

Síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina e possibilidades terapêuticas: uma revisão de literatura

Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance and therapeutic possibilities: a literature review

Síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina y posibilidades terapéuticas: una revisión de la literatura

DOI: 10.5281/zenodo.13624765

Recebido: 18 jul 2024

Aprovado: 20 ago 2024

Léo Morato Luize

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: leomoratoluize@gmail.com

Gabriel Bahia Arantes Bizinotto

Graduado em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: gabrielbizinotto@gmail.com

Vinicius Oliveira França

Graduado em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: frança.o.vinicius@gmail.com

Brenda Santana Matusin

Graduada em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: brendamatusin@gmail.com

Adriel Gullo Pereira

Graduado em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: adriulgullo2@gmail.com

Igor de Moraes Faria

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: igormoraf@gmail.com

Alexandre Martins Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: martins_barbosa@ufms.br

Juan Sanches Borges

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: juan.borges@ufms.br

Heitor Yuri Nogara

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: h.yuri@ufms.br

Maria Clara Monari

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: mariamonariclara@hotmail.com

Matheus Gonçalves Fernandes

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: matheus.g@ufms.br

Vinicius Alves dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: vinicius_alves@ufms.br

Vitoria Plazas Beccaria

Graduanda em Enfermagem

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: vitoria.beccaria@ufms.br

Isabella Attisano Morato

Graduanda em Medicina

Instituição de formação: Universidad Privada del Este (UPE CDE)

Endereço: Ciudad del Este – Paraguay

E-mail: isabellaattisanomorato@gmail.com

Lucas de Oliveira Salles

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Três Lagoas – Mato Grosso do Sul - Brasil

E-mail: leomoratoluize@gmail.com

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição endocrinológica comum que afeta mulheres em idade fértil e está associada à resistência à insulina, hiperandrogenismo, e distúrbios menstruais. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura existente sobre alternativas terapêuticas para a resistência à insulina em mulheres com SOP. A revisão foi realizada através de pesquisa na base de dados PUBMED, utilizando descritores específicos e selecionando artigos relevantes publicados nos últimos cinco anos. Foram identificadas e analisadas diferentes abordagens terapêuticas, incluindo o uso de inositol, acupuntura, ervas medicinais, e agonistas GLP-1. A metformina foi destacada como tratamento padrão, devido à sua eficácia na melhoria da resistência à insulina e dos sintomas da SOP. No entanto, efeitos adversos frequentes têm impulsionado a busca por alternativas. O inositol mostrou resultados promissores na regulação menstrual e na redução de hiperandrogenismo, mas necessita de mais evidências. A acupuntura e o uso de ervas medicinais apresentaram resultados heterogêneos, e os agonistas GLP-1, incluindo a liraglutida, mostraram-se eficazes, mas com efeitos adversos consideráveis. A necessidade de novas abordagens terapêuticas para melhorar o manejo da SOP e da resistência à insulina é evidente.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos, Resistência à Insulina, Tratamento, Metformina, Alternativas Terapêuticas.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine condition affecting women of childbearing age and is associated with insulin resistance, hyperandrogenism, and menstrual disorders. This study aimed to review the existing literature on therapeutic alternatives for insulin resistance in women with PCOS. The review was performed by searching the PUBMED database, using specific descriptors and selecting relevant articles published in the last five years. Different therapeutic approaches were identified and proven, including the use of inositol, acupuncture, medicinal herbs, and GLP-1 agonists. Metformin has been highlighted as a standard treatment due to its efficacy in improving insulin resistance and PCOS symptoms. However, adverse effects are driving the search for alternatives. Inositol has shown promising results in menstrual regulation and reduction of hyperandrogenism, but more evidence is needed. Acupuncture and herbal medicine have shown mixed results, and GLP-1 agonists, including liraglutide, have been shown to be effective but with considerable adverse effects. The need for new therapeutic approaches to improve the management of PCOS and insulin resistance is evident.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, Treatment, Metformin, Therapeutic Alternatives.

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una afección endocrinológica común que afecta a mujeres en edad fértil y se asocia con resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y trastornos menstruales. Este estudio tuvo como objetivo revisar la literatura existente sobre alternativas terapéuticas para la resistencia a la insulina en mujeres con SOP. La revisión se realizó mediante una búsqueda en la base de datos PUBMED, utilizando descriptores específicos y seleccionando artículos relevantes publicados en los últimos cinco años. Se identificaron y analizaron diferentes enfoques terapéuticos, incluido el uso de inositol, acupuntura, hierbas medicinales y agonistas de GLP-1. La metformina se ha destacado como un tratamiento estándar debido a su eficacia para mejorar la resistencia a la insulina y los síntomas del síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, los frecuentes efectos adversos han impulsado la búsqueda de alternativas. El inositol ha mostrado resultados prometedores en la regulación menstrual y la reducción del hiperandrogenismo, pero se necesita más evidencia. La acupuntura y el uso de hierbas medicinales mostraron resultados heterogéneos, y los agonistas del GLP-1, incluida la liraglutida, demostraron ser eficaces, pero con efectos adversos considerables. Es evidente la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos para mejorar el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico, Resistencia a la Insulina, Tratamiento, Metformina, Alternativas Terapéuticas.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia relativamente comum em mulheres em idade fértil que possui grande relevância clínica por afetar diferentes sistemas da mulher, como aumento de risco cardiovascular e predisposição ao desenvolvimento de diabetes. Esta síndrome pode ser caracterizada por três componentes principais: o hiperandrogenismo, a oligo ou anovulação e presença de cistos ovarianos no exame ultrassonográfico (SIRMANS, PATE, 2013).

Clinicamente, há importante heterogeneidade nas apresentações, todavia, em geral, os serviços de saúde são procurados por queixas de distúrbios menstruais, manifestações clínicas do hiperandrogenismo e infertilidade, sendo a SOP a principal etiologia de infertilidade anovulatória. Os distúrbios menstruais neste caso incluem amenorreia e oligomenorreia, o último compondo a maioria dos casos. Já as características clínicas do hiperandrogenismo seriam o hirsutismo e virilização, manifestados geralmente por aumento de pelos e acne (SIRMANS, PATE, 2013).

No que tange ao diagnóstico da SOP, existem controvérsias nos critérios propostos por diferentes associações. Os grupos: National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease (NIH/NICHD); European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) e Androgen Excess and PCOS Society transitam entre os aspectos clínicos da SOP de forma distinta para o diagnóstico final. Enquanto a NIH/NICHD e a Androgen Excess Society apenas consideram portadora de SOP a paciente que, além dos distúrbios ovulatórios e ovários policísticos, possuir comprovação de hiperandrogenismo, seja por fáceis clínicas, seja por exames laboratoriais, a ESHRE/ASRM não considera necessário o hiperandrogenismo para diagnosticar a SOP. Neste último caso, uma paciente com apenas distúrbios menstruais e ovários policísticos já é considerada portadora da SOP (SIRMANS, PATE, 2013).

Além dos três caracteres clínicos da SOP, existem dois outros elementos que, ainda que não sejam necessários ao diagnóstico, possuem prevalência importante: hiperinsulinemia e resistência à insulina (DUNAIF et al, 1989). Tipicamente, mulheres portadoras da SOP apresentam ganho de peso ou dificuldade para emagrecer importantes (ISIKOGLU et al, 2007). Por outro lado, exercícios físicos e estilo de vida saudável, além da perda de peso, em mulheres com SOP também possui efeito de diminuição do hiperandrogenismo e melhora da resistência à insulina (MORAN et al, 2011).

A resistência à insulina, especificamente, pode ser caracterizada pela incapacidade de captação da glicose mesmo na presença de insulina endógena ou exógena. Tendo em vista que a função da presença de insulina na corrente sanguínea é mediar a captação da glicose para o intracelular, na impossibilidade a execução dessa função ocorre hiperinsulinemia e hiperglicemia concomitantes. Ambas situações causam

no corpo uma síndrome metabólica, podendo participar como causa ou cofator em outras doenças, incluindo a SOP (LEBOVITZ, 2001).

Por fim, a íntima relação entre SOP e resistência à insulina é bidirecional. Inicialmente a endocrinopatia primária à SOP gera no corpo feminino a resistência à insulina. Em segundo plano, a hiperinsulinemia causada pela resistência à insulina amplifica a ação do LH nas células da TECA, aumentando a produção e liberação de hormônios androgênicos. Ao final desta cascata de efeitos, pode-se dizer que ocorre um mecanismo de retroalimentação positiva entre a resistência à insulina e a manutenção do estado de hiperandrogenismo (XU, QIAO, 2021).

Dessa forma, fica evidente a importância da resistência à insulina no quadro da SOP e, portanto, a importância de elaborar estratégias de tratamento que contemplem ambas as condições.

2. OBJETIVO

Aglutinar o conhecimento já existente a respeito das alternativas terapêuticas para resistência à insulina em mulheres portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos.

3. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura a partir da coleta e análise de produções científicas disponíveis na base de dados PUBMED. Os descritores utilizados para pesquisa foram escolhidos a partir da ferramenta “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS/MeSH) e foram utilizados em associação, sendo eles: “Polycystic Ovary Syndrome” AND “Insulin Resistance” AND “Primary Treatment”.

Foram incluídos neste estudo: os artigos que abordassem as possibilidades terapêuticas para resistência à insulina em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos; que foram produzidos nos últimos 5 anos; disponíveis em bases de dados públicas com acesso gratuito ao texto completo; artigos em inglês, português e espanhol. Foram excluídos: os artigos que não abordassem completamente o tema desta revisão; artigos duplicados; dissertações; teses e artigos incompletos.

Primeiramente, foram identificados os títulos dos artigos, selecionando os que contemplassem a temática “Resistência à insulina em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos”. A seguir, foram lidos todos os resumos, a fim de selecionar apenas os que abordassem as variáveis interessantes a esta revisão. Após essa seleção, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e, finalmente, foram selecionados os artigos utilizados nesta revisão. Por fim, a amostra final de artigos selecionados foi analisada e foram retiradas suas informações relevantes para a composição da revisão de literatura acerca do tema escolhido.

4. RESULTADOS

Para esta revisão foram selecionados 5 artigos, os quais foram lidos e analisados extensamente. Para a composição desta revisão, o foco de análise dos estudos escolhidos foram as diferentes possibilidades para o tratamento de resistência à insulina e condições associadas. Foram encontradas as seguintes hipóteses terapêuticas: inositol, acupuntura, ervas e produtos naturais, agonistas GLP-1 e Liraglutida 3mg. Destes, todos foram estudados como possíveis tratamentos para, principalmente, resistência à insulina e obesidade em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).

Encontrou-se, primeiramente, que o tratamento de escolha atualmente para resistência à insulina em pacientes com SOP é a Metformina, a qual apresenta boa melhora para os aspectos tanto da sop quanto das comorbidades específicas relacionadas à resistência à insulina, como obesidade e Diabetes Mellitus do tipo 2 (2, 3, 4, 5, 10). Todavia, foi comum a todos os estudos a tentativa de achar alternativas a este medicamento por seus efeitos adversos, os quais são, principalmente, relacionados ao trato gastrointestinal e variam de brandos a severos, sendo: náuseas, vômitos, diarreia e mal estar.

Atualmente, há estabelecido que o envolvimento da SOP no estado de hiperinsulinemia e resistência à insulina se dá por retroalimentação, na qual ambas condições se sustentam e promovem (5). Nesses casos, existe forte correlação com aumento da incidência de obesidade, Diabetes Mellitus do tipo 2 e doenças cardiovasculares, demonstrando a importância do controle da insulina e suas doenças associadas. O tratamento padrão ou atual, a metformina, melhora tanto aspectos intrínsecos da resistência à insulina, como melhora no peso, diminuição da hiperinsulinemia, bem como possui efeito em outras características da SOP, como a melhora do quadro de hiperandrogenismo e regulação dos ciclos menstruais. Porém seus efeitos adversos têm impulsionado estudos a encontrar alternativas ao medicamento (10).

Primeiramente, foi encontrada a hipótese do inositol como alternativa à Metformina. A suplementação com inositol, um componente da família do complexo B produzido endogenamente, afeta vias diferentes relacionadas a SOP. Por serem considerados sensibilizadores da insulina, atuam na cascata de síntese e ação molecular desta proteína. Foram constatados efeitos positivos do inositol para regularidade menstrual, metabolismo de carboidratos e sintomas clínicos e laboratoriais de hiperandrogenismo. Além disso, foi benéfico para diminuição da testosterona total livre, melhora da glicemia de jejum, melhora do Índice de Massa Corpórea (IMC) das pacientes avaliadas e aparentou melhorar função ovariana como resultado secundário à melhora do perfil insulinêmico. O inositol não apresentou inferioridade em relação a Metformina no estudo relatado, porém por características técnicas do estudo, não se pode considerar as evidências clínicas como suficientes. Sendo assim, o inositol permanece como uma hipótese a ser analisada mais profundamente (5).

No campo da medicina natural e medicina tradicional chinesa, foram encontrados estudos para os efeitos da acupuntura e ervas nas variáveis discutidas (2, 10). Para o estudo da acupuntura, o objetivo foi avaliar o papel desta terapia em melhorar a sensibilidade à insulina pelo organismo. Neste caso, já há evidência do não efeito da acupuntura para a modulação molecular da insulina e suas vias, porém há evidência também a favor da eletroacupuntura na melhora da sensibilidade à insulina por ativação do Sistema Nervoso Simpático. Foram comparados: placebo, acupuntura e Metformina e a Metformina não se mostrou superior à acupuntura neste caso (10).

Para o estudo das ervas e medicina natural, foram selecionadas 11 ervas medicinais diferentes, as quais foram testadas por administração em cápsula ou gel, principalmente. A base teórica deste estudo estaria nos potenciais de mecanismo esteroideogênico, aumento dos receptores para estrogênio, diminuição dos androgênios e melhora na captação de glicose que as ervas aparentam possuir. A maioria das ervas avaliadas no estudo possuíram algum efeito sobre a resistência à insulina em pacientes com SOP, porém os resultados heterogêneos e inconsistentes tornam esta hipótese, também não esclarecida e inviável no momento, para utilização como terapia alternativa à Metformina (2).

Outra classe presente nos estudos de tratamentos alternativos a Metformina foram os análogos de GLP-1. Primeiramente, de forma mais ampla, os agonistas GLP-1 atuam tanto na obesidade, quanto na resistência a insulina, podendo representar interesse farmacológico para as pacientes com SOP com fenótipo mais propenso a obesidade, ganho de peso desproporcional e dificuldade de emagrecimento. Estes medicamentos melhoram a captação de glicose tissular por aumento da sensibilidade à insulina, além de diminuição de inflamação e espécies reativas de oxigênio, ambos efeitos encontrados sistemicamente em pacientes com SOP e/ou obesidade. Uma possível desvantagem deste caso seria o uso associado à Metformina (3), pois esta associação não melhoraria o aspecto inicial dos efeitos adversos da medicação, bem como os potencializa, tendo em vista que agonistas GLP-1 também podem causar desconforto gastrointestinal. Por atuar a nível molecular das cascatas de insulina e glicose, este tratamento aparenta ser promissor, ainda que, até 2022, não fosse aprovado para tratar SOP.

A Liraglutida, um agonista GLP-1 estudado mais especificamente, se mostrou superior ao placebo em um estudo randomizado controlado (4). Neste caso houve melhora tanto da obesidade, quanto do hiperandrogenismo, além dos padrões insulinêmicos também apresentarem melhora. Foi relatada melhora no risco cardiovascular e do perfil metabólico geral. Porém, os efeitos adversos de desconforto gastrointestinal permaneceram, somados a reações à aplicação, tendo em vista que estes medicamentos são aplicados pela via subcutânea (4).

Por fim, a prevalência da SOP em até 26% das mulheres (2) somada à prevalência da resistência à insulina em até 75% das portadoras da síndrome (3) embasam a necessidade de busca por mais alternativas de tratamento. É evidente que a metformina possui efeitos desejáveis para os controles da doença e das comorbidades associadas, porém seus efeitos adversos podem ser causas importantes de descontinuidade do tratamento (5, 10). Os estudos analisados para esta revisão não chegaram a conclusões específicas, todavia respaldam a continuidade de estudos no sentido de maior evidência a favor ou contra dessas novas alternativas terapêuticas.

5. CONCLUSÃO

A prevalência da Síndrome dos Ovários Policísticos na população feminina é um fenômeno atual de interesse importante da medicina. A literatura destaca a prevalência concomitante à síndrome de resistência à insulina, sendo este um dos principais alvos de tratamento. Tal relação é amplamente estudada e novas possibilidades terapêuticas são testadas para melhor adaptação do paciente e melhor controle das condições. A análise realizada neste estudo permite concluir que existem terapias promissoras sendo estudadas, assim como existem terapias com resultados contraditórios no que diz respeito à SOP. Por fim, ressalta-se a importância da continuidade dos estudos e ensaios para estabelecer novas alternativas de tratamento para SOP e resistência à insulina associada.

REFERÊNCIAS

1. DUNAIF, Andrea; SEGAL, Karen R.; FUTTERWEIT, Walter; DOBRJANSKY, Areta. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38, n. 9, p. 1165–1174, set. 1989. DOI: 10.2337/diab.38.9.1165.
2. ASHKAR, F.; REZAEI, S.; SALAHSHOORNEZHAD, S.; VAHID, F.; GHOLAMALIZADEH, M.; DAHKA, S. M.; DOAEI, S. The role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome: a literature review. **Biomol Concepts**, v. 11, n. 1, p. 57-75, mar. 2020. DOI: 10.1515/bmc-2020-0005. PMID: 32229652.
3. BEDNARZ, K. et al. The role of GLP-1 receptor agonists in insulin resistance with concomitant obesity treatment in polycystic ovary syndrome. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 8, p. 4334, abr. 2022. DOI: 10.3390/ijms23084334. PMID: 35457152; PMCID: PMC9029608.
4. ELKIND-HIRSCH, K. E. et al. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled phase 3 study. **Fertil Steril**, v. 118, n. 2, p. 371-381, ago. 2022. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.027. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35710599.
5. GREFF, D. et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 21, n. 1, p. 10, jan. 2023. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z. PMID: 36703143; PMCID: PMC9878965.
6. ISIKOGLU, M.; BERKKANOGLU, M.; CEMAL, H.; OZGU, K. Polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? In: ALLAHBADIA, G. N.; AGRAWAL, R. (Eds.). **Polycystic Ovary Syndrome**. Kent, UK: Anshan, Ltd, 2007. p. 157–163.
7. LEOVITZ, H. E. Insulin resistance: definition and consequences. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 109, suppl. 2, p. S135-48, 2001. DOI: 10.1055/s-2001-18576. PMID: 11460565.
8. MORAN, L. J.; HUTCHISON, S. K.; NORMAN, R. J.; TEEDE, H. J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.
9. SIRMANS, S. M.; PATE, K. A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Epidemiol**, v. 6, p. 1-13, 2013. DOI: 10.2147/CLEP.S37559. PMID: 24379699; PMCID: PMC3872139.
10. WEN, Q. et al. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial. **Hum Reprod**, v. 37, n. 3, p. 542-552, mar. 2022. DOI: 10.1093/humrep/deab272. PMID: 34907435; PMCID: PMC8888993.
11. XU, Y.; QIAO, J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a review of literature. **J Healthc Eng**, v. 2022, p. 9240569, mar. 2022. DOI: 10.1155/2022/9240569. PMID: 35356614; PMCID: PMC8959968.