-1: NAD(P)H Dehydrogenase (Quinone 1)

OD: Disfunção ovulatória

OTU: Unidade Operacional Taxonómica

OV: Volume do ovário

PCOM: Morfologia (típica) dos ovários poliquísticos

PCOS: Síndrome dos Ovários Poliquísticos

PCR: Proteína C reativa

PI3K/Akt: Via de sinalização Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B

PI3K/Akt/GSK-3 β : Via de sinalização Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/Glycogen synthase kinase-3 beta

PI3K/Akt/mTOR: Via de sinalização Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/

PPAR- γ : Recetor ativado por proliferadores do peroxissoma γ

PTOG: Prova de tolerância oral à glucose

PTP-1B: Fosfatase da tirosina de proteínas 1B

RM: Recetor dos mineralocorticoides

ROS: Espécies reativas de oxigénio

SHBG: Globulina ligadora de hormonas sexuais

SOD: Superóxido dismutase

SOP: Síndrome dos Ovários Poliquísticos

SPF: Livres de patógenos específicos

StAR: Proteína reguladora aguda da esteroidogenese

TG: Triglicéridos

TGF- β /Smads: Via de sinalização transforming growth factor β / Smads

TGP: Glicosídeos totais da peónia

THADA: Gene associado ao adenoma da tiróide (eng.)

TLR4/NF κ B: Via de sinalização Toll-like receptor 4/nuclear transcription factor κ B

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

UGCG: UDP-gluco ceramida glucosiltransferase

VEGF: Fator de crescimento do endotélio vascular

Índice:

1	Introdução- A doença	11
1.1	Etiologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	11
1.2	Epidemiologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	12
1.3	Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos	13
1.4	Manifestações clínicas da Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	15
1.5	Tratamentos farmacológicos disponíveis e alvos terapêuticos na Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	19
1.6	Modelos animais na investigação da Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	20
2	Desenvolvimento- Produtos à base de plantas na gestão da Síndrome dos Ovários Poliquísticos.....	12
2.1	Berberina.....	23
2.2	Mentas (<i>Mentha spicata</i> , L., <i>Mentha arvensis</i> , L. e <i>Mentha piperita</i> , L., óleo essencial, chá e extrato hidroalcolico).....	31
2.3	Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., raiz seca e extrato da raiz).....	33
2.4	Chá-verde (<i>Camellia sinensis</i> , L., folhas secas).....	36
2.5	Paeoniflorina (<i>Paeonia lactiflora</i> Pall., extrato da raiz seca).....	39
2.6	Canela (<i>Cinnamomum cassia</i> Nees ex Blume, extrato da casca seca).....	41
2.7	Curcuma (<i>Curcuma longa</i> , L., pó da raiz seca).....	42
2.8	Isoflavonas.....	46
2.9	Outros suplementos e produtos à base de plantas na SOP.....	49
2.10	Aconselhamento em Farmácia Comunitária.....	49
3	Conclusão.....	52
4	Referências Bibliográficas.....	54
5	Anexos.....	60
	Anexo 1. Definição de irregularidade menstrual.....	60
	Anexo 2. Evolução dos critérios de diagnóstico.....	60
	Anexo 3. Terapêuticas farmacológicas não relacionadas com a fertilidade mais utilizadas no tratamento da SOP.....	61
	Anexo 4. Potenciais alvos terapêuticos no tratamento da SOP.....	61

Índice de Figuras:

Figura 1.	Eixo hipotálamo-hipófise-ovário.....	14
Figura 2.	Fisiopatologia da SOP.....	15
Figura 3.	Fenótipos de SOP de acordo com os critérios de diagnóstico de Roterdão... 16	16
Figura 4.	Estrutura molecular da berberina.....	23
Figura 5.	Via de sinalização do recetor da insulina.....	26
Figura 6.	Resultados da medição dos níveis de insulina séricos, da PTOG e índice HOMA-IR em ratos Wistar.....	27
Figura 7.	Estrutura molecular do ácido glicirrizídico, do ácido glicirretínico e da glabridina.....	34
Figura 8.	Resumo dos benefícios do uso da raiz de alcaçuz na SOP.....	36
Figura 9.	Estrutura molecular da EGCG, da EGC e da EC.....	37
Figura 10.	Resumo dos efeitos do chá verde (bebida e extrato) na SOP.....	38
Figura 11.	Estrutura química da paeoniflorina.....	39
Figura 12.	Estrutura química do ácido cinâmico e do cinamaldeído.....	41
Figura 13.	Estrutura química da curcumina.....	43
Figura 14.	Resultados do estudo conduzido por A. Malvasi et al em 2022.....	45
Figura 15.	Estrutura química da genisteína, da daidzeína e da gliciteína.....	46

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Parâmetros clínicos relevantes na SOP19
Tabela 2. Revisão dos efeitos dos produtos à base de plantas, na forma de suplemento alimentar, de acordo com o fenótipo apresentado pela mulher com SOP 50

1 Introdução- A doença

A **Síndrome dos Ovários Poliquísticos** (SOP) foi descrita pela primeira vez em 1931, por Stein e Leventhal, e desde então tem sido um dos distúrbios endócrinos mais frequentemente diagnosticados em mulheres em idade fértil.¹

1.1 Etiologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

A **etiologia** da doença é desconhecida, pensando-se atualmente que esta tem origem genética, aumentando a propensão para o seu desenvolvimento em algumas famílias. Além da componente genética, a etiologia da doença é ainda influenciada pelo ambiente gestacional, mais rico em androgénios em mulheres com SOP, por exemplo, bem como por fatores ambientais. Estes fatores são frequentemente acompanhados por disfunções endócrinas e metabólicas bem como por disfunção reprodutiva.

Existem diversos de fatores de risco (modificáveis e não modificáveis) que podem predispor a mulher/adolescente para a doença.

Em primeiro lugar, diversos genes têm sido estudados por estarem potencialmente envolvidos na doença, entre os quais genes reguladores da secreção das gonadotrofinas e da função ovárica, como o B-FSH (subunidade beta da hormona folículoestimulante), LHCGR (hormona luteinizante/ recetor da coriogonadotrofina) ou o FSHR (recetor da hormona foliculoestimulante), bem como genes associados ao metabolismo (THADA e INSR). Por esta razão, o diagnóstico de SOP tem implicações familiares uma vez que as irmãs e as filhas das mulheres diagnosticadas têm maior risco de desenvolver a doença.^{1,2}

Na infância, ter um peso elevado à nascença (no caso de filhas de mãe obesa), baixo peso à nascença ou exposição intrauterina a uma grande quantidade de androgénios (virilização congénita) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da doença.³ Na puberdade, alguns autores apontam também como fatores de risco ter uma puberdade precoce (sobretudo puberdade central), síndrome metabólico, acantose nigricans e a obesidade/ índice de massa corporal elevado, que surge tanto como fator de risco/causa como consequência da doença.³ Neste caso, os padrões de distribuição do tecido adiposo aparentam ter alguma influência no desenvolvimento da doença, sendo que uma maior quantidade de gordura visceral é apresenta maior risco de desenvolvimento de doenças metabólicas.

Níveis elevados de testosterona e baixos de globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG), bem como a resistência à insulina também são apontados como causas/fatores de risco para o desenvolvimento da doença.⁴

Outros fatores, como a altura na idade adulta ou a idade da menarca, foram estudados como potenciais causas da doença, não tendo sido encontrada uma relação causa-efeito suficientemente forte para produzir conclusões.⁵

Alguns metabolitos encontrados no sangue de mulheres com SOP são ainda apontados como potenciais causas da doença, nomeadamente a 3-di-hidrocarnitina.⁴ Um estudo de Zhang, J., publicado em 2019, determinou ainda que a presença de marcadores metabólicos mitocondriais anormais e os genes que lhes estão associados estão também envolvidos na ocorrência da doença.⁶

Um estudo realizado por Bilo et al. demonstrou também uma relação positiva entre a epilepsia e o uso de fármacos antiepiléticos com o desenvolvimento de SOP.³ Também de acordo com uma revisão de literatura realizada por A. Verrotti et al em 2010, a disfunção hormonal nestas mulheres pode dever-se tanto a alterações no eixo hipotálamo-hipófise, devido à sua relação estreita e complexa com o sistema límbico, como a efeitos secundários da medicação antiepilética, nomeadamente da fenitoína, da carbamazepina e do ácido valpróico (antiepiléticos indutores enzimáticos). Assim, estas mulheres tem um risco duplamente acrescido de desenvolver a doença ao longo da vida.⁷

1.2 Epidemiologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Estima-se atualmente que a doença afete 5 a 15% da população feminina a nível mundial, com uma tendência crescente desta percentagem, devido ao aumento da esperança média de vida e das alterações do estilo de vida, tais como a dieta, a prática de exercício físico, as alterações nos padrões de sono, a disrupção do ritmo circadiano, stress e exposição a poluentes ambientais.^{8,9}

Em 2016, num estudo conduzido por Miazgowsk et al., a prevalência a nível europeu era de 276,4 casos por 100 000 mulheres, variando de acordo com a região da Europa em estudo. O número de casos revelou-se consideravelmente superior na Europa oriental e central quando comparado com a Europa ocidental (onde Portugal se inclui), com um número de casos nesta região a variar entre os 120 e 130 casos por 100 000 mulheres. Estas diferenças, que foram mantidas ao longo de mais de 10 anos (entre

2006 e 2016) são ilustrativas dos padrões de prevalência da doença no continente europeu, e sugerem mais uma vez que os fatores genéticos e ambientais desempenham um papel-chave na etiologia da doença.¹⁰

Este estudo também revelou que a doença é mais prevalente nas mulheres entre os 35-39 e 40-45 anos, e que a tendência para o desenvolvimento da doença aumenta caso a criança tenha crescido numa família de baixo nível socioeconómico e num país com um índice sociodemográfico também baixo. Foi considerado pelos investigadores que ambos os fatores conduziam a adoção de comportamentos negativos em saúde que podem ser ou levar ao desenvolvimento de fatores de risco para a doença, tais como restrição alimentar durante a gravidez, obesidade ou um menor acesso a cuidados de saúde ao longo da vida.¹⁰

Atualmente na literatura ainda existem poucos estudos que permitam gerar uma relação causal forte entre a prevalência, a localização geográfica e a etnia/raça das doentes, mas já foi verificado que os fenótipos dominantes mudam consoante a etnia, reforçando mais uma vez a hipótese de que a doença tem uma forte componente genética associada.^{2,11}

1.3 Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

A fisiopatologia da SOP também não está bem esclarecida, sendo o mecanismo da doença bastante complexo.

Uma parte do mecanismo da doença consiste na disrupção do normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Em situações normais, o hipotálamo secreta GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas), que, no início de cada ciclo menstrual estimula a adeno-hipófise a produzir grandes quantidades de FSH (hormona foliculoestimulante). Esta hormona vai desencadear a maturação de novos folículos no ovário, e a secreção de estrogénios (estrona e estradiol) e de inibina A e B (a B inicialmente em maiores quantidades) pelos folículos em desenvolvimento, nas células da camada mais interna da teca (a granulosa).⁸

Estas hormonas vão ter uma relação de *feedback* negativo com a GnRH, inibindo a sua produção hipotalâmica. No entanto, ao fim de 14 dias, a maturação do folículo para devido a uma diminuição abrupta da produção de FSH (nesta fase regulada sobretudo pela inibina A, a mais abundante) e a quantidade de estrogénios reduz-se rapidamente e de forma abrupta, desencadeando um pico de LH (hormona luteinizante) que, num

mecanismo de *feedback* negativo, desencadeia a ovulação (libertação do oócito maduro do seu folículo para a trompa de Falópio).⁸

O pico de LH vai desencadear a formação do corpo lúteo a partir do oócito remanescente no ovário e a produção de progesterona, em grandes quantidades (suficientes para voltar a inibir a GnRH), que vai permitir a proliferação do endométrio, em preparação de uma eventual gravidez. Caso não exista gravidez, ao final de 14 dias o corpo lúteo degenera, desencadeando uma descida rápida da progesterona, que provoca o colapso da estrutura endométrio (menstruação) e uma nova subida nos níveis de GnRH, reiniciando o ciclo.⁸

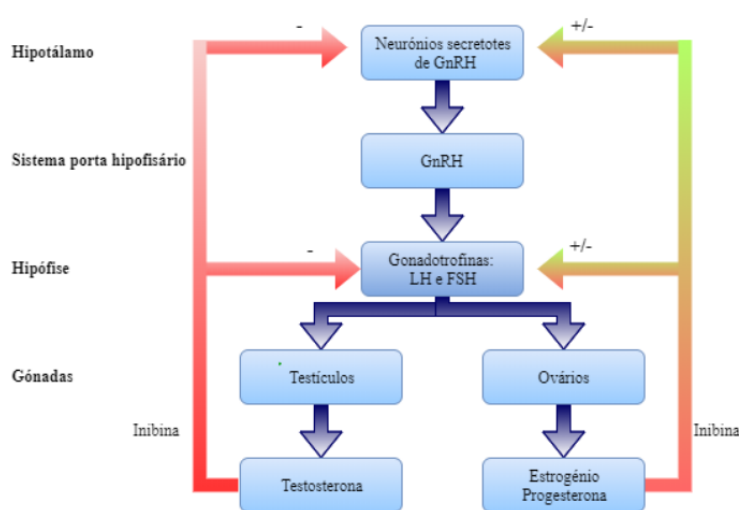


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-ovário (adaptado de Memed et. al.) Nesta figura estão descritas as variações que ocorrem ao longo do ciclo menstrual na produção de gonadotrofinas e das hormonas hipofisárias.

No entanto, este ciclo é ainda influenciado por outros reguladores endócrinos, nomeadamente a insulina. Esta tem um efeito estimulador da produção de estrogénios nas células da granulosa e interage de forma aditiva com os compostos da família do estrogénio e a progesterona, bem como em sinergia com a LH.⁸

No entanto, na SOP, existe uma disrupção marcada no crescimento e maturação folicular, levando à disfunção do ovário e a uma sobreexpressão da proteína CYP17A1. Esta proteína é fundamental para a síntese dos androgénios (precursores dos estrogénios) na granulosa, desencadeando a sua hipersecreção.²

Devido a um mecanismo de *feedback* positivo aberrante presente nestas doentes, o excesso de androgénios secretados vai aumentar a secreção de GnRH e estimular em grande medida a secreção de LH e FSH, o que exacerba a disfunção ovárica. A acumulação, no ovário disfuncional, de folículos imaturos, aumenta a secreção de AMH (hormona anti-Mülleriana) que agrava ainda mais esta disfunção.²

O excesso de androgénios é também o responsável por promover o crescimento folicular aberrante, que leva ao desenvolvimento da morfologia típica dos ovários poliquísticos, bem como aumenta a resistência à insulina e a hiperinsulinemia. O excesso de insulina em circulação aumenta a síntese de LH na hipófise, o que diminui a síntese de SHBG no fígado e aumenta o nível de androgénios livres em circulação, com a consequente ocorrência de sintomas típicos de hiperandrogenismo.² A insulina também induz a síntese de androgénios no tecido adiposo, bem como impede o desenvolvimento de novos folículos pré-antrais.²

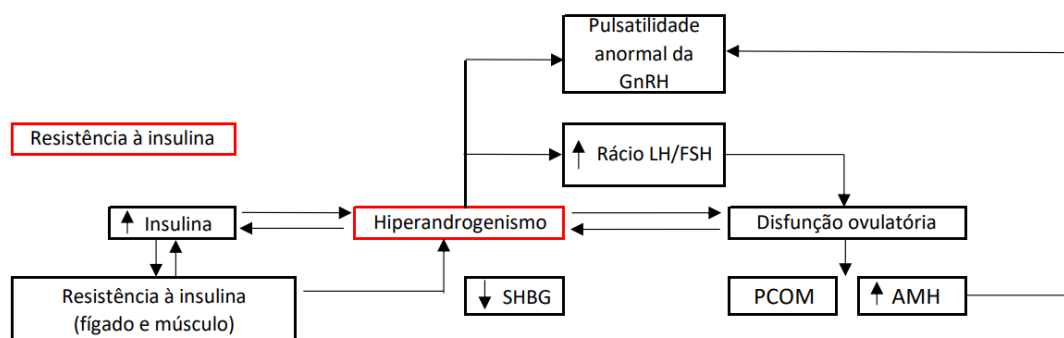


Figura 2. Fisiopatologia da SOP (adaptada de Harada, M.). Na figura, é descrito o ciclo que conduz aos sinais e sintomas da SOP, explicados no texto anterior.

1.4 Manifestações Clínicas da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Tendo em conta a grande variedade de processos fisiopatológicos envolvidos, as manifestações da doença são muito variadas, acabando por se manifestar de formas muito diferentes em diferentes doentes.⁸

Um dos fenótipos mais presentes na síndrome dos ovários poliquísticos são as irregularidades menstruais e disfunção ovulatória. Esta é geralmente das primeiras manifestações da doença e das mais características. Geralmente, nas mulheres adultas, classifica-se como intervalos entre ciclos menstruais superiores a 90 dias, no entanto, nas adolescentes este é mais variável, dependendo do tempo ocorrido desde a primeira

menstruação (menarca).⁸ Um resumo da definição completa de irregularidade menstrual pode ser encontrada no anexo 1.

Outras manifestações clínicas muito relevantes são o hiperandrogenismo (aumento da quantidade de androgénios em circulação), que ocorre entre 60 e 100% das mulheres, Este pode ocorrer tanto na forma de hiperandrogenismo clínico (que se manifesta, por exemplo, pelo surgimento de acne, hirsutismo, alopecia e acantose *nigricans*) como bioquímico. Em algumas mulheres, surge ainda a morfologia típica dos ovários poliquísticos, nome genérico utilizado para descrever o aspeto dos ovários na presença dos quistos.⁸

Os critérios de diagnóstico da doença são atualmente alvo de debate, tendo vindo a ser alvo de alterações desde 1990. Atualmente, os critérios mais utilizados são os Critérios de Roterdão, estabelecidos em 2003 pela European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) e pela American Society of Reproductive Medicine (ASRM), que permite identificar quatro fenótipos diferentes da doença.² Estes espelham três características-base da doença: hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e a morfologia típica dos ovários poliquísticos.¹²

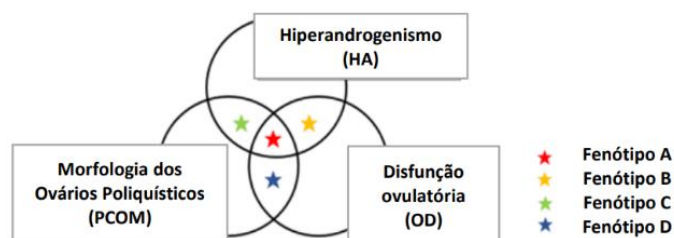


Figura 3. Fenótipos de SOP de acordo com os critérios de diagnóstico de Roterdão (adaptada de Harada M.)

De acordo com estes critérios, existem quatro fenótipos fundamentais da doença: as doentes que apresentam hiperandrogenismo (HA) e disfunção ovulatória (OD), as que apresentam disfunção ovulatória e morfologia típica dos ovários poliquísticos (PCOM), as que manifestam morfologia típica de ovários poliquísticos e hiperandrogenismo e por último as que manifestam as três em simultâneo.²

Estes critérios aplicam-se de formas diferentes quando se fala de mulheres adultas e de adolescentes, sendo que é nesta fase que são mais controversos, pois a maturação fisiológica do sistema endócrino e reprodutivo ainda está a ocorrer.¹ Por isto, muitas mulheres reportam insatisfação com o seu diagnóstico, sendo que este normalmente

acontece muito tarde do ponto de vista cronológico, oferecendo pouco espaço para a educação da doente, prevenção de complicações e tratamento de sintomas.⁸ A falta de consistência e de clareza entre os três critérios dificulta o diagnóstico, a comparação entre doentes e a estandardização do tratamento e das descobertas científicas relacionadas com a doença, sendo que também pode ter consequências quando se trata de estimar a prevalência numa população. Num estudo coorte conduzido por Amaro et al., a prevalência da doença variou entre 51%, 83% e 70,9%, utilizando os critérios NIH (National Institute of Health), de Roterdão e da AES (Androgen Excess Society), respetivamente, numa mesma população evidenciando a necessidade de uniformização e de estandardização dos critérios de diagnóstico. É também necessário que estes se tornem mais eficientes, de modo a assegurar a fidelidade do diagnóstico, permitindo excluir outras patologias que possam causar os mesmos sinais ou sintomas, e que exista uma melhoria e desenvolvimento das ferramentas utilizadas no diagnóstico.¹¹ Um resumo dos diferentes critérios de diagnóstico pode ser encontrado no anexo 2.

O diagnóstico de hiperandrogenismo é altamente suscetível a variação, dependendo de diversos fatores (inclusive do peso corporal e da fase da vida em que a mulher se encontra).⁸

Para o diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico, são normalmente utilizados o doseamento da testosterona biodisponível (testosterona total) e da testosterona livre calculada pela fórmula de Vermeulen (Índice de Androgénios Livres). No entanto, a escolha do melhor parâmetro ainda é discutida pelos clínicos.⁸

Para o diagnóstico de hiperandrogenismo clínico, o profissional de saúde responsável deve proceder a um exame físico e recolha da história clínica completa. Neste exame, deve estar particularmente atento à presença de sinais de hiperandrogenismo, como o acne ou a alopecia, já descritos anteriormente. Deve também estar atento do potencial impacto psicossocial negativo destas manifestações clínicas, e valorizar as queixas da doente, independentemente da sua aparência.⁸

O **hirsutismo** deve ser avaliado através da escala de Ferriman Gallwey modificada, que o classifica com base na presença e na densidade de pelo corporal em determinadas regiões do corpo (como a face, abdómen, dorso ou coxas).⁸

A obtenção de uma imagem ovárica adequada por ecografia também é uma componente importante do diagnóstico, mas apenas em doentes em que não apresentam

irregularidades menstruais ou hiperandrogenismo, como forma de esclarecer o diagnóstico. Deve ser utilizado como critério de diagnóstico apenas em mulheres adultas, não em adolescentes.⁸ O diagnóstico da PCOM deve ser baseada no número de folículos por ovário (FNPO) e no volume do ovário (OV), preferencialmente através de uma ecografia transvaginal, se a doente aceitar, com alternativa a ecografia transabdominal.⁸

O número de folículos por ovário e/ou o volume do ovário são usados apenas quando a qualidade da imagem obtida não é suficiente para proceder à contagem dos folículos, o que acontece geralmente em ecografias transabdominais. Na presença de um número de folículos por ovário superior a 20 e/ou um volume ovário superior a 10 mL, considera-se que a mulher tem alterações morfológicas consistentes com SOP.⁸

O doseamento da AMH sérica pode também ser usado em mulheres adultas para o diagnóstico de SOP, sobretudo em doentes que não apresentam hiperandrogenismo ou irregularidades menstruais. Não deve ser usada como critério único no diagnóstico.⁸

Além das consequências biológicas, a SOP acarreta ainda uma série de consequências psicossociais para as doentes. A prevalência de sintomas de humor depressivo e ansiedade nas mulheres e adolescentes com SOP é elevada, em conjunto com uma função psicosssexual afetada e uma visão negativa da própria imagem corporal. Deve também considerar-se o risco aumentado que estas mulheres têm para o desenvolvimento de perturbações do comportamento alimentar, como anorexia nervosa e bulimia nervosa, independentemente do seu peso corporal.⁸

A literacia em saúde provou também ter papel fundamental no diagnóstico e na gestão da doença, estando uma maior literacia em saúde associada a um maior cumprimento das instruções clínicas e a um maior auto-cuidado por parte das doentes. Um estudo de Lyu, Y. et al, realizado com base nas respostas a um questionário de 286 mulheres, diagnosticadas há menos de um ano, concluiu que a maioria (aproximadamente 56%) tinha níveis de literacia em saúde insuficientes para reconhecerem os seus sintomas como parte da doença e fazerem uma gestão consciente e informada da mesma. Tal pode dever-se ao facto da maioria das mulheres ser jovem e diagnosticada há relativamente pouco tempo, quando comparadas com as de outros estudos, como o de Al-Ruthia et al, visto que os doentes crónicos têm tendência para expandir os seus conhecimentos em saúde com o tempo.¹³

Apesar de tudo, existem outros fatores que podem conduzir a subdiagnóstico ou a má gestão da doença. Os sintomas e as comorbilidades associadas à mesma (como a ansiedade, depressão, compulsões alimentares e a fadiga) não favorecem igualmente uma gestão equilibrada e saudável da mesma.¹³

À medida que o conhecimento sobre as causas e as consequências da doença foi aumentando, o interesse dos investigadores focou-se também na compreensão da forma como a falta de conhecimento por parte dos clínicos podia afetar tanto o diagnóstico da doença como a gestão da doença pelas mulheres que dela sofrem.

Um estudo conduzido por Dokras, A. et.al., que consistiu num inquérito em formato eletrónico a 630 ginecologistas e endocrinologistas, incidindo sobretudo nos seus conhecimentos sobre a doença, demonstrou que uma grande percentagem dos clínicos desconhecia os critérios de diagnóstico recomendados à época em que o estudo foi realizado (aproximadamente 68% e 41%, respetivamente), o que também pode contribuir para o seu subdiagnóstico. Este estudo também demonstrou que estes eram menos capazes de reconhecer as complicações psicossociais da doença do que as comorbilidades cardiometabólicas que lhe estão frequentemente associadas. Um diagnóstico completo e atempado está associado a uma maior qualidade de vida e bem-estar emocional por parte das doentes, como tal é fundamental promover a formação dos profissionais de saúde que com elas trabalham, para melhorar a forma como a sua doença é gerida e o seu conhecimento sobre a mesma.¹⁴

1.5 Tratamentos farmacológicos disponíveis e alvos terapêuticos na Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Devido às suas implicações fisiológicas variadas, as doentes com SOP devem ter um bom acompanhamento por parte do seu médico e de outros profissionais de saúde. Certos parâmetros clínicos devem ser monitorizados com regularidade, de modo a acompanhar a evolução da doença ao longo do tempo.⁸

Tabela 1. Parâmetros clínicos relevantes na SOP (adaptada da referência bibliográfica 8)

Parâmetro Clínico	Frequência de monitorização	Justificação
Perfil lipídico completo	Aquando do diagnóstico; após dependendo dos resultados iniciais	Maior risco de doença

Pressão arterial	Anual, através de medição da pressão arterial	cardiovascular
Glicémia	Aquando do diagnóstico; depois a cada um a três anos, usando a PTOG (Prova de Tolerância Oral à Glucose)	Maior risco de desenvolvimento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
Espessura do endométrio	Não recomendada por rotina (risco baixo)	Maior risco de desenvolvimento de hiperplasia e cancro do endométrio

A nível farmacológico, os tratamentos considerados e recomendados na SOP destinam-se sobretudo ao controlo dos sintomas e não tanto ao tratamento da doença propriamente dita, sendo que esta atualmente se considera ser incurável. Um resumo dos tratamentos farmacológicos atualmente recomendados encontra-se no anexo 3.¹⁵

Com base nas terapias farmacológicas utilizadas e no conhecimento já existente da doença, é possível definir alguns alvos terapêuticos preferenciais, como consta do anexo 4.⁸

1.6 Modelos animais na investigação da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Apesar do seu uso ter mais de 60 anos, o uso de modelos animais na SOP ainda não é ideal, no sentido de que nenhum modelo animal consegue replicar de forma suficientemente fidedigna todas as características fisiopatológicas da doença.¹⁷

Existem três grandes grupos de modelos animais que podem ser utilizados: aqueles em que a SOP é induzida por exposição a excesso de hormonas, tanto numa fase pós como pré-natal; animais transgênicos ou que geneticamente exibem características fenotípicas típicas de SOP; e animais cuja doença é induzida por via química (não hormonal) ou ambiental.¹⁷

Para a indução pela via hormonal, as espécies (geralmente ratos e ratinhos, mas também ovelhas e primatas não-humanas) são injetadas, antes ou depois do nascimento, com hormonas, que podem ser estrogénios (como o valerato de estradiol), gonadotrofina coriónica humana, AMH ou androgénios (propionato de testosterona, dihidrotestosterona ou desihidroepiandrosterona).¹⁷

O objetivo é a indução de um fenótipo semelhante ao encontrado nas doentes com SOP, tendo este método a vantagem de estender as alterações à descendência do animal, sobretudo quando o uso das hormonas é feito previamente ao nascimento. No entanto, estes animais não permitem estudar os mecanismos genéticos implicados na doença, nem averiguar de que forma os fatores ambientais afetam a sua progressão.¹⁷

De forma a estudar os mecanismos genéticos envolvidos na SOP, têm vindo a ser desenvolvidos vários modelos de ratos e ratinhos transgénicos. Estes compreendem essencialmente dois tipos de fenótipos, relacionados com dois tipos de alterações: fenótipos relacionados com disfunção metabólica e fenótipos causados por mudanças no sistema endócrino.¹⁷

Além destas duas opções, a SOP pode ser ainda induzida por alterações ambientais ou químicas, o que inclui mudanças na dieta, exposição à luz por períodos prolongados e administração de compostos químicos, como o letrozol, por exemplo.¹⁷

2 Desenvolvimento- Produtos à base de plantas na gestão da Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Como já foi referido anteriormente, a fisiopatologia e a etiologia da doença ainda não estão esclarecidas na totalidade, além de que são mecanismos complexos e multifatoriais.

Por esta razão, o tratamento da doença ainda é maioritariamente baseado na educação da doente, no seu aconselhamento e nas alterações do estilo de vida, e não na terapia farmacológica ou cirúrgica. Assim, é particularmente importante selecionar uma terapia segura, mais seletiva e com menos efeitos indesejáveis reportados. A terapia à base de plantas cumpre parcialmente estes critérios, podendo ainda ser discutida a questão da eficácia e da qualidade dos produtos usados no tratamento da doença.¹²

Existem uma série de plantas que já foram estudadas para uso na doença, algumas delas já com ensaios em modelos animais e clínicos, revelando-se relativamente eficazes no alívio dos sintomas e atraindo por isso grande interesse por parte dos investigadores. Deste grupo, destacam-se, enquanto compostos, a berberina [*Coptis chinensis* Franch., *Hydrastis canadensis* L., *Coptis japonica* Makino) e a paeoniflorina (*Paeonia lactiflora*, Pall), a curcumina (*Curcuma longa*, L.) e as isoflavonas (*Glycine max*, L. Merr.) e enquanto plantas, a canela (*Cinnamomum verum* J. Presl), a planta do chá verde/árvore do chá (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) e a hortelã-comum (*Mentha spicata* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha piperita* L.).^{18,19,20}

Metodologia

Inicialmente foi feita uma pesquisa mais alargada sobre a doença, de modo a tentar compreender melhor os seus aspetos fundamentais. De seguida, foi feita uma pesquisa para tentar perceber que plantas já haviam sido estudadas na doença. Aquelas que revelaram maior quantidade de literatura disponível foram exploradas no sentido de perceber se poderiam ou não ser relevantes. A plataforma mais utilizada foi a base de dados PubMed e os critérios de seleção dos artigos foram a sua data de publicação (idealmente 5 a 10 anos) e a sua origem.

2.1 Berberina

A berberina (BBR) é um alcalóide isoquinolinico natural, encontrado em diversas plantas da família *Berberidaceae* e do género *Berberis*. Pode ser extraída a partir de plantas como *Coptis chinensis* Franch., *Hydrastis canadensis* L., *Coptis japonica* Makino, *Berberis aristata* DC, entre outras, normalmente dos tecidos periféricos da planta (casca, raíz e frutos).^{17,18,19}

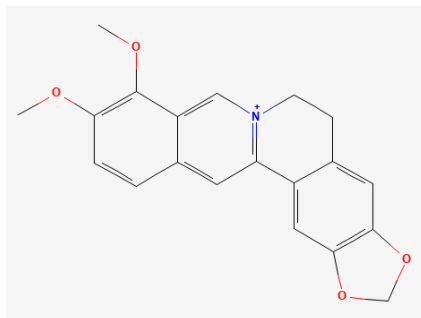


Figura 4. Estrutura molecular da berberina (Fonte: PubChem, CID 2353, consultado a 16/03/2024)

Historicamente, as plantas contendo berberina são utilizadas desde o ano 650 A.C., pelas suas propriedades antimicrobianas e antifúngicas, bem como pelos seus efeitos digestivos, cardiovasculares, neurológicos e endócrinos. Contudo, o alcalóide só foi isolado pela primeira vez e estudado em 1830, por Buchner e Herberger, marcando assim o início da investigação científica moderna deste composto.²¹

O composto contém um azoto quaternário central, que lhe permite ser transportado na forma protonada e que lhe confere propriedades básicas. A berberina existe comercialmente como suplemento alimentar, na forma de sal (cloreto ou sulfato), sendo um pó de cor amarela, de sabor amargo e ligeiramente solúvel na água e no etanol.²²

A berberina é tóxica quando administrada pela via parentérica, pelo que a via geralmente utilizada é a oral. No entanto, a sua absorção intestinal é muito baixa, e a biodisponibilidade total reduzida. Atualmente, uma das principais questões respeitantes à berberina e à sua utilização terapêutica é precisamente a melhoria das formulações de administração oral, de modo a aumentar a absorção e a biodisponibilidade. No entanto, esta característica também confere ao pó de berberina um perfil de segurança elevado, com poucas reações adversas (das quais constam sobretudo os sintomas gastrointestinais como a diarreia, obstipação e a flatulência) reportadas nos doentes que a utilizam, e considera-se ser segura a sua utilização em doses relativamente elevadas

ou por longos períodos de tempo.²³ Foram reportadas, no entanto, algumas reações adversas relacionadas com a coagulação, com um aumento do risco de hemorragia, e não é aconselhado a sua toma concomitante com outros medicamentos antidiabéticos, por aumentar o risco de quadros de hipoglicemia.²⁴ No caso de mulheres grávidas, a planejar engravidar ou a amamentar, a toma de berberina não é aconselhada, por poder prejudicar o feto e/ou a criança.²⁴ Apesar da sua reduzida biodisponibilidade, a distribuição da berberina é extensa nos vários tecidos e de grande magnitude, o que também ajuda a justificar a grande variedade de efeitos terapêuticos que lhe estão atribuídos.²³

Como referido anteriormente, grande parte da dose administrada permanece no intestino e é eliminada com as fezes, sendo que alguns investigadores colocam a hipótese de que parte do efeito da molécula dependa da modulação do microbioma intestinal.²³ Embora os investigadores não consigam justificar cientificamente a razão destas alterações acontecerem aquando da toma de berberina, pensa-se que os seus efeitos antimicrobianos possam estar em parte relacionados com as mesmas.

No estudo PREMOTÉ, publicado na revista Nature em 2020, Zhang Y. et al estudaram as alterações do microbioma intestinal em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, suplementados com probióticos e com berberina e naíves para qualquer outra medicação. A toma da suplementação durou 12 semanas (3 meses), com *follow-up* regular pelos investigadores. Neste estudo, os investigadores partiram do conhecimento do facto de que a berberina modula o metabolismo dos ácidos biliares, e tentaram estabelecer uma correlação entre a abundância relativa das bactérias comensais do microbioma responsivas à BBR após o tratamento com as alterações nos resultados clínicos e as alterações nos níveis plasmáticos de ácidos biliares. O que estes verificaram foi que a maioria das espécies secundárias correlacionadas com o metabolismo dos ácidos biliares eram aquelas também associadas às alterações de HbA1c e outros indicadores clínicos, incluindo principalmente o LDL, o colesterol total (CT) e os triglicéridos (TG). Os taxa relacionados à HbA1c foram dominados por aqueles que foram deplecionados pelo tratamento com BBR, incluindo *Ruminococcus bromii*. In vitro, algumas estirpes de *R. bromii* demonstraram ser capazes de transformar o ácido deoxicólico (DCA), entre outros ácidos biliares. Assim, ao eliminar parte das estirpes de *R. bromii* do intestino devido à sua ação antimicrobiana, a BBR permite que o DCA se mantenha no intestino, exercendo a sua função de emulsificante dos lípidos

da dieta. Ao promover o metabolismo lipídico, os níveis de triglicéridos e de ácidos gordos livres diminuem, reduzindo a inflamação e melhorando a função das células β dos Ilhéus de Langerhans, promovendo a produção de insulina e a estabilização dos níveis de glicémia. Teoriza-se que este seja pelo menos um dos mecanismos de ação da berberina sobre o metabolismo dos açúcares, não se descartando, no entanto, outros mecanismos de ação complementares, sobre os quais é necessária mais investigação.^{25,26}

Neste âmbito, H-R. Shen et al. conduziram um estudo experimental em quarenta e duas fêmeas de ratinho Sprague- Dawley nas quais foi induzida SOP quimicamente para testar a alteração no microbioma intestinal com a administração de berberina. Os investigadores demonstraram que os géneros *Romboutsia*, *Bacteroides* e *Clostridium_sensu_stricto_1* foram os mais afetados pela ingestão da planta. A quantidade de espécies dos Filos Firmicutes diminuiu e do Filo Bacteroidetes aumentou, e cerca de vinte seis *operational taxonomic units* (OTUs) sofreram alterações quantitativas relativamente à sua presença no intestino. Estas alterações permitiram concluir que a BBR melhorou a estrutura do microbioma intestinal em ratinhos com SOP induzida.²⁷

Ao longo dos anos, devido ao grande número de efeitos terapêuticos que a molécula exerce e à quantidade de vias de sinalização celulares que modula, o interesse para aplicação no tratamento da síndrome de ovários poliquísticos tem vindo a aumentar, sendo que atualmente se considera que tem efeitos ao nível da resistência à insulina, na redução do nível de androgénios séricos, em regularizar o metabolismo lipídico e em diminuir a inflamação crónica causada pela doença. Como já foi discutido anteriormente, todos estes sintomas fazem parte da fisiopatologia da doença e estão relacionados, pelo que a berberina acaba por oferecer uma resposta alargada para o tratamento da doença.

De acordo com estudos realizados em modelos animais e em humanos, a BBR pode **diminuir a resistência à insulina** aumentando o número de transportadores de glucose à superfície da célula (GLUT-4). Este aumento deve-se a uma ativação da via de sinalização PI3K/Akt/GSK-3 β . À semelhança do que a insulina faz endogenamente, a BBR induz a fosforilação da molécula Akt (segunda na cascata da via de sinalização, após o recetor da insulina e a molécula PI3K), induzindo a expressão de GLUT-4 à superfície da célula e levando ao *uptake* da glucose.^{22,28} Alguns estudos também

demonstraram que a BBR consegue interferir com a via PI3K/Akt/mTOR, inibindo a mTOR e bloqueando a apoptose das células. Esta via demonstra uma grande importância na SOP, sobretudo ao nível da apoptose das células da granulosa nos folículos ováricos, assegurando a contínua maturação dos folículos e a presença de ciclos ovulatórios.^{25,27}

Além deste mecanismo, a BBR também demonstrou ter a capacidade de inibir a catálise da fosfatase da tirosina de proteínas 1B (PTP-1B) e de aumentar a fosforilação do recetor da insulina e do substrato do recetor da insulina-1 (IRS-1) em adipócitos 3T3-L1. A inibição da PTP1B vai, assim, levar a que as proteínas do metabolismo do glicogénio e dos lípidos se mantenham ativas, e impedir a sua conversão bioquímica em glucose, reduzindo a hiperglicemia.^{22,28,29} A proteína IRS-1, por outro lado, é fosforilada fisiologicamente quando a insulina se liga ao seu recetor na superfície celular, ativando a PI3K e permitindo a expressão do transportador da glucose, como referido anteriormente.^{22,28,30}

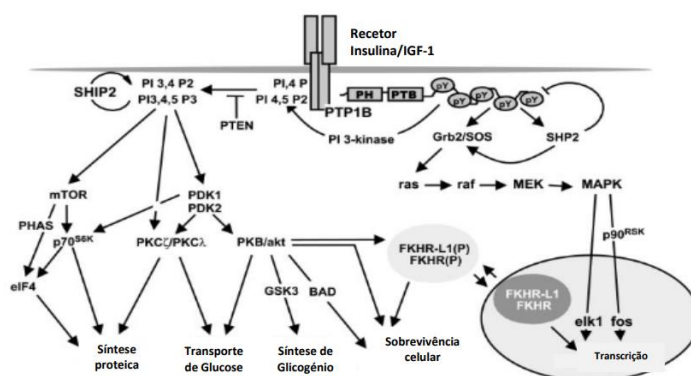


Figura 5. Via de sinalização do recetor da insulina (adaptada de M. White)

Esta teoria ficou demonstrada num estudo de H. Kuang, realizado em 2020, em que foram analisadas amostras de sangue e células da granulosa de um total de 78 mulheres adultas (49 delas com infertilidade induzida por SOP, diagnosticada utilizando os critérios de Roterdão) que iam ser sujeitas a fertilização *in vitro*. Após preparação adequada para cultura e um intervalo de 48h para adaptação das células ao meio, algumas células foram incubadas com solvente contendo berberina durante 24h, formando dois grupos, um intervencionado e o outro não. A análise demonstrou a subida dos níveis de mRNA correspondente à proteína IRS-1 nas células da granulosa, demonstrando assim que existe um aumento da atividade desta proteína nas células.³¹

Também neste âmbito, Z. Wang et al conduziu um estudo em fêmeas de rato Wistar SPF (*specific pathogen free*) que demonstrou que a berberina melhora o metabolismo anormal da glucose (aumentando a tolerância à mesma), provavelmente por induzir também uma maior libertação de insulina dos ilhéus de Langerhans (o que é consistente com os níveis séricos de insulina e índice HOMA-IR aumentados).²⁸

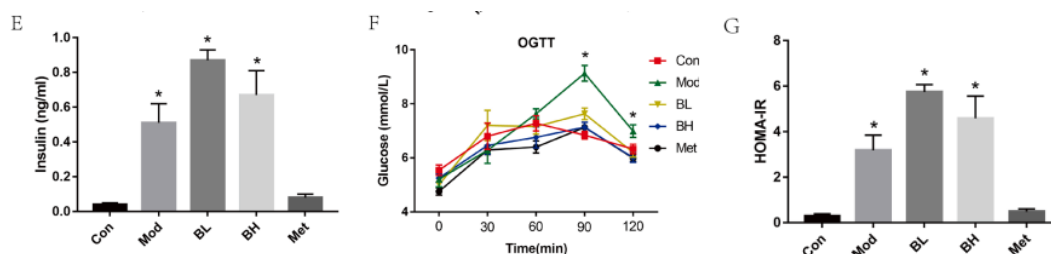


Figura 6. Resultados da medição dos níveis de insulina séricos, da PTOG e índice HOMA-IR em ratos Wistar (adaptada de Z. Wang et al.)

No entanto, em 2023, F. Di Pierro et al. conduziu um ensaio clínico em mulheres adultas, diagnosticadas de acordo com os critérios de Roterdão, em diferentes categorias de IMC, que foram divididas em dois grupos: o grupo de tratamento, que recebeu suplementação com berberina durante 90 dias, duas vezes por dia, e o grupo de controlo, que não recebeu. No final do estudo foi medida a glucose e os níveis de insulina em jejum e os níveis de hemoglobina glicada em ambos os grupos.²³

A tendência decrescente nos parâmetros foi observada em ambos os grupos em relação à *baseline*, no entanto esta descida não foi significativa para nenhum deles. Esta diferença pouco significativa atribui-se ao facto da maioria das mulheres serem normoglicémicas, e como tal, não exibirem alterações significativas das vias descritas anteriormente.²³

Além do efeito sobre o metabolismo da glucose e a insulina, alguns estudos determinaram também que a BBR é capaz de reduzir a concentração sanguínea de androgénios, em grande parte por conta do seu efeito no metabolismo da insulina.

Atualmente, considera-se que a insulina é simultaneamente uma hormona metabólica e reprodutora. Num estado de resistência à insulina, a produção da hormona pelo pâncreas aumenta substancialmente, de modo a induzir uma resposta nos recetores das células do tecido adiposo e do músculo, que se tornaram resistentes. No entanto, como no ovário a função da insulina não se alterou, a ligação da insulina ao seu recetor ativa a

proteína PI3K, que posteriormente vai fosforilar a proteína Akt. A proteína Akt, quando ativada, vai ter a capacidade de ativar a cinase da proteína AMP, o que por sua vez estimula a atividade da enzima 17-hidroxiase/C17–20 liase, que é responsável sobretudo pela síntese de androstenediona e testosterona.^{22,32,33}

Ao mesmo tempo que ativa a cinase da AMP, a Akt consegue também inativar (por desfosforilação) a via de sinalização MAPK-ERK1/2, promovendo a expressão do mRNA que codifica para a hormona responsável pela síntese da testosterona. A BBR atua precisamente neste passo da via de síntese, ativando a via da MAPK e inibindo a síntese da 17-hidroxiase/C17–20 liase, levando a uma diminuição na produção de androgénios. Por outro lado, a BBR também induz a síntese de aromatase, promovendo a síntese de estrogénios a partir de androgénios e reduzindo ainda mais o seu teor.^{22,33,34}

Além de interferir na síntese de androgénios, também se teoriza que a BBR suprime a via de sinalização do recetor dos androgénios. Shen M et al descobriram que a ativação da AMPK pode diminuir diretamente a quantidade da proteína que constitui o recetor dos androgénios. Horman et al salientaram que a AMPK α pode ser fosforilada pela Akt, o que reduz a atividade da AMPK. Como já foi referido, a BBR pode aumentar a fosforilação da Akt, pelo que a investigação deve centrar-se na questão de saber se a BBR pode diminuir a proteína AR reduzindo a inibição da Akt na atividade da AMPK.²²

Um estudo conduzido por H. Zhang et al demonstrou também que a BBR diminui a quantidade de proteína StAR (proteína reguladora aguda da esteroidogénese) na membrana celular e mitocondrial das células da teca^{18,31}. A StAR é responsável por permitir a translocação do colesterol, substrato da hormona esteroide, da membrana externa para a membrana interna da mitocôndria, regulando assim a fase limitativa da esteroidogénese.³² A sua expressão varia em função das necessidades do tecido específico em que se encontra, diminuindo na fase inicial do ciclo menstrual e aumentando na fase luteínica. Neste estudo, foram utilizadas quarenta e oito fêmeas de ratinhos Sprague Dawley, nas quais foi induzida SOP através da administração de letrozol. Os animais foram divididos em três grupos, um de controlo, outro (de controlo positivo) que recebeu tratamento com melbina (um composto também ele com ação hipoglicemiante) e outro com berberina.³³ O que estes investigadores determinaram foi que o nível de testosterona nos ratinhos era diretamente proporcional à densidade de proteína StAR na membrana das células da teca, e que tanto a berberina como a melbina

foram capazes de diminuir a quantidade de androgénios presentes. Logo, estes concluíram que a administração de berberina reduziu positivamente a densidade da proteína nos ovários dos ratinhos, impedindo a translocação do colesterol entre as membranas da mitocôndria e a síntese de androgénios.^{22, 32}

É também teorizado que a BBR aumenta os níveis de SHBG (cuja produção está diminuída na SOP), diminuindo a quantidade de testosterona livre em circulação e reduzindo os sinais e sintomas de hiperandrogenismo. O excesso de insulina pode aumentar a frequência e a quantidade de LH libertada, o que pode inibir a produção de SHBG no fígado, aumentando o androgénio livre.²²

O aumento da SHBG e diminuição da testosterona livre aquando da administração de berberina ficou demonstrada em humanos, por exemplo, através do estudo conduzido por M. Rondanelli et al. Este estudo foi conduzido em mulheres com SOP diagnosticada, com peso clinicamente ideal ou obesas, às quais foi administrado diariamente um suplemento alimentar à base de berberina. Os níveis de testosterona e de SHBG foram posteriormente medidos. O que os investigadores observaram foi uma subida nos níveis de SHBG e uma descida nos níveis de testosterona, bem como alterações de outros parâmetros biológicos e analíticos.³³

Relativamente à ação da BBR sobre o metabolismo lipídico e inflamação, a ação da planta é muito complexa, estimando-se que envolva mais de dez vias de sinalização intracelular, incluindo as vias PIK3CB, JAK2, MAPK14, PTPN1 e PIK3CG.³⁴

Em estudos realizados tanto em animais como em humanos, a BBR demonstrou contribuir para a perda de peso, bem como para a redução do colesterol total, LDL e triglicéridos. M. Yu et al demonstraram que uma parte do efeito no metabolismo lipídico depende da inibição do complexo I da mitocôndria (sobreativado na obesidade), e testaram os efeitos da planta através de um estudo conduzido em ratos machos C57BL/6J. Nestes ratinhos, a BBR demonstrou reduzir a deposição de lípidos nos vacúolos dos hepatócitos (principal característica fisiopatológica da esteatose hepática não alcoólica e também um fenótipo típico da SOP). A síntese endógena de lípidos e a sua absorção gastrointestinal também se mostraram diminuídas, bem como a β -oxidação dos ácidos gordos, etapas fundamentais do metabolismo hepático dos lípidos. Além destas capacidades, também ficou provado neste estudo que a BBR tem a capacidade de ativar a via AMPK, já referida anteriormente.³⁵ A ativação desta via

permite aumentar os níveis de lipase dos triglicéridos em adipócitos 3T3-L1, para manter a homeostasia.

Num outro estudo, a BBR também demonstrou aumentar os níveis de acetiltransferase dos esteres do colesterol (LCAT), aumentando a esterificação dos lípidos e evitando o seu transporte reverso do plasma para o fígado. Também neste estudo, ficou demonstrado que a BBR exibe um papel regulador da enzima UGCG (UDP-glucoceramida glucosiltransferase), diminuindo a produção de glucoceramidas, que induzem a atividade da iNKT e a produção de citocinas para reduzir a resistência à insulina.³⁶ Por prevenir a aterosclerose, a BBR é também considerada como benéfica para os vasos sanguíneos.

Em muitos casos, as alterações do perfil lipídico estão relacionadas com a obesidade, e esta induz inflamação. Um perfil de inflamação aumentado é também um dos fenótipos mais marcados da SOP, sendo que, num estudo conduzido por JW Noh et al., a BBR demonstrou reduzir a inflamação induzida pela obesidade por diminuir a infiltração dos macrófagos no tecido adiposo, o que levou à supressão das vias de sinalização das quimiocinas, num processo de modulação da quimiotaxia nas células. Neste estudo a BBR demonstrou inibir a via de sinalização CXCR4/NF- κ B, com uma consequente diminuição da expressão de TNF- α , CCL2, CCL4, e CCL5, todas quimiocinas pró-inflamatórias.³⁷

A inflamação também fortemente relacionada com a diabetes *mellitus* tipo 2 (outra condição muito associada à obesidade e um aspeto fundamental da fisiopatologia da SOP). Pensa-se que o stress oxidativo gerado pelas alterações metabólicas possa ter efeitos negativos na atividade da insulina e aumentar a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), danificando as células β dos Ilhéus de Langerhans e desencadeando a produção de NF- κ B e proteína C reativa (PCR), bem como de outras citocinas pró-inflamatórias, nos adipócitos. O NF- κ B é capaz de fosforilar o recetor da insulina na membrana celular, com um consequente aumento da resistência à insulina. Em estudos realizados anteriormente, a BBR demonstrou ter um efeito antioxidante, modulando, por exemplo, os níveis de glutathiona (GSH), superóxido dismutase (SOD) e de malonaldeído (MDA), com um aumento da primeira e da segunda e diminuição da terceira. Pensa-se também que a modulação pela BBR de outras vias já referidas anteriormente, como a AMPK, a NF- κ B, a PPAR- γ ou a via do AP-1, contribua para os seus efeitos antinflamatórios.³⁸

2.2 Mentas (*Mentha spicata*, L., *Mentha arvensis*, L. e *Mentha piperita*, L., óleo essencial, chá e extrato hidroalcoólico)

A *Mentha spicata* L. (também conhecida pelos nomes comuns hortelã, hortelã-comum, ou hortelã vulgar), a *Mentha arvensis* L. (designada comumente por hortelã-japonesa) e a *Mentha piperita* L. (hortelã-pimenta) são planta aromática da família *Lamiaceae*. Estas são originárias da Europa e da Ásia, mas atualmente têm uma distribuição mundial, podendo ser encontradas numa grande variedade de climas e de regiões.³⁹

Além do uso popular como aromatizante, as folhas secas de *M. spicata* são muito utilizadas na preparação de chá de menta, com reconhecidas propriedades antiandrogénicas, com uma diminuição da produção de testosterona, e na redução do hirsutismo.⁴⁰ A planta é rica em terpenos, isoflavonoides, flavonoides, stilbenos e lhanos, com efeitos estrogénicos fracos ou antiestrogénicos. De modo a obter efeitos mais intensos, a partir das folhas de qualquer espécie do género *Mentha*, pode ser extraído o seu extrato hidroalcoólico e o seu óleo essencial, além do seu consumo na forma de chá.^{40,41}

Para comprovar os efeitos do óleo essencial da hortelã (*M. spicata*), M. Atabaadi et al. selecionaram fêmeas sexualmente maduras de ratos Wistar albinos. As fêmeas foram divididas em grupos, sendo que, além do grupo controlo e do grupo que recebeu apenas letrozol (inibidor da aromatase, que diminui a síntese de estrogénios, para induzir a SOP), foram ainda formados dois grupos, aos quais foi administrado letrozol e óleo de *M. spicata* em duas dosagens (150 e 300 mg/Kg). Este óleo é rico sobretudo em terpenos, tais como a carvonona, o mentol e o limoneno, cujos efeitos se pretendiam estudar nesta doença. Como o veículo utilizado para a administração do óleo de menta foi o óleo de sésamo, foram formados outros dois grupos de ratinhos, um que recebeu exclusivamente óleo de sésamo e outro óleo de sésamo e letrozol. O período de administração foi de 20 dias. Neste estudo ficou demonstrado que, nos ratinhos com SOP induzida, a menta contribuiu para o controlo do peso e para uma diminuição dos níveis séricos de testosterona, bem como para a redução do número de folículos secundários e aumento do número de folículos maduros em comparação com o grupo com SOP que não recebeu nenhum composto e com o grupo que recebeu apenas óleo de sésamo (veículo). Os valores dos grupos com SOP induzida aos quais foi

administrado extrato de menta apresentavam valores médios dos parâmetros medidos quase idênticos ao grupo de controlo, que recebeu apenas água destilada e no qual não foi induzida SOP, mostrando a capacidade da planta na melhoria dos sinais da doença. Combinada a esta ação, em estudos anteriores, a menta também demonstrou ter ação antioxidante, na redução do colesterol e na prevenção da diabetes tipo II.⁴⁰

O estudo de M. Mehbaran et al veio também comprovar estes resultados, sendo que além dos níveis de testosterona, este estudo também demonstrou uma redução marcada nos níveis de estradiol.⁴¹

Além dos sinais e sintomas metabólicos, Huddleston H. et al também investigaram o impacto que a SOP tem na função cognitiva das mulheres que dela sofrem. Numa análise efetuada utilizando as mulheres que haviam participado no estudo CARDIA, publicada no jornal da Sociedade Americana de Neurologia, os investigadores observaram que nesta coorte, as mulheres tinham uma *performance* cognitiva mais baixa e menor integridade da matéria branca quando atingiam a meia-idade. No entanto, os mecanismos que constituem estas alterações ficaram por esclarecer, e os próprios investigadores afirmam ser necessária mais investigação, não só para confirmar estas alterações neste grupo e determinar qual o seu mecanismo fisiopatológico, mas também para descobrir eventuais fatores modificáveis que nelas tenham influência.⁴² Também neste campo a *M. spicata* se pode revelar útil, visto que a toma regular do seu extrato já demonstrou ser eficaz na melhoria da memória de trabalho, na memória espacial, no raciocínio e na aprendizagem em doentes entre os 50 e os 70 anos, bem como em doentes mais jovens. Este feito deve-se sobretudo aos polifenóis presentes em maiores quantidades nas folhas da menta, tais como o ácido rosmarínico e salvianólico B, que atuam como neuroprotetores e nootrópicos, promovendo a função cerebral.⁴³

G. Sharafieh et al. também conduziram um estudo em 2023 com o objetivo de determinar quais os efeitos histológicos e bioquímicos do extrato de *M. arvensis* na SOP. Neste estudo foram utilizadas 30 fêmeas de ratinhos, às quais foram administradas injeções de enantato de testosterona para induzir SOP. As fêmeas foram divididas em 5 grupos, um que permaneceu não tratado e outros aos quais foram administrados extratos hidroalcoólicos de *M. arvensis* em diferentes concentrações. Em todos os grupos tratados, os níveis de LH e de FSH diminuíram, bem como o número de quistos ováricos e a expressão de genes que codificam para enzimas envolvidas na síntese de testosterona, em comparação com o grupo não tratado.⁴⁴

A *M. piperita* também demonstrou eficácia em fêmeas de ratos Wistar albinos na redução dos quistos ováricos, na necrose das células do estroma mesenquimal (responsáveis pela produção de tecido conjuntivo no ovário) e na hiperplasia das células do epitélio luminal do útero.⁴⁵ Neste estudo, conduzido por M. Amoura et al e publicado em 2015, a SOP foi induzida utilizando letrozol e aos ratinhos foi administrado chá de menta, preparado diariamente pelos investigadores.⁴⁵

Relativamente aos efeitos adversos do consumo de derivados (chá ou extrato hidroalcoólico) de plantas do género *Mentha*, estes não foram reportados. No entanto o consumo do chá de *M. piperita* é desaconselhado em doentes com refluxo gastrointestinal, hérnia do hiato ou litíase renal.⁴⁶ O consumo do óleo de *M. piperita* foi associado com quadros de dispepsia, vômitos e náuseas⁴⁷

Assim, conclui-se que, apesar do potencial destas plantas no tratamento da doença, são necessários estudos, inclusive clínicos, para avaliar melhor todo o seu potencial terapêutico e compreender melhor o mecanismo antiandrogénico da planta, bem como aprofundar a sua segurança nestas doentes.

2.3 Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L., raíz seca e extrato da raíz)

O alcaçuz, designado em inglês e na maioria da literatura disponível como *licorice*, é uma planta perene da família *Fabaceae*, originária da região mediterrânica e da Ásia menor, com usos que vão desde a alimentação (como adoçante) até aos fins medicinais, sobretudo a raíz. Esta é atualmente comercializada em Portugal na forma de suplemento alimentar, seja em cápsulas duras, contendo o pó da raíz seca, ou na forma de extrato.

O alcaçuz é usado como planta medicinal há cerca de 2500 anos, com múltiplas propriedades que são atualmente reconhecidas cientificamente. Estas devem-se à composição da raíz, que é constituída, entre outros elementos, por saponinas triterpénicas, nomeadamente o ácido glicirrizídico, metabolizado no estômago e duodeno em ácido glicirretínico, e flavonoides, como a glabridina (Fig. 7).⁴⁸

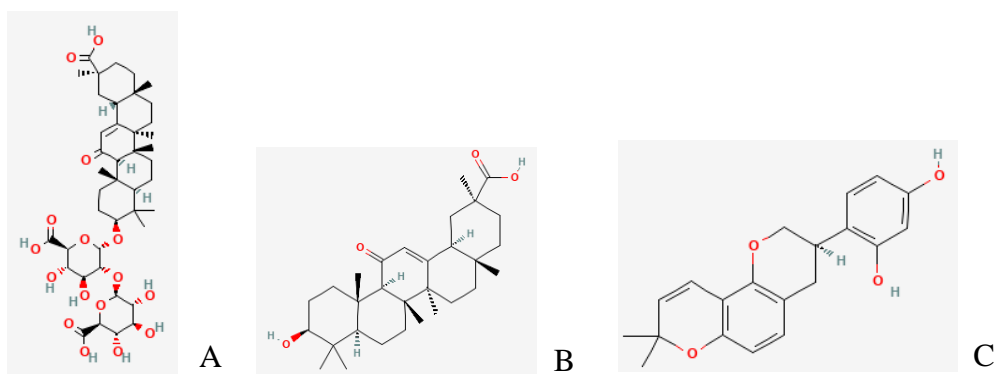


Figura 7. Estrutura molecular do ácido glicirrizídico (A, CID 14982), do ácido glicirretínico (B, CID 73398) e da glabridina (C, CID 124052) (Fonte: PubChem, consultado a 16/03/2024)

Na SOP, a raiz de alcaçuz tem propriedades anti-inflamatórias e de diminuição da secreção da testosterona. Estes efeitos devem-se aos componentes da raiz já mencionados, e ao seu metabolismo químico.⁴⁸

A classe das saponinas triterpenóides (ácido glicirrizídico e o seu metabolito, o ácido glicirretínico), quimicamente, têm uma estrutura anfipática, em que uma parte da molécula é hidrofílica (a cabeça sacarídea) e a outra hidrofóbica (a cauda, também conhecida como genina ou núcleo sapogenina). A sapogenina pode ser esteroide ou triterpenóide, dependendo da planta. No caso do alcaçuz, os seus saponósidos são de genina triterpenoide, que têm reconhecidas propriedades anti-inflamatórias, anti-tússicas e expetorantes, bem como de proteção gástrica.⁴⁸

Atualmente, pensa-se que a sua ação se deva à potenciação da ação dos mineralocorticoides pelos terpenoides, através da inibição da enzima 11 beta-hidroxiesteroide desidrogenase 2 (11HSD2). Esta enzima, presente nos tecidos alvos da aldosterona (rim, intestino e glândulas salivares e sudoríparas), é responsável por converter o cortisol no seu metabolito, a cortisona, que não ativa o recetor dos mineralocorticoides (RM). Assim, se a enzima for bloqueada, o cortisol permanece ativo e capaz de ativar o recetor dos mineralocorticoides. Além da ação bloqueadora da enzima 11HSD2, o ácido glicirretínico, pela sua semelhança estrutural com os esteroides, é também capaz de se ligar ao RM, potenciando o efeito dos corticoides e diminuindo o estado inflamatório.⁴⁸

A nível da ação sobre o metabolismo dos androgénios, esta também é proporcionada pelos triterpenoides da raíz do alcaçuz. Em doentes com SOP, a raíz de alcaçuz é geralmente combinada com espironolactona, que atua não só como bloqueador do recetor dos mineralocorticoides mas também como antagonista do recetor dos androgénios, afetando tanto a síntese gonadal e adrenal das moléculas como prevenindo os efeitos clínicos associados ao excesso de esteroides sexuais. O alcaçuz vai contrabalançar os efeitos do possível hipoaldosteronismo induzido pela espironolactona (um diurético poupador de potássio), bloqueando uma parte da sua ação diurética e potenciando o seu efeito antiandrogénico pelo bloqueio das enzimas 17-20 liase e 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase, enzimas vitais na síntese dos precursores da testosterona.⁴⁸

No entanto, apesar dos efeitos benéficos, o uso prolongado ou em doses elevadas de raíz de alcaçuz pode levar a casos graves de hiperaldosteronismo, cujos sintomas mais frequentes são hipertensão arterial, retenção de fluidos, fraqueza e espasmos musculares e aumento da sensação de sede e da vontade de urinar. Por esta razão, é sempre aconselhável combinar o fármaco com um outro com uma ação oposta, mas complementar, como a espironolactona, e verificar a história clínica da doente, inclusive a sua terapêutica farmacológica atual, para diminuir o risco de manifestação da doença.⁴⁸

Por outro lado, a glabridina, um flavonoide da classe dos isoflavonoides também presente na raíz do alcaçuz, tem efeitos estrogénicos, sendo esta classe de componentes conhecidos vulgarmente como fitoestrogénios, devido à sua grande semelhança estrutural com o 17 β -estradiol, a principal hormona sexual feminina. A glabridina tem a capacidade de se ligar de forma potencialmente seletiva ao recetor dos estrogénios, sobretudo no osso e nos vasos sanguíneos, sendo eficaz, por exemplo, na prevenção da osteoporose e outros sintomas de menopausa.⁴⁸

No entanto, também se sabe atualmente que as propriedades fito-estrogénicas destes compostos contrabalançam a desregulação celular associada ao síndrome metabólico, prevenindo quadros de diabetes, resistência à insulina e obesidade, muito frequentes nas mulheres com SOP. Está provado que a glabridina comprovadamente participa na regulação do gasto energético através de dois tipos de interações, a estimulação da atividade da AMPK e a regulação positiva do PPAR- γ . A AMPK é um importante “sensor” de energia, que regula diversas vias metabólicas, aumenta a atividade

mitocondrial e a biogénese no músculo, e é responsável pela inibição da adipogénese. O PPAR- γ é um fator regulador da transcrição dependente de ligandos, conhecido por regular a expressão de um grupo de genes que mantêm o metabolismo da glicose e dos lípidos. No total, a estimulação da AMPK e a regulação positiva do PPAR- γ levam à regulação de genes envolvidos no metabolismo lipídico e na diferenciação dos adipócitos, eventualmente diminuindo a adipogénese e reduzindo a resistência à insulina.⁵⁵ Além da modulação do AMPK e do PPAR- γ , pensa-se que a glabridina também aumente a sensibilidade à insulina pela sobreexpressão do recetor GLUT-4 e pela subexpressão das citocinas pró-inflamatórias.^{48,49}

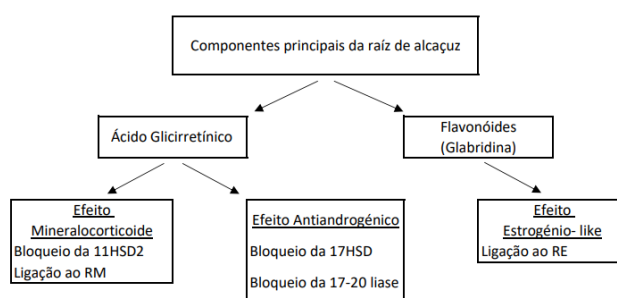


Figura 8. Resumo dos benefícios do uso da raiz de alcaçuz na SOP (adaptada de Sabbadin, C. et al); Nesta imagem é possível identificar as três ações principais da planta, já discutidas, mediadas pela glabridina e pelo ácido glicirretínico.

2.4 Chá Verde (*Camellia sinensis*, L., folhas secas)

Uma das bebidas mais consumidas no mundo, em especial em países asiáticos como a China, o Japão e na península da Coreia, de onde é originário, o chá verde é obtido a partir das folhas secas de *C. sinensis*, tal como o chá preto ou o chá oolong, sendo o fator diferenciador entre eles o grau de fermentação sofrido após a secagem das folhas. O chá verde não é fermentado, pelo que acaba por manter a cor verde e reter uma maior quantidade de componentes com interesse terapêutico, tais como a cafeína e as catequinas, entre outros polifenóis.⁵⁰

As catequinas são compostos fenólicos com propriedades antioxidantes, que constituem 6 a 16% das folhas do chá verde. As principais catequinas presentes no chá verde são a (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), a mais abundante, a epigallocatequina (EGC), a epicatequina-3-galato (ECG) e a epicatequina (EC).⁵⁰

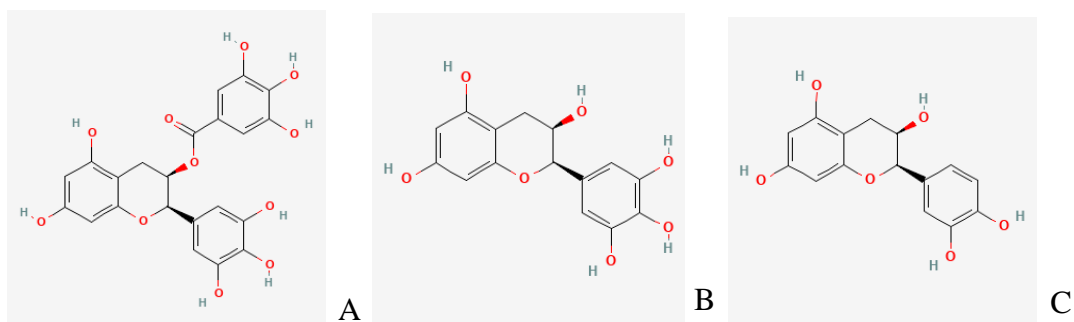


Figura 9. Estrutura molecular da EGCG (A, CID 65064), da EGC (B, CID 72277) e da EC (C, CID 72776) (Fonte: PubChem, consultado a 17/03/2024)

Ao longo do tempo, as propriedades terapêuticas do chá verde em diversas patologias do aparelho reprodutor feminino, tais como a SOP, menopausa e dismenorreia, têm sido estudadas, como forma de cobrir as lacunas deixadas pelos tratamentos farmacológicos tradicionais no tratamento e no alívio dos seus sintomas.⁵⁰

Na SOP, ainda existem relativamente poucos estudos, tanto clínicos como realizados em animais, sobre os efeitos do chá verde diretamente nas manifestações da doença, quando comparados com o estudo dos efeitos da planta noutras patologias e condições-satélite, como a obesidade, resistência à insulina e inflamação.^{51,52,53} Em todas estas, bem como na infertilidade anovulatória, o chá-verde demonstrou ter efeitos benéficos, sendo, contudo, necessários mais estudos para determinar se a planta é verdadeiramente eficaz ou não na SOP.⁵⁰

Em relação à obesidade, um estudo observacional transversal realizado com 1210 adultos (homens e mulheres) demonstrou que consumidores regulares (durante mais de 10 anos consecutivos) de chá verde apresentavam uma redução de 19,1% na gordura corporal e de 2,1% no rácio anca/cintura quando comparados com consumidores não habituais. O IMC, o peso corporal total e a gordura subcutânea e visceral também diminuíram consideravelmente nestas doentes.⁵⁴ Pensa-se que o efeito na redução de peso se deva à capacidade termogénica dos componentes do chá verde, que aumentam o gasto energético e a oxidação do tecido adiposo via inibição das COMT e aumento da norepinefrina.⁵⁵

Zhang et al. e Tian et al., separadamente, descobriram também a capacidade do chá verde de melhorar o perfil lipídico destas doentes. Estes provaram que as catequinas presentes no chá são inibidoras da enzima responsável pela síntese de ácidos gordos no

fígado (a sintase dos ácidos gordos, ou FASN), reduzindo assim os níveis séricos de triglicéridos. No tecido adiposo periférico, a EGCG também diminuiu a expressão de diversas moléculas de sinalização intracelular, como a PPAR- γ , que é responsável pela expressão da FASN (sintetase dos ácidos gordos) e da ACC (acetil-CoA carboxilase), enzimas fundamentais na síntese de lípidos nos tecidos periféricos. A EGCG também ativa a AMPK *in vitro*, o que inibe a lipogénese. A redução da síntese e do *uptake* lipídico pela EGCG, além de melhorar o perfil lipídico, também contribui para os seus efeitos anti-obesidade.⁵⁴

A resistência à insulina e a hiperglicemia também diminuíram em modelos animais depois da injeção de extrato de chá verde, numa dose de 200 mg/Kg por 10 dias. Em humanos, a suplementação com extrato de chá verde, durante 3 meses, numa dose de 500 mg/dia, contribuiu para a diminuição dos níveis séricos de insulina.⁵⁵ Estas propriedades devem-se ao aumento do *uptake* da glucose pelos adipócitos (aumento da expressão de GLUT-4) e à diminuição da absorção intestinal da glucose, induzidos pelo chá verde.⁵⁵

Além dos efeitos no metabolismo basal, o chá verde também regula a pulsatilidade da produção de GnRH, modulando a produção de gonadotrofinas e dos seus recetores. A suplementação com extratos de chá verde diminuiu os níveis séricos de LH, testosterona livre e β -estradiol, ao mesmo tempo que aumentam os níveis de progesterona e FSH. Em modelos animais, o chá verde também demonstrou reduzir o nível de citocinas pró-inflamatórias no tecido ovárico. Num estudo clínico em que as doentes receberam 500 mg/dia de extrato, os marcadores de inflamação (como a IL-6 ou o TNF α) diminuíram consideravelmente, demonstrando as propriedades anti-inflamatórias desta planta, que dependem, em parte, do estado inflamatório prévio.⁵⁵

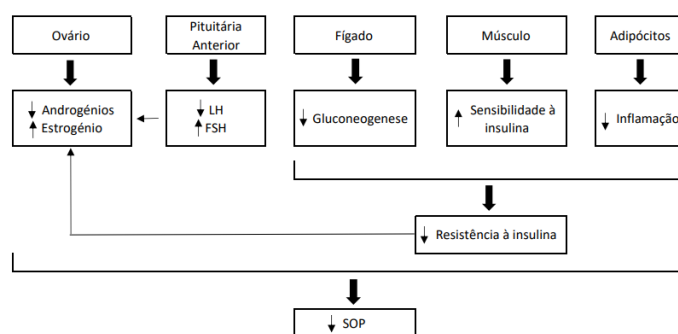


Figura 10. Resumo dos efeitos do chá verde (bebida e extrato) na SOP (adaptada de Maleki, V.)

Relativamente a questões de segurança, Jiang Hu et al. determinaram, numa revisão de literatura realizada em 2018, que as catequinas do chá verde, quando consumidas na forma de bolús em grandes quantidades, provocavam hepatotoxicidade e toxicidade gastrointestinal, de maneira dependente da concentração, não tendo, no entanto, verificado estes efeitos quando o consumo ocorria na forma de chá ou de extrato em alimentos ou bebidas.⁵⁶ Os investigadores não determinaram outro tipo de toxicidade atribuível ao chá verde, inclusive toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade.⁵⁶

2.5 Paeoniflorina (*Paeonia lactiflora* Pall., extrato da raiz seca)

De origem no centro e este da Ásia, a peónia conheceu, a partir do século XVIII, uma ampla distribuição na Europa, em particular nas regiões do continente com clima temperado onde é utilizada sobretudo como planta ornamental. No entanto, na China, há mais de 1000 anos que o extrato da sua raiz seca é usado medicinalmente pelas suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, bem como pela sua capacidade imunomoduladora.

O composto responsável por estas ações é a paeniflorina, um glicosídeo monoterpeneo de *Paeonia lactiflora*, que compõe 40% dos TGP (glicosídeos totais da peónia), sendo assim o seu principal constituinte.⁵⁷

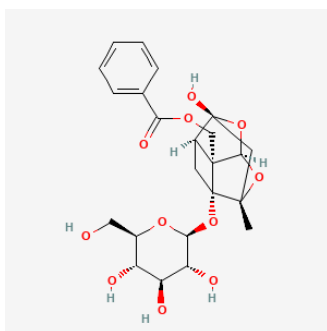


Figura 11. Estrutura química da paeoniflorina (CID 442534) (Fonte: PubChem, consultado a 18/03/2024)

J. Zhou et al demonstraram que a paeoniflorina tinha a capacidade de inibir a via TGF- β 1/Smads *in vivo*, diminuindo consideravelmente a fibrose do ovário induzida pela SOP⁵⁴. A TGF- β 1 é uma citocina pró-fibrótica, que facilita a produção e deposição excessiva de matriz extracelular nos tecidos. Após a ligação da TGF- β 1 ao seu recetor nas células do tecido conjuntivo, as Smads são fosforiladas no citoplasma sequencialmente, começando na 2 e terminando na 4, e levando à produção de tecido conjuntivo e consequente fibrose. Nesta via, existe uma molécula contrareguladora, a Smad 7, que tem capacidade de inativar a Smad 2 e impedir a proliferação excessiva do tecido.⁵⁸

Para induzir SOP, foi administrada DHEA (desidroepiandrosterona) a 48 ratos Sprague-Dawley fêmea, de um total de 58. Dos 58 ratos, 10 não receberam paeoniflorina nem DHEA, apenas óleo de soja (veículo utilizado na administração da DHEA), servindo como controlo para demonstrar que os efeitos observados no ensaio não se devem ao veículo. Dos 48 restantes, 10 receberam apenas DHEA e 30 receberam DHEA e paeoniflorina, tendo sido divididos em 3 grupos uniformes em que cada um recebeu uma dosagem diferente do monoterpeno. Após 4 semanas, os ratinhos foram sacrificados e estudados.⁵⁸

Ficou demonstrado neste estudo que a paeoniflorina não só diminui a fibrose do ovário e os sintomas associados, como também reduziu os níveis de testosterona nas células da teca por atuar como inibidora dos citocromos CYP17A1 e CYP11A1. Nos ratinhos aos quais havia sido administrada a paeoniflorina também se observou uma melhoria na sensibilidade à insulina, na redução dos seus níveis hormonais e no perfil lipídico de um modo geral, aliviando também os sinais de esteatose hepática. Pensa-se que uma parte do mecanismo da paeoniflorina na diminuição da fibrose esteja relacionado com a melhoria da resistência à insulina. Também se verificou que uma parte do seu efeito residia na capacidade de regular a via MAPK e na redução do stress oxidativo e da inflamação, no entanto esta hipótese carece de mais estudos e informação que a que se encontra disponibilizada atualmente. Também não está totalmente esclarecido se, apesar do seu papel imunomodulador e anti-inflamatório, a planta é vantajosa para a SOP nesta vertente.⁵⁸

Relativamente a reações adversas, não foram reportadas reações adversas graves decorrentes da utilização da paeoniflorina em uso prolongado. Quando consumida em excesso, foram reportados alguns efeitos gastrointestinais, tais como diarreia, vômitos e náuseas.⁵⁹

2.6 Canela (*Cinnamomum cassia* Nees ex Blume, extrato da casca seca)

Originária da Ásia, em modelos animais, a canela demonstrou reduzir eficazmente a resistência à insulina e a dislipidemia, por promover a ativação das vias de sinalização induzidas pela insulina, sobretudo da via IRS/PI-3k e da via MAPK. Esta ativação, como já foi discutido anteriormente, vai levar à autofosforilação do recetor da insulina e inibir a fostatase da proteína cinase I, aumentando a captação da glucose estimulado pela insulina e a síntese de glicogénio.⁶⁰

L. Dou et al conduziram um estudo em 60 ratinhos C57BL/6 fêmeas, em que 25 receberam DHEA (para induzir SOP) e outros 25 receberam DHEA e extrato de canela. Os ratinhos que receberam canela melhoraram a frequência de ciclos reprodutivos em comparação aos ratinhos que não tinham recebido, mas menos que os controlos, com um aumento do número de folículos primários e diminuição do número de corpos lúteos. A nível hormonal, o extrato de canela contribuiu para a diminuição dos níveis de testosterona e de insulina, bem como para o aumento dos níveis de FSH e LH. Os polifenóis extraídos da casca da canela, como a quercetina, o kaempferol, a rutina ou a catequina, e o ácido cinâmico provaram assim aumentar a tolerância à glucose *in vivo* e a expressão do recetor da insulina, contribuindo também de forma indireta para a diminuição dos níveis de androgénios. O perfil lipídico também melhorou nestes ratinhos devido à ação do cinamaldeído na redução da acumulação lipídica e na diminuição da expressão do PPAR- γ .⁶⁰

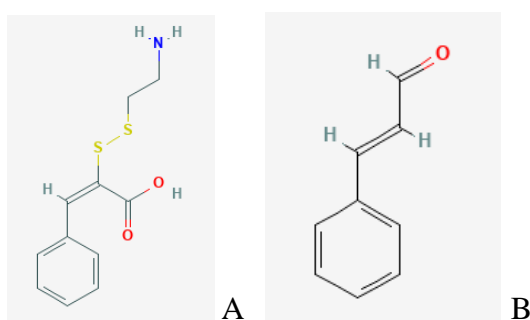


Figura 12. Estrutura química do ácido cinâmico (A, CID 5372020) e do cinamaldeído (B, CID 637511) (Fonte: PubChem, consultado a 07/05/2024)

De modo a demonstrar os efeitos da canela na melhoria dos ciclos menstruais em mulheres com SOP, em 2014, D.H Kort et al conduziram um ensaio duplamente cego,

randomizado, em mulheres em idade fértil, que cumpriam os critérios de diagnóstico de Roterdão. A coorte de mulheres (no total, 45) foi dividida em dois de forma uniforme, sendo que a um dos grupos foi administrado um suplemento de canela em cápsulas e ao outro foram administradas cápsulas de aspeto semelhante, mas contendo apenas excipiente, durante 3 a 6 meses. Nas mulheres que seguiram a suplementação durante 6 meses, a frequência de ciclos menstruais regulares melhorou marcadamente em relação aos restantes grupos, sem que, no entanto, tenha sido possível descobrir um mecanismo plausível para as melhorias encontradas. Curiosamente, ao contrário do que já havia sido demonstrado no modelo animal e em doentes com diabetes *mellitus*, nas mulheres deste estudo, estas demonstraram ter um maior índice de resistência à insulina. Os investigadores atribuíram esta diferença à fraca sensibilidade dos métodos de deteção de glicemia e da insulina, teorizando que realmente as doentes melhoraram neste sentido, mas que a melhoria não foi detetada. Os efeitos secundários apontados pelas participantes (dor de cabeça, azia, cólicas menstruais e náuseas com diarreia) não foram considerados relevantes pelos investigadores. O principal problema detetado foi na adesão à terapêutica, sendo que a maioria das doentes não conseguiu seguir um regime terapêutico diário durante 6 meses.⁶¹

Em 2013, R. W. Allen et al conduziram também uma meta análise para verificar os efeitos da suplementação com extrato de canela nos parâmetros metabólicos (glicémia, hemoglobina glicada, LDL e colesterol total). O que os investigadores observaram foi de facto um aumento da sensibilidade à insulina e uma diminuição da glicémia, bem como dos níveis de colesterol total e de LDL. Estes efeitos atribuem-se à capacidade de inativação do PPAR- γ e da expressão do recetor GLUT-4 exercidas pela canela.⁶²

2.7 Curcuma (*Curcuma longa*, L., pó da raíz seca)

A curcuma, também conhecida por açafraão-das-índias ou gengibre amarelo, é uma planta herbácea, da mesma família que o gengibre, originária do sudeste tropical da Ásia (Índia e Indonésia). A parte mais utilizada da planta é a sua raíz que, quando seca e moída produz um pó que é utilizado como corante, especiaria ou na preparação de medicamentos utilizados em medicina tradicional. Atualmente, o seu uso popularizou-se no Ocidente como suplemento alimentar, geralmente na forma de cápsula.

O principal componente ativo do pó de curcuma é a curcumina, um pigmento amarelo lipofílico da classe dos polifenóis, com reconhecidas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, derivadas da sua ação em múltiplos processos e vias intracelulares. Comprovadamente, a curcumina aumenta a atividade da SOD, glutathiona peroxidase e da catalase, bem como atua como um regulador da via de sinalização Keap1-Nrf2/ARE que regula positivamente a expressão de uma série de genes associados à desintoxicação do organismo e com ação antioxidante. Ao ter ação antioxidante e de sequestradora de radicais livres, a curcumina acaba também, por apresentar uma ação anti-inflamatória.⁶³

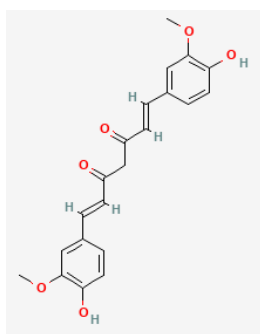


Figura 13. Estrutura química da curcumina (CID 969516) (Fonte: PubChem, consultado a 16/05/2024)

Pelas suas ações fisiológicas no organismo humano saudável, ao longo dos anos, a curcumina foi atraindo cada vez mais a atenção dos investigadores que trabalham na SOP, dada a importância da componente inflamatória na fisiopatologia da doença.

De acordo com uma meta-análise efetuada por W. Shen et al em 2022, focada nos efeitos terapêuticos e na segurança do uso da curcumina pelas mulheres com SOP, a curcumina exerce um efeito abrangente e vasto nesta patologia.⁶⁴

Começando pelo órgão-alvo associado à patologia, o ovário, a curcumina parece ter efeitos protetores no tecido do ovário ao inibir a produção de fator endotelial de crescimento vascular (VEGF), inibindo a angiogénese e prevenindo a formação de tecido fibroso, ao mesmo tempo que promove a degradação da matriz extracelular.⁶⁴

Tal como já foi referido anteriormente, ao reduzir os níveis marcadores inflamatórios (como a IL-6 ou o TNF- α), a curcumina também permite restaurar a via do PI3K/Akt/mTOR, já referida anteriormente, diminuindo a resistência à insulina e mantendo a integridade dos ilhéus de Langerhans, contribuindo também para a

regularização dos níveis de insulina e de glicemia, bem como os valores do perfil lipídico.⁶⁴

A ação da curcumina sobre os parâmetros inflamatórios especificamente em doentes com SOP já havia sido demonstrada por S. Mohamadi et al, num estudo efetuado em animais, em 2017. Num grupo formado por 72 fêmeas de ratos Wistar saudáveis, foi induzida SOP a 60 delas utilizando valerato de estradiol. 48 dos ratinhos aos quais foi induzida SOP foram divididos em quatro grupos homogêneos com 12 indivíduos cada um, aos quais foi administrada curcumina em doses de 100, 200, 300 e 400 mg/kg. O que os investigadores observaram ao fim de duas semanas consecutivas de tratamento foi que a curcumina, através da inibição do TNF- α e IL-6, através da redução da bainha folicular, melhorando a ovulação e o número de corpos lúteos, melhorando as características histológicas do ovário poliquístico.⁶⁵

Pensa-se também que ação hipolipidemiante exercida pela curcumina se deve ao aumento da expressão de esfingomielina polinsaturada, diminuindo os níveis de MDA e elevando os níveis de SOD, contribuindo também para a ação antiinflamatória da planta. No entanto, os estudos revistos nesta meta-análise não são totalmente consistentes sobre quais os valores do perfil lipídico impactados pela toma do suplemento, podendo essa diferença ser atribuída às diferentes populações em estudo, quantidade de curcumina utilizada ou abordagens analíticas utilizadas pelos investigadores.⁶⁴

Relativamente ao impacto nos níveis séricos das hormonas sexuais, os estudos revistos também não são claros, sendo que alguns indicam um impacto positivo nos níveis de DHEA e de outros androgénios. No entanto, não ficou esclarecido se esta melhoria se devia diretamente à ação da molécula no metabolismo dos androgénios ou se era uma consequência da melhoria de outros parâmetros metabólicos, como a resistência à insulina e a glicemia, que o influenciam indiretamente.⁶⁴

No sentido de diminuir a severidade dos sintomas associados ao hiperandrogenismo, A. Malvasi et al sugeriram que uma combinação de extrato de curcumina com teupoliósido poderia ser eficaz. O teupoliósido é um inibidor da enzima α -redutase derivado da planta *Ajuga reptans* L. (conhecida tradicionalmente por erva de S. Lourenço ou língua-de-boi), que consegue inibir a atividade androgénica da testosterona ao impedir que esta se converta em di-hidrotestosterona (DHT) por ligação

enzimática. Esta ação, combinada com os efeitos de antagonismo do recetor dos androgénios exercido pela curcumina, foi testada pelos investigadores em 2022, usando em seis mulheres com idades entre os 21 e os 37 anos, diagnosticadas com SOP, e nas quais o fenótipo de hirsutismo estava diagnosticado e classificado de acordo com a escala de Ferriman-Gallwey. A estas mulheres foi administrada uma mistura de teupol e de curcumina, durante 12 semanas. O estudo concluiu que uma mistura nutracêutica dos dois componentes pode ser vantajosa para ajudar a gerir os sintomas de hirsutismo em mulheres com SOP, no entanto, a sua grande limitação é ter sido realizado com um coorte muito pequeno de apenas 6 mulheres e um número de parâmetros clínicos avaliados relativamente reduzido.⁶⁶

Parâmetro	Baseline	12 semanas
IMC (Kg/m ²)	22,05 ± 2,1	22,32 ± 2,2
Hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey)	22,60 ± 2,9	12,2 ± 6,43
Acne (escala GAGS)	19,5 ± 9,2	8,5 ± 5,2
Irregularidade menstrual	6 em 6	3 em 6

Figura 14. Resultados do estudo conduzido por A. Malvasi et al em 2022; nesta tabela é possível verificar que no final de 12 semanas existiu uma melhoria considerável a nível do hirsutismo e do acne, bem como na irregularidade menstrual, nas participantes.

Na maioria dos casos, a toma de doses elevadas de curcumina, durante um período de tempo prolongado (12 gramas por dia, durante pelo menos 4 meses) revelou-se segura, sendo que apenas uma minoria dos doentes reportou algum tipo de efeitos secundários, geralmente um ligeiro desconforto gastrointestinal e prurido. A toma de curcumina também não alterou significativamente os valores de referência dos parâmetros das análises sanguíneas nem as funções renais ou hepáticas.⁶⁶ No entanto, estão registados alguns casos de hepatite e de falência hepática provocadas pelo consumo de curcumina, sobretudo as novas fórmulas, com uma maior biodisponibilidade. Pela sua ação colerética, o seu consumo é desaconselhado em doentes com algum tipo de afeção das vias biliares. Devido ao potencial risco de interação com medicação anticoagulante, antineoplásica e imunossupressora, a toma de suplementos de curcumina está apenas aconselhada mediante vigilância e conselho médico.⁶⁷

A. Kiani et al consideraram também que podiam existir limitações ao uso da curcumina, nomeadamente variações na especificidade dos órgãos, nos constituintes químicos e farmacológicos das formulações, na atividade entre diferentes espécies de *Curcuma* e

nas variações diurnas, bem como as que estão relacionadas com o cultivo, armazenamento, fabrico dos suplementos e com as alternativas substituintes.⁶³

2.8 Isoflavonas

As isoflavonas, também conhecidas por fitoesteróides, são compostos flavonóides obtidos de várias fontes vegetais, mas sobretudo da soja, uma leguminosa originária da Ásia, mas atualmente extremamente popular no mundo inteiro, com um cultivo amplo e uma importância fundamental na alimentação, tanto animal como humana.

A estrutura dos fitoestrogénios assemelha-se às estruturas dos estrogénios mamíferos. A maior parte das isoflavonas (como a genistéina, a daidzina ou a gliciteína) existe na forma de glicósido, sendo depois convertidas na forma de agliconas (genisteína, daidzeína ou gliciteína), a forma ativa, pela ação das β -glucosidases das bactérias da microbiota intestinal. A fração não absorvida ou absorvida mas que é excretada na bÍlis é metabolizada pelas mesmas bactérias num metabolito com maior biodisponibilidade, o equol.⁶⁸ O equol liga-se ao recetor de estrogénio (ER) e ao recetor de estrogénio 1 acoplado à proteína G (GPR30) que, entre outros efeitos hormonais, leva ao aumento dos níveis intracelulares de ião cálcio. O equol reduz o efeito da incretina após as refeições, o que pode contribuir para a sua influência metabólica a longo prazo. Este efeito considera-se benéfico nas mulheres com SOP, pois a diminuição da secreção de insulina pós-prandial mediada pelas incretinas diminui o estado de hiperinsulinémia em mulheres resistentes à hormona.⁶⁹

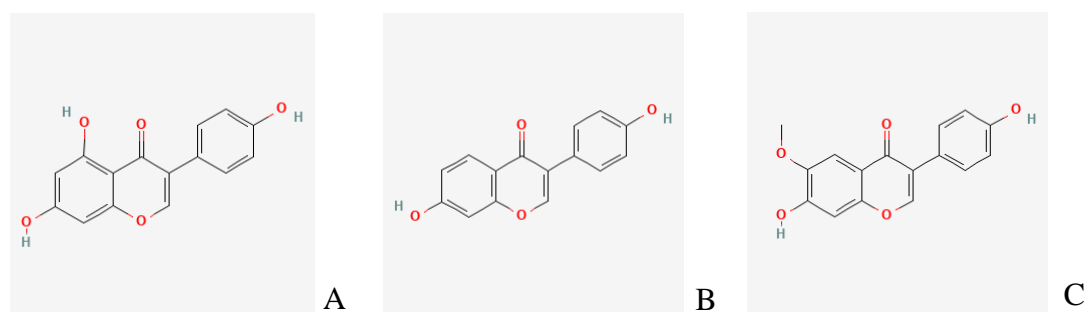


Figura 15. Estrutura química da genisteína (A, CID 5280961), da daidzeína (B, CID 5281708) e da gliciteína (C, CID 5317750) (Fonte: PubChem, consultado a 24/06/2024)

Atualmente, alguns investigadores teorizam que a importância das isoflavonas na SOP não esteja relacionada com o seu efeito estrogénico fraco, mas sim com a sua capacidade de modular o microbioma intestinal, com a geração de novos compostos potencialmente antioxidantes, antiinflamatórios e antiandrogénicos. Como já havia sido referido anteriormente, as doentes com SOP têm um microbioma intestinal menos variado e com um perfil filogenético diferente do apresentado pelas mulheres que não sofrem desta condição. Esta disbiose está associada ao surgimento de múltiplas patologias inflamatórias, tais como o síndrome metabólico ou a esteatose hepática.⁶⁹ A influência das isoflavonas nas vias inflamatórias não é totalmente clara, mas pensa-se que module pelo menos a via do NF-κB, diminuindo o estado inflamatório geral e contribuindo para a melhoria dos sintomas de SOP.⁷⁰

De modo a comprovar as vantagens da utilização das isoflavonas da soja como prebióticos para reduzir os sintomas de SOP, C. Haudum conduziu um estudo experimental em 50 mulheres adultas (com mais de 18 anos), diagnosticadas com SOP de acordo com os critérios de Roterdão. Estas mulheres foram selecionadas tendo em conta o facto de não terem tomado qualquer medicação contraceptiva, antidiabética ou antibiótica nos três meses anteriores à realização do estudo, bem como pelo seu IMC (este devia estar entre 18 e 40 para que as mulheres fossem admitidas). 24 delas foram expostas às isoflavonas através do consumo de bebida de soja, 20 não receberam qualquer intervenção e as restantes foram excluídas durante o estudo. Às mulheres que consumiram a bebida de soja, foi-lhes indicado que consumissem um copo (contendo aproximadamente 25 mg de isoflavonas), duas vezes por dia, durante três dias.⁶⁹ No final do estudo, as doentes com SOP, especialmente as produtoras de equol foram as que registaram uma melhoria mais acentuada dos parâmetros bioquímicos medidos. Ao inibir o GLP-1 intestinal (uma incretina), o equol conseguiu diminuir a síntese e a libertação de insulina, diminuindo a hiperinsulinemia, como referido anteriormente. As mulheres definidas como produtoras de equol podem também sentir efeitos benéficos diretos da ligação do equol à DHT, impedindo a ativação do recetor de androgénios ou através de uma diminuição da expressão de enzimas esteroideogénicas.⁶⁹

Neste estudo, tal como noutros realizados anteriormente, a genisteína demonstrou melhorar o perfil lipídico.^{69,71-77} O facto dos valores séricos de genisteína serem maiores em mulheres com um rácio LH:FSH mais baixo sugerem também uma ação pituitária da molécula.⁶⁹

Após o consumo do leite de soja, o principal OTU do microbioma do intestino das mulheres com SOP passou a ser *Parabacteroides distasonis*. Esta estirpe demonstrou modular o metabolismo do hospedeiro, diminuindo o aumento de peso, a hiperglicemia e, por conseguinte, aliviando a obesidade e a síndrome metabólica em ratinhos.⁶⁹

Os investigadores demonstraram assim a importância do consumo de isoflavonas em mulheres com SOP, bem como o papel que uma dieta correta e a prática de exercício físico podem ter no controlo dos sintomas da doença. No entanto, não deixa de ser visível o número reduzido de participantes no estudo e a grande variedade de idade das participantes, que podem ter tido influência nos resultados e na sua interpretação.⁶⁹

G. Liyanage et al. demonstraram igualmente a importância desta classe no alívio dos sintomas da SOP, utilizando indutores (amido) e inibidores (*cocktail* de antibióticos) do metabolismo intestinal das isoflavonas em ratinhos. Nos ratinhos aos quais foram administrados indutores metabólicos das isoflavonas, as melhorias nos parâmetros normalmente associados à SOP, como o nível sérico de testosterona, o número de quistos ováricos ou a irregularidade menstrual foram observáveis, mais acentuadas em alguns casos que noutros. Este estudo veio demonstrar o papel das isoflavonas na melhoria dos sintomas de SOP através da modulação pelo microbioma.⁶⁸

Além das três isoflavonas já mencionadas, outras, como a biocanina A, também demonstraram potencial terapêutico na SOP. Esta em particular demonstrou inibir a secreção excessiva de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e aumentou os marcadores da superfamília TGF- β em ratinhos com SOP induzida pela administração de DHEA, o que conduziu a uma melhoria nos níveis de obesidade, parâmetros do perfil lipídico e níveis hormonais.⁷⁸

Em termos de segurança, as moléculas têm uma baixa biodisponibilidade oral, devido à sua fraca solubilidade em água. Em mulheres com risco elevado de cancro da mama, o consumo destes produtos não é aconselhado, visto que, pela sua atividade estrogénica fraca, as isoflavonas podem ter um efeito negativo na expressão de genes tumorais.⁷⁹ No entanto, de um modo geral, as isoflavonas são bem toleradas, sendo os efeitos secundários do seu consumo geralmente ligeiros e de origem gastrointestinal (náuseas, diarreia, obstipação ou inchaço abdominal).⁷⁹

2.9 Outros suplementos e produtos à base de plantas na SOP

Como já foi referido ao longo da monografia, a maior parte dos produtos mencionados são atualmente vendidos como suplementos alimentares, e não como medicamentos. Assim, torna-se da maior importância considerar outros suplementos como alternativas terapêuticas no alívio dos sinais e sintomas da SOP.

Ao longo do tempo, alguns suplementos foram teorizados como sendo potencialmente benéficos na SOP, pela sua ação no organismo. A vitamina D, o inositol, bem como outras vitaminas do complexo B, a coenzima Q10, o crómio, o selénio e o ómega 3 foram estudados em ensaios clínicos relativamente à sua ação na SOP.⁸⁰

De todos estes, o que demonstrou mais efeitos clínicos na coorte de mulheres com SOP foi o inositol. Este demonstrou ser eficaz na redução dos sinais e sintomas de hiperandrogenismo, bem como nos níveis séricos de testosterona e androstenodiona e no aumento do número de ovulações. Com a suplementação, os níveis de glucose e de insulina em jejum, bem como a resistência à insulina diminuíram, e foi registado uma diminuição do peso e da massa gorda corporal. O selénio também demonstrou efeitos positivos na testosterona e na SHBG, bem como nos níveis de glucose em jejum e na resistência à insulina. O ómega 3 também registou efeitos positivos ao nível da redução do colesterol total, mas sem efeitos específicos na SHBG ou na testosterona livre. Estes dados permitem concluir que, embora estes suplementos possam ser aconselhados para ajudar a gerir certos aspetos fundamentais na SOP, sobretudo os que estão relacionados com o metabolismo dos lípidos e dos açúcares, poucos deles demonstraram ter uma ação efetiva no alívio dos sintomas reprodutivos, sendo necessária mais investigação para compreender realmente o seu impacto nestas doentes.⁸⁰

2.10 Aconselhamento em Farmácia Comunitária

Enquanto espaços de saúde, as farmácias são locais privilegiados de contacto com o público e de promoção da saúde pública e individual, sendo frequentemente o primeiro local onde o doente se dirige quando apresenta um problema de saúde.

Isto confere ao farmacêutico comunitário um papel-chave no sistema de saúde, exigindo ao mesmo tempo que este mantenha conhecimentos aprofundados em áreas tão vastas como a fisiologia, a farmacoterapia e a farmacologia, que passam além da formação académica.

A literatura que existe atualmente sobre a intervenção do farmacêutico na SOP é escassa, encontrando-se na maioria das vezes enquadrada no grande tema da infertilidade. Dado que na maioria das vezes a doença se manifesta na adolescência e que os sintomas são muito mais vastos, é insuficiente, em termos de resposta à doente, limitar a ação do farmacêutico apenas a este aspeto.

O Farmacêutico poderá começar por estar atento aos sinais e sintomas da doente (presença de pelo facial, excesso de peso, acne, queda de cabelo ou outros, já discutidos).

O Farmacêutico poderá ainda intervir no sentido de tentar perceber há quanto tempo a doente experiencia os sintomas, se recebeu algum diagnóstico médico que os justifiquem e se faz alguma medicação para o controlo dos mesmos.

Neste sentido, se sentir que o pode fazer, consoante os sintomas demonstrados pela doente e o seu historial, o Farmacêutico poderá fazer a recomendação de algum produto à base de plantas ou suplemento alimentar, disponível na farmácia.

Tabela 2. Revisão dos efeitos dos produtos à base de plantas, na forma de suplemento alimentar, de acordo com o fenótipo apresentado pela mulher com SOP

	Hiperandrogenismo	Resistência à insulina	Obesidade	Alterações do perfil lipídico	Inflamação Crónica
Berberina	X	X	X	X	X
Menta	X				
Alcaçuz	X				X
Chá-verde	X	X	X	X	X
Paenoflorina		X			X
Canela	X	X		X	X
Curcuma				X	X
Isoflavonas	X				X

A gestão da doença deve ser feita caso a caso, bem como o aconselhamento relativamente aos sintomas e às medidas de estilo de vida, que podem ajudar a doente.

Aconselhar um estilo de vida saudável, como uma alimentação equilibrada e variada e a prática de exercício físico, a limitação do consumo de tabaco e de álcool, o controlo do peso regular e a realização de check-ups frequentes para vigiar os parâmetros metabólicos são fundamentais. Qualquer dúvida que a doente tenha deve ser esclarecida, nomeadamente relativamente ao impacto que esta doença pode ter na fertilidade e na sua qualidade de vida no geral.

3 Conclusão

Nesta monografia, foi objetivo encontrar produtos à base de plantas que se mostrassem promissoras na gestão e no tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos. Para atingir este objetivo, foi feita uma análise da literatura disponível, que demonstrou existirem algumas plantas estudadas na SOP para o alívio dos sintomas. Apesar de algumas terem ações mais completas, outras demonstraram ter maior eficácia apenas em alguns aspetos da SOP.

Em termos de ações terapêuticas, a berberina e o chá-verde demonstraram ações mais completas nos sintomas da SOP, seguidos da canela. A paeoniflorina, a curcuma, as isoflavonas, a menta e o alcaçuz demonstraram uma ação menos abrangente, focada apenas em determinadas manifestações-chave da doença, o que pode ser útil, por exemplo, em doentes com um diagnóstico ainda não confirmado clinicamente, mas com sinais ou sintomas correspondentes a essas manifestações, ou com um fenótipo mais focado em certas manifestações da doença.

O hiperandrogenismo e a inflamação foram as manifestações em que estas plantas mais demonstraram efeito terapêutico, tanto em modelos animais como humanos, seguidas da resistência à insulina e das alterações do perfil lipídico. A obesidade foi a manifestação em que estas plantas menos se revelaram eficazes, mas em que as alterações do estilo de vida podem ter um papel mais determinante.

Apesar da grande diferença registada nos mecanismos de ação e nos alvos de cada planta, não é seguro concluir que estes são livres de viés. De um modo geral, a literatura disponível sobre o tema é escassa, e muitas vezes os estudos apresentados ou foram realizados em animais ou numa população de mulheres considerada pequena, dado o número total afetado pela doença. Desta forma, torna-se difícil encontrar estudos que sejam abrangentes ou que produzam uma quantidade de evidência suficiente para gerar conclusões definitivas.

Este facto também impossibilita que sejam feitas recomendações totalmente seguras e eficazes de suplementação ou medicação além daquela que já está contemplada nas *guidelines* internacionais, como os agentes antidiabéticos tradicionais (p.ex. metformina). Nestes casos, a recomendação fica ao cargo do médico, como parte da sua experiência clínica e conhecimento da história da doente, limitando o papel do

farmacêutico nestas situações, pois este não pode realizar recomendações livres de risco, não só a nível da recomendação de um produto específico como também relativamente à sua dose e posologia, visto que estas não estão bem esclarecidas para a maioria dos compostos mencionados.

Depois, devido à natureza fisiopatológica complexa da doença, é difícil precisar se os compostos têm apenas uma ação mais limitada sobre a qual o estudo incidiu ou se poderão ter uma ação mais abrangente no contexto da saúde da mulher. Alguns deles estão ainda limitados por questões de segurança, como por exemplo, o alcaçuz.

No entanto, é ainda de considerar algumas limitações, ligadas à estruturação e forma de realização deste trabalho. Uma das principais limitações é o uso de apenas uma base de dados (PubMed) e os critérios de seleção dos artigos, pois estes poderão ter limitado os dados e a informação descrita.

Em suma, conclui-se que, embora muitos destes compostos se revelem promissores para o tratamento dos sintomas da SOP, muitos requerem mais estudos, com populações maiores e que tenham uma abordagem mais global da ação de cada um deles na doença. Torna-se, assim, necessário um aumento do interesse neste tipo de compostos e na sua ação potencialmente benéfica pela parte dos investigadores, sobretudo os ocidentais, para gerar mais evidência científica que suporte e favoreça o seu uso.

Referências Bibliográficas

1. Souto SB, Carvalho Braga D, Medina JL. Síndrome do Ovário Poliquístico- do diagnóstico ao tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2008 (pág. 39-40)
2. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reproductive Medicine and Biology*. 2022 Jan;21(1). (pág. 2-3)
3. Miazgowski T, Martopullo I, Widecka J, Miazgowski B, Brodowska A. National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arch Med Sci*. 2019;17(2):343-351. Published 2019 Aug 6.
4. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014 Dec;14(1).
5. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights from Mendelian Randomization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Oct 20 [cited 2022 Feb 12];dgab757
6. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019 Aug 16;17(1).
7. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*. 2010 Dec;no-no.
8. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (2023) (pág. 23-28;29-33;39-43)
9. Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, Gersh FL. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan 25;19(3):1336.
10. Miazgowski T, Martopullo I, Widecka J, Miazgowski B, Brodowska A. National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arch Med Sci*. 2019;17(2):343-351. Published 2019 Aug 6.
11. Wolf W, Wattick R, Kinkade O, Olfert M. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2018 Nov 20;15(11):2589.
12. Ma C, Xiang Q, Song G, Wang X. Quercetin and polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Dec 16;13
13. Liu Y, Guo Y, Yan X, Ding R, Tan H, Wang Y, et al. Assessment of health literacy in patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with health behaviours: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023 Nov 1;13(11):e071051-1

14. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2017 Jun;107(6):1380-1386.e1.
15. Wang K, Li Y. Signaling pathways and targeted therapeutic strategies for polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Oct 19;14.
16. Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku SY. Animal Models for Human Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Focused on the Use of Indirect Hormonal Perturbations: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 3;20(11):2720.
17. Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku SY. Animal Models for Human Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Focused on the Use of Indirect Hormonal Perturbations: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 3;20(11):2720.
18. Ashkar F, Rezaei S, Salahshornezhad S, Vahid F, Gholamalizadeh M, Dahka SM, et al. The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomolecular Concepts*. 2020 Mar 26;11(1):57–75.
19. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014 Dec;14(1).
20. Grant P, Ramasamy S. An Update on Plant Derived Anti-Androgens. *International Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2012;10(2):497–502.
21. Jurgiel J, Graniak A, Piotr Opyd, Zawodny T, Lis M. The role of berberine in polycystic ovary syndrome — a summary of knowledge. *Ginekologia Polska*. 2023 Dec 18;
22. Zhang S, Zhou J, Gober HJ, Leung WT, Wang L. Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Jun;138
23. Francesco Di Pierro, Sultana R, Amna Zia Eusaph, Saida Abrar, Mahroo Bugti, Afridi F, et al. Effect of Berberine Phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: a controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 Nov 21;14.
24. <https://www.nebraskamed.com/diabetes/is-berberine-a-safe-alternative-treatment-for-diabetes> (consultado a 23/06/2023)
25. Zhang Y, Gu Y, Ren H, Wang S, Zhong H, Zhao X, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTE study). *Nature Communications*. 2020 Oct 6;11(1).
26. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015;39(5):353
27. Tong C, Wu Y, Zhang L, Yu Y. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. 2022 Dec 16 [cited 2023 May 30];13

28. Wang Z, Nie K, Su H, Tang Y, Wang H, Xu X, et al. Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91
29. Brady MJ, Saltiel AR. The role of protein phosphatase-1 in insulin action. *Recent Progress in Hormone Research* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jun 11];56:157–73
30. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002 Sep 1;283(3)
31. Kuang H, Duan Y, Li D, Xu Y, Ai W, Li W, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. Zhang M, editor. *PLOS ONE*. 2020 Aug 12;15(8)
32. Zheng HuiYing, Zheng HuiYing, et al. "Influence of berberine on hyperandrogenism of rats with polycystic ovarian syndrome and StAR protein expression." (2017): 4230-4234.
33. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A, Fazio T, et al. 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*. 2021 Oct 19;13(10):3665.
34. Noh JW, Jun MS, Yang HK, Lee BC. Cellular and Molecular Mechanisms and Effects of Berberine on Obesity-Induced Inflammation. *Biomedicines*. 2022 Jul 19;10(7):1739–9
35. Yu M, Miriayi Alimujiang, Hu L, Liu F, Bao Y, Yin J. Berberine alleviates lipid metabolism disorders via inhibition of mitochondrial complex I in gut and liver. *International Journal of Biological Sciences*. 2021 Jan 1;17(7):1693–707.
36. Chen Y, Li K, Zhao H, Hao Z, Yang Y, Gao M, et al. Integrated lipidomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of berberine in the treatment of hyperlipidemia. *Journal of Translational Medicine*. 2022 Sep 8;20(1).
37. Noh JW, Jun MS, Yang HK, Lee BC. Cellular and Molecular Mechanisms and Effects of Berberine on Obesity-Induced Inflammation. *Biomedicines*. 2022 Jul 19;10(7):1739–9
38. Ma X, Chen Z, Wang L, Wang G, Wang Z, Dong X, et al. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018 Jul 27
39. <https://jb.utad.pt/especie/Mentha> (consultado a 25/06//2024)
40. Sadeghi Ataabadi M, Alaei S, Bagheri MJ, Bahmanpoor S. Role of Essential Oil of *Mentha Spicata* (Spear-mint) in Addressing Reverse Hormonal and Folliculogenesis Disturbances in a Polycystic Ovarian Syndrome in a Rat Model. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. 2017 Dec 31 [cited 2019 Aug 17];7(4):651–4.
41. Mehraban M, Jelodar G, Rahmanifar F. A combination of spearmint and flaxseed extract improved endocrine and histomorphology of ovary in

- experimental PCOS. *Journal of Ovarian Research*. 2020 Mar 20;13(1).
42. Huddleston HG, Jaswa EG, Casaletto KB, Neuhaus J, Kim C, Wellons M, et al. Associations of Polycystic Ovary Syndrome With Indicators of Brain Health at Midlife in the CARDIA Cohort. *Neurology*. 2024 Feb 27;102(4).
 43. Falcone PH, Nieman KM, Tribby AC, Vogel RM, Joy JM, Moon JR, et al. The attention-enhancing effects of spearmint extract supplementation in healthy men and women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Nutrition Research*. 2019 Apr 1;64:24–38.
 44. Golnoosh Sharafieh, Fatemeh Salmanifarzaneh, Negin Gharbi, Fatima Masoomi Sarvestani, Fatemeh Rahmanzad, Mehdi Razzaghshoar Razlighi, et al. Histological and molecular evaluation of *Mentha arvensis* extract on a polycystic ovary syndrome rat model. *JBRA*. 2022 Jan 1
 45. Amoura, M. Abou-El-Naga , Lotfy, Z. Habbak, Neveen, E. R. El Bakary , Khlood, A. El-Sharawy. Potential effects of *Mentha piperita* (peppermint) on Letrozole- induced polycystic ovarian syndrome in female albino rat. *International Journal of Advanced Research*. 2015
 46. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytotherapy Research*. 2006;20(8):619–33.
 47. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics [Internet]*. 2018;47(6):738–52
 48. Sabbadin C, Bordin L, Donà G, Manso J, Avruscio G, Armanini D. Licorice: From Pseudohyperaldosteronism to Therapeutic Uses. *Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2019 Jul 18
 49. Simmler C, Pauli GF, Chen SN. Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia*. 2013 Oct;90:160–84.
 50. Kamal DAM, Salamt N, Zaid SSM, Mokhtar MH. Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Female Reproductive Disorders: A Review. *Molecules*. 2021 May 3;26(9):2675.
 51. Ohishi T, Goto S, Monira P, Isemura M, Nakamura Y. Anti-inflammatory Action of Green Tea. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2016 Dec 23;15(2):74–90.
 52. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2009 Jul 14;33(9):956–61
 53. Watanabe M, Risi R, Masi D, Caputi A, Balena A, Rossini G, et al. Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020 Sep 20;12(9):2873
 54. Ohishi T, Fukutomi R, Shoji Y, Goto S, Isemura M. The Beneficial Effects of Principal Polyphenols from Green Tea, Coffee, Wine, and Curry on Obesity. *Molecules*. 2021 Jan 16;26(2):453.
 55. Maleki, V., Taheri, E., Varshosaz, P., Tabrizi, F. P. F., Moludi, J., Jafari-Vayghan, H., Shadnoush, M., Jabbari, S. H. Y., Seifoleslami, M., & Alizadeh, M. (2021). A comprehensive insight into effects of green tea extract in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 19(1), 147

56. Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Dec 6];95:412–33.
57. Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jun 11];207:107452.
58. Zhou J, Tan Y, Wang X, Zhu M. Paeoniflorin attenuates DHEA-induced polycystic ovary syndrome via inactivation of TGF- β 1/Smads signaling pathway in vivo. *Aging*. 2021 Feb 26;13(5):7084–95.
59. Zhou, Y. X., Gong, X. H., Zhang, H., & Peng, C.. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2020. 130, 110505.
60. Dou L, Zheng Y, Li L, Gui X, Chen Y, Yu M, et al. The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2018 Oct 19 [cited 2019 Jul 27];16(1).
61. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Nov 30];211(5):487.e1-6.
62. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*. 2013 Sep 1;11(5):452–9
63. Kiani AK, Donato K, Dhuli K, Stuppia L, Bertelli M. Dietary supplements for polycystic ovary syndrome. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* [Internet]. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E206–13.
64. Shen W, Qu Y, Jiang H, Wang H, Pan Y, Zhang Y, et al. Therapeutic effect and safety of curcumin in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 18];13:1051111.
65. Mohammadi S, Parvin Kayedpoor, Latifeh Karimzadeh-Bardei, Nabiuni M. The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *PubMed*. 2017 Dec 5;18(4):352–60
66. Malvasi A, Tinelli A, Dellino M, Trojano G, Vinciguerra M, Mina M. Curcumin and Teupolioside attenuate signs and symptoms severity associated to hirsutism in PCOS women: a preliminary pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 1];26(17):6187–91
67. <https://www.anses.fr/en/content/adverse-effects-associated-consumption-food-supplements-containing-turmeric> (consultado a 24/06/2024)
68. Liyanage GSG, Inoue R, Fujitani M, Ishijima T, Shibutani T, Abe K, et al. Effects of Soy Isoflavones, Resistant Starch and Antibiotics on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Like Features in Letrozole-Treated Rats. *Nutrients* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Nov 28];13(11):3759
69. Haudum C, Lindheim L, Ascani A, Trummer C, Horvath A, Münzker J, et al. Impact of Short-Term Isoflavone Intervention in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients on Microbiota Composition and Metagenomics. *Nutrients*. 2020 Jun 1;12(6):1622.

70. Ma X, Li X, Ma L, Chen Y, He S. Soy isoflavones alleviate polycystic ovary syndrome in rats by regulating NF- κ B signaling pathway. *Bioengineered* [Internet]. 2021 Dec 1; 12(1):7215–23.
71. Khani, B.; Mehrabian, F.; Khalesi, E.; Eshraghi, A. Effect of soy phytoestrogen on metabolic and hormonal disturbance of women with polycystic ovary syndrome. *J. Res. Med Sci.* 2011, 16, 297–302
72. Romualdi, D.; Costantini, B.; Campagna, G.; Lanzone, A.; Guido, M. Is there a role for soy isoflavones in the therapeutic approach to polycystic ovary syndrome- Results from a pilot study. *Fertil. Steril.* 2008, 90, 1826–1833. [CrossRef] [PubMed]
73. Jamilian, M.; Asemi, Z. The Effects of Soy Isoflavones on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 101, 3386–3394. [CrossRef]
74. Rajaei, S.; Alihemmati, A.; Abedelahi, A. Antioxidant effect of genistein on ovarian tissue morphology, oxidant and antioxidant activity in rats with induced polycystic ovary syndrome. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2019, 17, 11–22. [CrossRef] [PubMed]
75. Farkhad, S.A.; Khazali, H. Therapeutic effects of isoflavone-aglycone fraction from soybean (*Glycine max* L. Merrill) in rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome as an inflammatory state. *Gynecol. Endocrinol.* 2019, 35, 1078–1083. [CrossRef] [PubMed]
76. Zhang, T.; Chi, X.X. Estrogenic properties of genistein acting on FSHR and LHR in rats with PCOS. *Pol. J. Veter- Sci.* 2019, 22, 83–90. [CrossRef]
77. Chi, X.-X.; Zhang, T.; Chu, X.-L.; Zhen, J.-L.; Zhang, D.-J. The regulatory effect of Genistein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways. *J. Veter- Med Sci.* 2018, 80, 1348–1355. [CrossRef] [PubMed]
78. Ramasatyasri Kotipalli, Samata Sai Patnaik, Jerald Mahesh Kumar, Ramakrishna S, Muralidharan K. Biochanin-A attenuates DHEA-induced polycystic ovary syndrome via upregulation of GDF9 and BMP15 signaling in vivo. 2023 Aug 1;326:121795–5.
79. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 4;11(11):2649.
80. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2017 Nov 25;17(1).

Anexos

Anexo 1. Definição de irregularidade menstrual (adaptada da referência bibliográfica 8)

Intervalo de Tempo (número de anos após a menarca)	Critério para diagnóstico/definição de irregularidade menstrual (número de dias decorridos desde o fim do último ciclo sem menstruação)
< 1 ano	Considerada normal/ fisiológica
1 a 3 anos	< 21 ou > 45 dias
Mais de 3 anos após a menarca até à perimenopausa	< 21 dias ou > 35 dias ou < 8 ciclos por ano
> 1 ano	> 90 dias para qualquer ciclo

Anexo 2. Evolução dos critérios de diagnóstico de SOP (adaptada de Souto SB et al.)

Entidade Responsável	Crítérios de Inclusão
National Institute of Health (1990)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; 2. Oligo-anovulação; 3. Exclusão de distúrbios relacionados.
European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) e American Society of Reproductive Medicine (ASRM) (Roterdão, 2003)	<p>(exige apenas a presença de dois critérios)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo ou anovulação; 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo; 3. Ovários poliquísticos.
Androgen Excess Society (2006)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hirsutismo ou hiperandrogenemia; 2. Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos; 3. Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados.

Anexo 3. Terapêuticas farmacológicas não relacionadas com a fertilidade mais utilizadas no tratamento da SOP (adaptada da referência bibliográfica 8).

Fármaco	Grupo	Objetivo do tratamento	Racional para a utilização
Pílula contraceptiva combinada (Estrogênio+ Progesterona)	Mulheres adultas e adolescentes	Gestão do hirsutismo e/ou de ciclos menstruais irregulares	Inibem a síntese de GnRH, tornando os ciclos totalmente anovulatórios, mas regulares
Metformina	Mulheres adultas com um IMC > 25 Kg/m ²	Melhoria da resistência à insulina, hiperinsulinemia, perfil lipídico e peso corporal	Aumenta a sensibilidade dos recetores para a insulina, diminuindo a resistência e a hiperinsulinemia
Liraglutido e Semaglutido	Mulheres adultas com excesso de peso	Redução do peso corporal, em conjunto com alterações do estilo de vida	Agonistas do recetor do GLP-1
Espironolactona, Acetato de ciproterona, Finasterida, Flutamida e Bicalutamida	Mulheres adultas com hiperandrogenismo	Controlo do hirsutismo e outros sinais de hiperandrogenismo clínico	Agentes antiandrogénicos

Anexo 4. Potenciais alvos terapêuticos no tratamento da SOP (adaptada da referência bibliográfica 15)

Alvo Terapêutico	Fisiopatologia	Fitoquímicos
Recetores tecidulares da insulina	O estímulo e sensibilização do recetor da insulina contribui para a diminuição da resistência, e conseqüentemente, da hiperglicemia e hiperinsulinemia	-

<p>Alfa-cetoreductase tipo 1C3</p>	<p>Enzima que converte a androstenodiona em testosterona, a 5α-androstenodiona em 5α-DHT e a estrona em 17β-estradiol, por ação da insulina. Bloqueando a enzima, a conversão é reduzida e os níveis séricos das hormonas baixam</p>	<p>-</p>
<p>Componentes da via de sinalização PI3K/Akt</p>	<p>Após a ativação do recetor da insulina, levando à ativação do mensageiro PI3K e depois do Akt, levando à síntese de glicogénio e captação de glucose. A FSH modula a expressão do recetor da insulina, afetando esta via e inibindo-a</p>	<p>Berberina</p>
<p>Componentes da via de sinalização TLR4/NFkB</p>	<p>A ativação da via do NFkB implica a expressão de TNF alfa, IL-1 e IL-18, que levam à instalação de um estado inflamatório geral, alterando o microambiente folicular e conduzindo ao desenvolvimento de células disfuncionais e aberrantes da granulosa, bem como à sua apoptose.</p>	<p>Ácido alfa-linoleico</p>
<p>Via de sinalização AMPK</p>	<p>Nas mulheres com SOP, a via está inibida nas células da granulosa dos oócitos, o que estimula a esteroidogénese e aumenta consideravelmente o número de folículos em desenvolvimento, contribuindo para a PCOM, bem como para uma ativação excessiva dos folículos primordiais, limitando o número de folículos viáveis. A inibição</p>	<p>Quercetina</p>

	da via também aumenta os níveis séricos de adiponectina	
Via de sinalização MAPK	Esta via é ativada nas doentes com SOP através do excesso de IL-15 em circulação, promovendo uma síntese excessiva de androgénios	-
Via TGF-β/Smads	A disrupção desta via leva à fibrose dos folículos em desenvolvimento, levando ao aparecimento de células da teca aberrantes que produzem androgénios em excesso. O fator TGF- β 1 inibe ainda a conversão dos androgénios em estrogénios	Proantocianidinas Paeoniflorina Ramnocitrina Resveratrol