

Uso de plantas medicinais no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico (SOP): Uma revisão integrativa

Use of medicinal plants in the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): An integrative review

Uso de plantas medicinales en el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): Una revisión integradora

Recebido: 28/09/2022 | Revisado: 06/10/2022 | Aceitado: 07/10/2022 | Publicado: 13/10/2022

Franciely Nayara do Nascimento Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7851-0591>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: francielynalubuquerque1@gmail.com

Karoliny Katyleen Bezerra de Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0213-8359>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: karolinnyaraujo052@gmail.com

Leonardo Vitoriano dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6416-1629>
Centro Universitário da Vitória de Santo Antão, Brasil
E-mail: l.vitoriano113@gmail.com

Anna Beatriz Almeida Pereira de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-265X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: annabapsiqueira@gmail.com

Asley Thalia Medeiros Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-6127>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: asleythalia.at@gmail.com

Cledson dos Santos Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2398-4036>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: cledsonmagalhaes@gmail.com

Karina Perrelli Randau

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4486-4420>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: karina.prandau@ufpe.br

Resumo

Contexto: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma doença multissistêmica comum, que causa alterações reprodutivas, metabólicas e psicológicas. Ultimamente, o uso de plantas medicinais vêm crescendo consideravelmente na esperança de reduzir os efeitos colaterais das drogas sintéticas e na tentativa de redução dos danos e custos. Objetivo: Analisar o uso de plantas medicinais que são utilizadas na SOP a partir de uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de verificar os efeitos farmacológicos ocasionados a partir do uso na SOP. Metodologia: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura utilizando as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) através de pesquisas nas bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *Scopus* para seleção de estudos etnobotânicos, etnofarmacológicos, pré-clínico e clínico, publicados na íntegra nos últimos 10 anos (2012 – 2022), nos idiomas Inglês, Português e Espanhol a partir de descritores em saúde. Resultados: As dez publicações analisadas evidenciaram dez famílias e 11 espécies de plantas, que, de modo geral, apresentaram atividades antiandrogênicas. Conclusões: Com exceção de *Foeniculum vulgare*, todas as demais plantas medicinais analisadas neste estudo possuem efeitos anti androgênicos na SOP. Porém, essas espécies necessitam de melhores avaliações clínicas e toxicológicas quanto ao seu uso para que seja possível proporcionar uma terapia segura e eficaz.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Síndrome do Ovário Policístico; Fitoterapia; Antiandrogênicos.

Abstract

Context: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a common multisystem disease that causes reproductive, metabolic and psychological changes. Lately, the use of medicinal plants has grown considerably in the hope of reducing the side effects of synthetic drugs and in an attempt to reduce harm and costs. Objective: Analyze the use of medicinal

plants that are used in PCOS from an integrative literature review, in order to verify the pharmacological effects caused by their use in PCOS. Methodology: An integrative literature review was performed using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines through searches in PubMed, Scielo and Scopus databases to select ethnobotanical, ethnopharmacological, preclinical and clinical studies, published in full in the last 10 years (2012 – 2022), in English, Portuguese and Spanish using health descriptors. Results: The ten publications analyzed showed ten families and 11 plant species, which, in general, showed antiandrogenic activities. Conclusions: With the exception of *Foeniculum vulgare*, all other medicinal plants analyzed in this study have anti-androgenic effects on PCOS. However, these species need better clinical and toxicological evaluations regarding their use in order to provide a safe and effective therapy.

Keywords: Medicinal plants; Polycystic Ovary Syndrome; Phytotherapy; Antiandrogens.

Resumen

Contexto: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad multisistémica común que causa cambios reproductivos, metabólicos y psicológicos. Últimamente, el uso de plantas medicinales ha crecido considerablemente con la esperanza de reducir los efectos secundarios de las drogas sintéticas y en un intento por reducir daños y costos. Objetivo: Analizar el uso de las plantas medicinales que se utilizan en el SOP a partir de una revisión integrativa de la literatura, con el fin de verificar los efectos farmacológicos provocados por su uso en el SOP. Metodología: Se realizó una revisión integrativa de la literatura utilizando las guías Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) a través de búsquedas en las bases de datos PubMed, Scielo y Scopus para seleccionar estudios etnobotánicos, etnofarmacológicos, preclínicos y clínicos, publicados íntegramente en el últimos 10 años (2012 – 2022), en inglés, portugués y español utilizando descriptores de salud. Resultados: Las diez publicaciones analizadas mostraron diez familias y 11 especies de plantas, las cuales, en general, mostraron actividades antiandrogénicas. Conclusiones: Con la excepción de *Foeniculum vulgare*, todas las demás plantas medicinales analizadas en este estudio tienen efectos antiandrogénicos sobre el SOP. Sin embargo, estas especies necesitan mejores evaluaciones clínicas y toxicológicas con respecto a su uso para brindar una terapia segura y efectiva.

Palabras clave: Plantas medicinales; Síndrome de Ovario Poliquístico; Fitoterapia; Antiandrógenos.

1. Introdução

Em 1935, dois ginecologistas americanos nomearam uma síndrome, que a partir de 1960, foi descrita como a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), caracterizando-se primariamente por quadros de amenorréia associada à obesidade, hirsutismo e ovários com volume anormal (Anjos *et al.*, 2021). A SOP é uma doença multissistêmica comum, causando alterações reprodutivas, metabólicas e psicológicas (Chen *et al.*, 2022). De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia essa doença afetou entre 5-13% das mulheres na idade reprodutiva (SBPC, 2016).

Por ser um acometimento do sistema endócrino, as mulheres que apresentam a doença, geralmente se manifestando após a menarca (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2006), têm como sintomas mais comuns a irregularidade da menstruação, excesso de pêlos principalmente nas regiões do rosto, barriga e seios, aumento da oleosidade da pele juntamente com o surgimento de acne e infertilidade (SBPC, 2016). Além disso, estudos recentes mostram que a SOP apresenta risco elevado para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemias e Diabetes *Mellitus* tipo 2. Como também está associada a uma prevalência 11 vezes maior da Síndrome Metabólica (SM) que inclui a disfunção do endotélio que é um marcador de risco para doenças cardiovasculares (DCV) (Silva *et al.*, 2021).

Apesar disso, sua etiologia ainda não está bem descrita na literatura, visto que, as disfunções hormonais como o hiperandrogenismo produz uma gama de achados clínicos, dentre esses, os principais fatores para o desencadeamento da doença estão ligados à alterações na produção de gonadotrofinas (RH), liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH) nas funções dos ovários e das glândulas suprarrenais, resistência insulínica (RI) e condições genéticas associadas. A partir disso, pode-se dizer que a origem desta síndrome pode não ser relacionada apenas a uma disfunção endócrina, mas sim a diferentes condições ambientais, hormonais e genéticas (Anjos *et al.*, 2021).

A SOP é uma doença crônica que não tem cura, mas há formas de tratá-la através de uma abordagem multidisciplinar que é enfatizada nas diretrizes baseadas em evidências para melhor manejo das consequências apresentadas pela paciente. A escolha do método irá depender da gravidade dos sintomas e os objetivos particulares da mulher deve ser adaptado às

circunstâncias em mudança, expectativas e necessidades pessoais de cada uma (Escobar-Morreale, 2018), incluindo modificações na dieta/estilo de vida, ajuste do ciclo menstrual, redução de andrógenos e melhora do metabolismo (Zheng *et al.*, 2022; Anjos *et al.*, 2021). Desse modo, o quanto antes acontecer o diagnóstico poderá reduzir o surgimento da síndrome metabólica e proporcionar uma intervenção médica precisa para os casos de infertilidade (SBPC, 2016).

Como terapia medicamentosa, utiliza-se anticoncepcionais orais e a metformina, que, além de aumentar os riscos de comorbidades, também apresenta uma capacidade de ação limitada ao amplo espectro de sintomas da doença (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2003). Devido aos fatores citados anteriormente, juntamente com a baixa segurança e eficácia de drogas sintetizadas, uma solução para diminuir a ingestão de fármacos é fazer a utilização de plantas medicinais na tentativa de reduzir os riscos associados a dislipidemias e resistência à insulina (Ashkar *et al.*, 2020).

Frente a isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS), desde a década de 1970, vem considerando como recursos de cuidado pelos sistemas de saúde nacionais as práticas/saberes tradicionais em saúde, ou seja, as Medicinas Tradicionais Complementares e Integrativas (MTCI) (Tesser, Sousa & Nascimento, 2018; OPAS, 2022). Essas práticas utilizadas na Atenção Primária à Saúde (APS), considerada generalista, tem-se mostrado através de estudos que promovam populações mais saudáveis com custo-efetividade melhor (Homa *et al.*, 2015). No Brasil, conhecida como Práticas Integrativas e Complementares (PICs) promovem um resultado preventivo, paliativo e/ou curativo para determinadas doenças, desse modo tornando-se fundamental nos cuidados básicos de saúde para a população (Tesser, Sousa & Nascimento, 2018).

A partir do que foi exposto, o presente estudo busca realizar uma revisão integrativa da literatura para verificar o uso de espécies botânicas na SOP, a fim de verificar quais plantas medicinais são utilizadas e os seus possíveis efeitos farmacológicos nesta doença crônica.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que fez uso da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para alcançar o objetivo. As hipóteses do estudo constituíram em: (a) Quais plantas medicinais são utilizadas na Síndrome do Ovário Policístico? (b) Quais os efeitos farmacológicos dessas espécies na SOP?

A revisão integrativa é uma metodologia que possui o intuito de verificar estudos e resumir de maneira ampla as pesquisas previamente realizadas. Para isso, é preciso seguir seis passos: Determinação da hipótese, busca na literatura, classificação das informações obtidas, examinar as pesquisas através das listas de verificação PRISMA e por fim, expor os resultados (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014).

A busca foi realizada no mês de setembro de 2022 através das bases de dados científicos *National Library of Medicine* (Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Base de dados bibliográficos (*Scopus*), utilizando os descritores em saúde “*medicinal plants*”; “*polycystic ovary syndrome*”, combinados através do operador booleano AND.

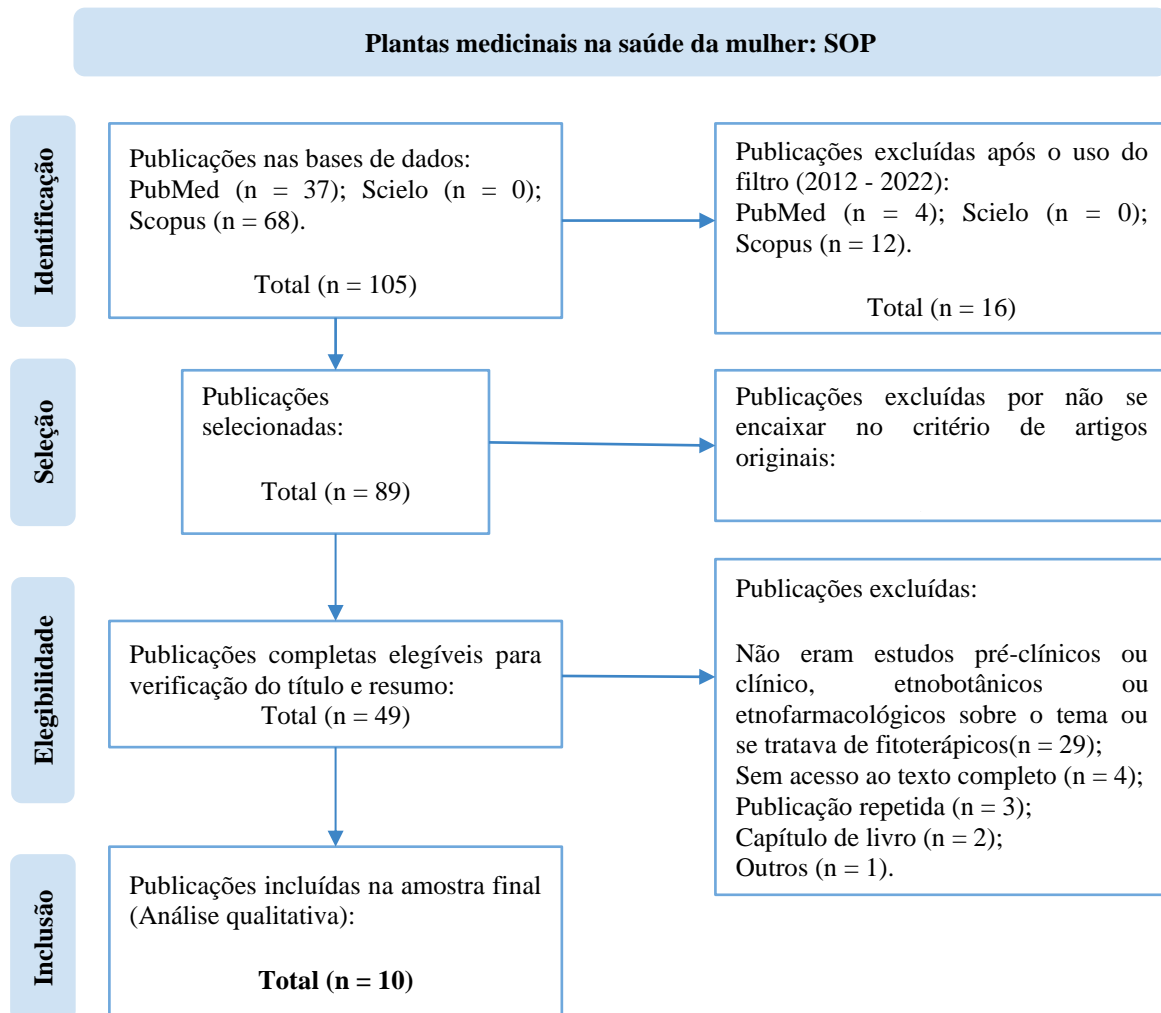
Foi julgado como critério de inclusão os artigos originais publicados na íntegra, artigos etnobotânicos, etnofarmacológicos, estudos clínicos e pré-clínicos, nos idiomas português, inglês e espanhol; que foram publicados no período de 2012 a 2022 e que citam o uso de plantas utilizadas para o tratamento da SOP. Desse modo, foram excluídas as demais publicações que não eram condizentes com os requisitos mencionados.

A partir disso, os artigos presentes neste trabalho foram selecionados em duas etapas: Inicialmente foi realizada uma leitura exploratória através do título e resumo e em seguida efetuou-se a análise qualitativa do texto completo para extrair as informações desejadas (autor (es), ano de publicação, título e os efeitos farmacológicos na SOP).

3. Resultados e Discussão

Ao término da etapa de elegibilidade, as publicações selecionadas possuíam como tema central o uso de plantas medicinais no tratamento da SOP (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

A Figura 1 demonstra que ao final desta etapa, foram selecionadas dez publicações, as quais foram publicadas entre os anos de 2015 a 2022. Após efetuar a análise qualitativa destas publicações, foi possível reunir as informações e resultados, apresentados no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1 - Principais resultados dos estudos sobre a utilização de plantas medicinais na SOP.

Autor/Ano	Título	Achados Principais
Sandeep, Bovee & Sreejith, 2015	<i>Anti-Androgenic Activity of Nardostachys jatamansi DC and Tribulus terrestris L. and Their Beneficial Effects on Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rat Models</i>	O estudo realizou o bioensaio de andrógeno de levedura RIKILT (RAA) para verificar as espécies com ação anti androgênicas (<i>Nardostachys jatamansi</i> DC. e <i>Tribulus terrestris</i> L.) a partir disso, foram administrados aos animais os extratos metanólico dessas espécies verificando-se a normalização dos ciclos estrais, níveis de progesterona, estradiol e o crescimento folicular ovariano normais. <i>Embelia tsjeriamcottam</i> DC foi excluída desta análise em decorrência de sua atividade mista.
Zhou et al., 2016	<i>An atractylodes macrocephala koidz extract alleviates hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico demonstrou que os extratos alcoólicos das raízes de <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz, na dosagens: baixa (0,1 g/Kg), média (0,3 g/Kg) e alta (0,9 g/Kg), progrediu consideravelmente os ciclos estrais, reduzindo os níveis plasmáticos de testosterona total, índice de androgênios livres (FAI) e androstenediona (dose-dependente). Com níveis plasmáticos de FSH mais altos; LH e hormônio antimülleriano (AMH) mais reduzidos. Ademais, reduziu a expressão do receptor do hormônio foliculo estimulante (FSHR) e elevou a expressão de aquaporina-9 (AQP-9) de forma (dose-dependente).
Hajimonfaredn ejad et al., 2018	<i>Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial</i>	O estudo clínico randomizado duplo-cego monitorado por placebo investigou o uso da ingestão diária de 1,5 g da casca de <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl (canela), constatou a diminuição do peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, perfil lipídico e níveis séricos de andrógenos, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). Além disso, o principal composto bioativo de seu óleo essencial é o cinamaldeído (92,06%).
Pyun et al., 2018	<i>Tetragonia tetragonioides (Pall.) Kuntze Regulates Androgen Production in a Letrozole-Induced Polycystic Ovary Syndrome Model</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico demonstrou que o uso de 500 mg/Kg de peso corporal do extrato etanólico 70% de <i>Tetragonia tetragonioides</i> (Pall.) Kuntze reduziu a quantidade de folículos císticos, inibiu os níveis séricos de LH, testosterona e estradiol (E2), a partir da inibição da biossíntese de andrógenos pela via de sinalização ERK-CREB, que regula a expressão de CYP17A1 e HSD3B2 induzido por forskolina (FOR) nas células NCI-H295R.
Hoseinpour et al., 2019	<i>Ulmus minor bark hydroalcoholic extract ameliorates histological parameters and testosterone level in an experimental model of PCOS rats</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico demonstrou que o uso do extrato hidroalcoólico de <i>Ulmus minor</i> Mill. bark (UMB) não ocasionou diferença significativa entre os grupos no número total de folículos antrais e no volume do ovário. Contudo, houve elevação na quantidade de corpo lúteo e diminuição de folículos primordiais primário e secundário no grupo SOP/50 (50 mg/Kg do extrato de UMB + 6 mg/ Kg de Desidroepiandrosterona (DHEA), além da diminuição nos níveis de testosterona nos grupos SOP/50 e SOP/150 (6 mg/ Kg de DHEA + 150 mg/Kg do extrato de UMB)
Ashkar et al., 2020	<i>Effect of hydroalcoholic extract of Berberis integerrima and resveratrol on ovarian morphology and biochemical parameters in Letrozole-induced polycystic ovary syndrome rat model: An experimental study</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico demonstrou que o uso do extrato hidroalcoólico de <i>Berberis integerrima</i> combinado ou não com o resveratrol reduziu as concentrações de LDL, triglicerídeos (TG), malondialdeído (MDA), e fator de necrose tumoral (TNF- α). Além disso, os grupos IV (150 mg/Kg de metformina); V (20 mg/Kg resveratrol); VI (3 g/Kg de bérberis) e VII (3 g/Kg de bérberis + 20 mg/Kg de resveratrol) reduziram a resistência à insulina e elevaram a superóxido dismutase, capacidade antioxidante total e HDL. Ademais, reduziu a quantidade de folículos císticos, contudo, não houve diferença considerável no nível de glicose sérica entres os grupos.
Mvondo et al., 2020	<i>The leaf aqueous extract of Myrianthus arboreus P. Beauv. (Cecropiaceae) improved letrozole-induced polycystic ovarian syndrome associated conditions and infertility in female Wistar rats</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico demonstrou que o uso do extrato aquoso das folhas de <i>Myrianthus arboreus</i> P. Beauv reduziu o peso, gordura abdominal e os níveis séricos de testosterona e LH. Ademais, houve desenvolvimento dos folículos terciários, de Graaf e corpo lúteo, reduzindo-se assim a quantidade de folículos císticos. Além disso, foi possível observar o aumento do estradiol e redução do estresse oxidativo, restabelecendo-se assim o ciclo estral.
Ogunlakin et al., 2021	<i>Antiproliferative and ameliorative effects of Tetracera potatoria and its constituent</i>	O estudo pré-clínico do extrato das folhas de <i>Tetracera potatoria</i> Afzel. ex G. Don. Demonstrou a inibição na proliferação celular a partir das frações de hexano e diclorometano, a partir do diclorometano foi possível isolar a apigenina. Ademais, o extrato bruto exibiu níveis menores de LH e níveis maiores de estradiol e FSH.

Amirkhanloo <i>et al.</i> , 2022	<i>Comparison of Foeniculum vulgare versus metformin on insulin resistance and anthropometric indices of women with polycystic ovary, an open-label controlled trial study</i>	O estudo clínico randomizado controlado (não cego) da comparação do uso de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Em relação a metformina na SOP não gerou resultados estatisticamente consideráveis na diferença da HOMA-IR, medidas antropométricas (peso, IMC, relação cintura quadril) e na sensibilidade à insulina (QUICKI) em ambos os grupos testados.
Gharanjik <i>et al.</i> , 2022	<i>The Effect of Hydroalcoholic Calendula officinalis Extract on Androgen-Induced Polycystic Ovary Syndrome Model in Female Rat</i>	O estudo etnobotânico pré-clínico do extrato hidroalcoólico de <i>Calendula officinalis</i> L. nas dosagens (200, 500 e 1000 mg/Kg) demonstrou a diminuição do peso corporal, do peso do ovário, glicemia média, concentração de insulina, MDA. Ademais, houve elevação da capacidade antioxidante total (TAC) e do LH no soro (Achados dose-dependentes). Além disso, os níveis da testosterona foram reduzidos e o da progesterona foi elevado. Por fim, não houve diferença significativa na quantidade de folículos primordiais e nas concentrações de FSH ou na relação LH/FSH entre os grupos.

Fonte: Autores (2022).

O quadro 1 reúne as principais informações obtidas através da análise qualitativa dos estudos sobre o uso das plantas medicinais na SOP, o qual pode-se observar a existência de 11 espécies botânicas.

O uso de plantas medicinais vem crescendo consideravelmente na expectativa de reduzir os efeitos colaterais das drogas sintéticas e na tentativa de redução dos danos e custos (Gharanjik *et al.*, 2022). Levando em consideração a busca por medicamentos alternativos para o tratamento da SOP, foi realizado um estudo com 493 mulheres Australianas, mais de 70% relataram uso de medicina complementar com algum tipo de suplemento nutricional e fitoterápicos e cerca de 76,6% das usuárias relataram alguma consulta com um profissional complementar (Arentz *et al.*, 2014).

A partir do exposto acima e das espécies botânicas identificadas neste estudo, foi realizado uma análise para verificar as famílias botânica presentes neste estudo, a fim de verificar se havia uma maior predominância, contudo, a partir das informações retiradas do (Tropicos.org, 2022) na ordem dos estudos analisados, foi visto que as 11 espécies botânicas estavam agrupadas em dez famílias botânicas, o qual apenas a Asteraceae possui mais de um representante (Quadro 2)

Quadro 2 - Famílias e espécies botânicas analisadas neste estudo.

Família botânica	Espécie e autor
Caprifoliaceae	- <i>Nardostachys jatamansi</i> DC
Zygophyllaceae	- <i>Tribulus terrestris</i> L
Asteraceae	- <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz - <i>Calendula officinalis</i> L.
Lauraceae	- <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl
Aizoaceae	- <i>Tetragonia tetragonoides</i> (Pall.) Kuntze
Ulmaceae	- <i>Ulmus minor</i> Mill.
Berberidaceae	- <i>Berberis integerrima</i> Bunge
Urticaceae	- <i>Myrianthus arboreus</i> P. Beauv.
Dilleniaceae	- <i>Tetracera pottatoria</i> Afzel. ex G. Don.
Apiaceae	- <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.

Fonte: Autores (2022).

3.1 *Nardostachys jatamansi* DC. e *Tribulus terrestris* L.

O aumento de corpos lúteos, folículos primários e secundários a partir do uso de *T. terrestris* foi descrito anteriormente (Dehghan, Esfandiari & Bigdeli, 2012) confirmando-se assim os achados do estudo analisado a partir do uso dos extratos de *N. jatamansi* e *T. terrestris* (Sandeep, Bovee & Sreejith, 2015).

Ademais, estas espécies diminuíram os níveis de progesterona, estradiol e testosterona atuando sobre a ação enzimática para aprimorar o crescimento do folículo através da produção dos hormônios esteróides. Além de bloquear a atividade de transcrição do receptor de andrógenos, bloqueando assim, a sua ação (Sandeep, Bovee & Sreejith, 2015).

3.2 *Atractylodes macrocephala* Koidz.

O extrato de diclorometano de *A. macrocephala* possui ação de inibir a aromatase, dentre os seus compostos a atractilenolida, atractilenolida II e atractilenolida III possuem maior potência de inibição desta enzima (Jiang, Shi & Li, 2011). A aromatase é pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450s (CYP19A1), o qual é responsável pela catalização e a conversão de andrógenos em estrógenos (Ghosh *et al.*, 2009).

Além disso, a elevação do FAI, testosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), são indicadores eficientes para detecção de SOP (Escobar-morreale *et al.*, 2001). Supõe-se que essa abundância de androgênios exercem uma função relevante no desenvolvimento folicular na SOP, contudo, o resultado do uso do extrato alcoólico de *A. macrocephala* na SOP demonstram a diminuição da testosterona total e androstenediona, o qual resultou em melhores ciclos estrais nas ratas (Zhou *et al.*, 2016).

Estudos fitoquímicos prévios de *A. macrocephala* Koidz demonstram que em seu extrato há a presença primordial de óleo volátil, polissacarídeos, flavonóides, saponinas e compostos fenólicos (Liang & Guo, 2007; Zhu *et al.*, 2006). O qual, possivelmente os compostos bioativos dos glicosídeos flavonóides podem estar relacionados aos efeitos observados (Zhou *et al.*, 2016).

Por fim, houve redução na expressão do FSHR e elevação de AQP-9, o qual esta última exerce atividade importante no desenvolvimento folicular (Huang *et al.*, 2006). Vale ressaltar, que no líquido folicular de mulheres com a SOP há uma inibição da AQP-9 nas células granulomatosas através da via PI3K devido a presença do hiperandrogenismo (Qu *et al.*, 2010).

3.3 *Cinnamomum verum* J. Presl.

Os compostos bioativos presentes no extrato de *C. verum* possuem efeitos favoráveis sobre os lipídios, glicose e insulina, o qual levam a redução da glicemia de jejum (18-29%), triglicerídeos (23-30%), colesterol total (12 -26%) e LDL (7-27%), demonstrando que o seu uso é conveniente no tratamento do diabetes (Anderson *et al.*, 2004). Além de melhorar os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e HDL (Sharma *et al.*, 2012).

Porém, no estudo analisado, apesar de ocorrer uma redução na resistência a insulina, não houve mudanças consideráveis na glicemia de jejum, isso pode ser em decorrência da seus níveis normais nos pacientes analisados, ademais, a redução da resistência à insulina obtido através do uso de *C. verum* é primordial no tratamento da SOP (Hajimonfarednejad *et al.*, 2018). Visto que a SOP ao decorrer da vida da mulher eleva o risco de causar infertilidade, doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2 (Abbott & Bacha, 2013).

Ademais, dentre os compostos bioativos no extrato de *C. verum* o cinamaldeído é o mais predominante com 92,06% (Hajimonfarednejad *et al.*, 2018). Em estudos prévios, a administração de 20 mg/Kg de cinamaldeído pela via oral elevou a captação de glicose por meio da translocação do transportador de glicose (GLUT4) nos tecidos periféricos, além de aprimorar o conteúdo de glicogênio muscular, hepático e das atividades enzimáticas que são modificadas da piruvato quinase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase e a expressão de mRNA (Anand *et al.*, 2010).

3.4 *Tetragonia tetragonoides* (Pall.) Kuntze.

Estudos pré-clínicos prévios demonstram que o extrato etanólico 70% de *T. tetragonoides* reduz as concentrações séricas das citocinas pró-inflamatória, TNF- α e proteínas quimiotáticas monócitos-1, além de realizar a proteção dos animais com deficiência de estrogênio em relação a distúrbios no metabolismo de energia, lipídios e glicose atuando como um modulador seletivo do receptor de estrogênio (Ryuk *et al.*, 2017).

Além disso, o extrato de *T. tetragonoides* inibiu os efeitos induzido por FOR, pois observou-se redução dos níveis de DHEA e testosterona, visto que houve elevação na viabilidade das células NCI-H295R tratadas em diferentes concentrações de FOR (Pyun *et al.*, 2018). FOR é responsável por elevar os níveis intracelular de AMPc (Li *et al.*, 2011) e andrógenos como a testosterona (Attia, Raine & Carr, 2001). A presença de níveis séricos aumentados de LH e testosterona são associados para o aparecimento de ciclos ovarianos ou estrais desarmônicos, contribuindo assim para a sintomatologia da SOP (Eldar-Geva *et al.*, 2005).

Contudo, mais estudos sobre os mecanismos da diminuição de CYP17A1 e HSD2B2 são necessários para determinar como a via ERK-CREB relaciona-se com essa redução. De modo especial, a síntese de cortisol, progesterona e aldosterona é realizada através da atuação da enzima HSD3B2 (Harvey, 2016; Turcu & Auchus, 2015).

3.5 *Ulmus minor* Mill.

Estudos prévios demonstram que dentre os compostos bioativos presentes no extrato de *U. minor* os principais são o lupeol, β -sitosterol e hidroxicoamarinas, principalmente a escopoletina e isofraxidina (Martin *et al.*, 2004).

Pertencentes à família dos fitoesteróis, os triterpenos são encontrados nas espécies vegetais de forma abundante, o lupeol é um triterpenos que possuem atividades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e de proliferação celular (Agra *et al.*, 2015; Siddique & Saleem, 2011a). Na SOP o lupeol reduziu a hiper fibrose do endométrio e a indução da hiperplasia através de DHEA (Rezaei-Golmisheh *et al.*, 2017). Atuando como inibidor do receptor de andrógenos (Siddique *et al.*, 2011b).

Estudos prévios demonstram a ação antioxidante e anti-inflamatória dos derivados do compostos bioativos β -sitosterol na lesão hepática aguda (Yin *et al.*, 2018). Este bioativo realiza a inibição sobre a 5- α redutase (Vargas, 2022), enzima responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona na glândula adrenal (Pachiappan, Ramalingam & Balasubramanian, 2020).

Escopoletina e isofraxidina são hidroxicoamarinas presentes em menores concentrações na casca de *U. minor* (Martin *et al.*, 2004). Contudo, estudos demonstram que dentre os efeitos ocasionados pela escopoletina estão a ação antioxidante (Shaw *et al.*, 2003), anti-inflamatório (Ding *et al.*, 2008; Leema & Tamizhselvi, 2018), hipoglicêmica e hipolipidêmica (Verma *et al.*, 2013). Em relação a isofraxidina dentre os seus efeitos estão a inibição de citocinas pró-inflamatórias (Liu *et al.*, 2015), inibição da produção de lipídios e inflamação no fígado (Li *et al.*, 2017), antioxidante e antibacteriano propriedades (Khan *et al.*, 2009).

3.6 *Berberis integerrima* Bunge.

Pacientes com SOP possuem mudanças na função da mitocôndria, que ocasiona a ativação de um fator pró-inflamatório de transcrição, o fator nuclear kappa B, sendo este responsável por induzir uma elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), TNF- α e disfunção no endotélio (Victor *et al.*, 2011). Além disso, estudos apontam que *B. integerrima* possui uma elevada quantidade de compostos fenólicos e antioxidantes em seu extrato, auxiliando na proteção contra os danos oxidativos (Sabahi *et al.*, 2018).

Ademais, *B. integerrima* possui em sua constituição a berberina, um alcaloide isoquinolínico, o qual possui ação na

redução do colesterol total, LDL e TG e aumento de HDL, sendo eficiente para ocasionar a melhora do perfil lipídico em pacientes com baixo risco de doenças cardiovasculares (Derosa *et al.*, 2013; Firouzi *et al.*, 2018). Esta espécie vegetal, é capaz de ativar os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR- α), o qual pode diminuir os níveis séricos de TG e elevar o HDL (Hadi *et al.*, 2019).

Além disso, a berberina atua na regulação do metabolismo da glicose por meio da redução da resistência à insulina e na elevação de sua secreção, além de suprimir reduzir a diferenciação dos adipócitos (Firouzi *et al.*, 2018).

3.7 *Myrianthus arboreus* P. Beauv.

Estudos prévios demonstram que a redução do peso e da gordura nos animais através do extrato de *M. arboreus* ocorreu a partir da diminuição da atividade da acetil CoA redutase (ACC) devido a elevação da ação da monofosfato de adenosina (AMPK), a ACC é responsável pela síntese de ácidos graxos, portanto, ao reduzir a sua atividade reduz a síntese e consequentemente eleva a redução do peso (Sun *et al.*, 2016; Zang *et al.*, 2004). Além disso, a hiperinsulinemia também contribui no aumento do peso através, pois a insulina reduz a atividade da AMPK (Valentine *et al.*, 2014).

Ademais, o desenvolvimento folicular ocorreu devido a redução dos níveis de testosterona e LH, além da elevação de estradiol que promoveu o crescimento das células do epitélio do útero, ou seja, pode-se dizer que o extrato de *M. arboreus* diminuiu a ação inibitória sobre a atividade da aromatase (Hewitt *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2006). Por fim, *M. arboreus* demonstrou reduzir o estresse oxidativo, possivelmente através da propensão dos compostos fenólicos realizarem o fornecimento de átomos de hidrogênio para os radicais livres (Kasangana, Haddad & Stevanovic, 2015).

3.8 *Tetracera potatoria* Afzel. ex G. Don.

A apigenina é um flavonóide (Menezes *et al.*, 2016), que estava presente no extrato de *T. potatoria* (Ogunlakin *et al.*, 2021). Em decorrência da presença dos grupamentos funcionais hidroxilas (OH), os compostos fenólicos atuam eliminando os radicais livres, atuando assim como potenciais antioxidantes (Hussain *et al.*, 2016).

Além disso, foi observado uma redução nos níveis de LH (Ogunlakin *et al.*, 2021), visto que a síntese demasiada de LH prejudica a regulação do ciclo estral (Zangeneh *et al.*, 2012), o qual, esses níveis descontrolados de LH será a alteração primordial observada em pacientes com SOP (Kakadia *et al.*, 2019).

3.9 *Foeniculum vulgare* Mill.

O estudo não obteve resultados significativos em relação à melhora da resistência à insulina. Podendo-se considerar como uma das possíveis causas a quantidade amostral apropriada e o destino de tratamento não cego entre os pacientes e pesquisadores que pode ter tornado o resultado passível a fontes de dados. Além disso, no momento há poucos dados de comparação do efeito antidiabético de *F. vulgare* com um medicamento sintético de propriedades equivalentes (Amirkhanloo *et al.*, 2022).

Dentre os estudos realizados, Özbek e colaboradores (2013) verificaram no seu estudo pré-clínico o óleo de *F. vulgare* em comparação com a glibenclamida no tratamento do diabetes, não reduziu consideravelmente o nível sérico de glicose (Özbek *et al.*, 2003).

3.10 *Calendula officinalis* L.

O uso do extrato de *C. officinalis* precaveu a elevação de peso corporal (Gharanjik *et al.*, 2022), visto que estudos prévios demonstram que essa espécie possui ácidos graxos conjugados, os quais são proveitosos no tratamento da obesidade (Samatadze *et al.*, 2019). Ademais, houve redução da síntese de testosterona, ocasionando a perda de peso e redução do peso

ovariano (Gharanjik *et al.*, 2022), possivelmente atuando como os anticoncepcionais orais, através da elevação das proteínas ligadoras de hormônios sexuais, os quais reduzem a testosterona livre e consequentemente a sintomatologia da SOP (Shi *et al.*, 2019).

Além disso, houve elevação das concentrações de LH, progesterona, e a redução de testosterona (Gharanjik *et al.*, 2022), estudos prévios a partir da análise da erdoesteína demonstram, a diminuição do peso dos ovários, quantidade de folículos císticos LDL, testosterona, glicose e insulina, além da elevação de HDL e estradiol (Karateke *et al.*, 2018).

Dentre os seus compostos bioativos estão presentes os compostos fenólicos e carotenóides tornando-se assim uma boa fonte de antioxidantes (Pinto *et al.*, 2019). De modo geral, os flavonóides possuem características hipoglicemiantes, devido à elevação da atividade das enzimas hexoquinase e glucoquinase hepática, além das características parecidas com a insulina que podem reduzir os sintomas de diabetes *mellitus* (Vessal, Hemmati & Vasei, 2003).

Por fim, ocorreu a melhora do ciclo estral de forma dose-dependente, possivelmente atuando através do eixo hipotálamo-hipófise através da regulação da secreção das gonadotrofinas (Gharanjik *et al.*, 2022).

4. Conclusão

Portanto, conclui-se que a partir dos achados desta pesquisa, com exceção de *F. vulgare*, todas as demais plantas medicinais analisadas possuem efeitos antiandrogênicos na SOP. Em relação a *F. vulgare*, mais estudos com uma amostra considerável e preferencialmente duplo-cego devem ser realizados a fim de verificar e confirmar os dados existentes na literatura.

Este estudo reuniu 11 espécies botânicas, porém estas pertenciam a diferentes famílias botânicas, o qual apenas a Asteraceae possuía mais de um representante. Além disso, foi verificado que os principais compostos bioativos presente nestas espécies botânicas que atuaram na SOP foram os alcalóides isoquinolínicos, flavonóides, saponinas, cinamaldeído, triterpenos, β -sitosterol, escopoletina, isofraxidina, através da ação enzimática, dos efeitos hipoglicemiantes e hipolipidêmicos, além da redução de andrógenos, de seus receptores, do estresse oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias.

Contudo, essas espécies vegetais necessitam de melhores avaliações quanto ao seu uso com a finalidade de investigar a posologia adequada bem como os possíveis efeitos toxicológicos, para que assim seja possível ampliar as informações e terapias disponíveis nas terapias complementares.

Referências

- Abbott, D. H., & Bacha, F. (2013). Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertility and sterility*, 100(1), 2-11.
- Agra, L. C., Ferro, J. N., Barbosa, F. T., & Barreto, E. (2015). Triterpenes with healing activity: A systematic review *Journal of Dermatological Treatment*, 26(5), 465-470.
- Amirkhanloo, F., Esmailzadeh, S., Mirabi, P., Abedini, A., Amiri, M., Saghebi, R., & Golsorkhtabaramiri, M. (2022). Comparison of *Foeniculum Vulgare* versus metformin on insulin resistance and anthropometric indices of women with polycystic ovary, an open-label controlled trial study. *Obesity Medicine*, 31, 100401.
- Anand, P., Murali, K. Y., Tandon, V., Murthy, P. S., & Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 186(1), 72-81.
- Anderson, R. A., Broadhurst, C. L., Polansky, M. M., Schmidt, W. F., Khan, A., Flanagan, V. P., Schoene, N. W., & Graves, D. J. (2004). Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(1), 65-70.
- Anjos, E. G., Eduardo, G. N., Figueiredo, K. B. C. L., Brito, S. A., & Lucena, G. T. S. (2021). Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em uma instituição de ensino superior da cidade de Cajazeiras-PB. *Research, Society and Development*, 10(4).
- Arentz, S., Smith, C. A., Abbott, J. A., & Bensoussan, A. (2014). A survey of the use of complementary medicine by a self-selected community group of Australian women with polycystic ovary syndrome. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 472.

- Ashkar, F., Eftekhari, M. H., Tanideh, N., Koohpeyma, F., Mokhtari, M., Irajie, C., & Irajie, A. (2020). Effect of hydroalcoholic extract of *Berberis integerrima* and resveratrol on ovarian morphology and biochemical parameters in Letrozole-induced polycystic ovary syndrome rat model: An experimental study. *International journal of reproductive biomedicine*, 18(8), 637–650.
- Attia, G. R., Rainey, W. E., & Carr, B. R. (2001). Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertility and sterility*, 76(3), 517-524.
- Chen, T., Jia, F., Yu, Y., Zhang, W., Wang, C., Zhu, S., & Liu, X. (2022). Potential Role of Quercetin in Polycystic Ovary Syndrome and Its Complications: A Review. *Molecules*, 27(14), 4476.
- Dehghan, A., Esfandiari, A., & Bigdeli, S. M. (2012). Alternative treatment of ovarian cysts with Tribulus terrestris extract: a rat model. *Reproduction in domestic animals*, 47(1), e12-e15.
- Derosa, G., D'Angelo, A., Bonaventura, A., Bianchi, L., Romano, D., & Maffioli, P. (2013). Effects of berberine on lipid profile in subjects with low cardiovascular risk. *Expert opinion on biological therapy*, 13(4), 475-482.
- Diamanti-Kandarakis, E., Baillargeon, J. P., Iuorno, M. J., Jakubowicz, D. J., & Nestler, J. E. (2003). A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 1927-1932.
- Ding, Z., Dai, Y., Hao, H., Pan, R., Yao, X., & Wang, Z. (2008). Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharmaceutical Biology*, 46(12), 854-860.
- Eldar-Geva, T., Margalioth, E. J., Gal, M., Ben-Chetrit, A., Algur, N., Zylber-Haran, E., Brooks, B., Huerta, M., & Spitz, I. M. (2005). Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Human Reproduction*, 20(7), 1814-1819.
- Ercole, F. F., Melo, L. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. *Rev Min Enferm*, 18(1), 9-12.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
- Escobar-Morreale, H. F., Asunción, M., Calvo, R. M., Sancho, J., & San Millán, J. L. (2001). Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. (2006). Projeto Diretrizes.
- Firouzi, S., Malekahmadi, M., Ghayour-Mobarhan, M., Ferns, G., & Rahimi, H. R. (2018). Barberry in the treatment of obesity and metabolic syndrome: possible mechanisms of action. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 11, 699.
- Gharanjik, F., Shojaeifard, M. B., Karbalaee, N., & Nemati, M. (2022). The Effect of Hydroalcoholic Calendula Officinalis Extract on Androgen-Induced Polycystic Ovary Syndrome Model in Female Rat. *BioMed research international*, 2022, 7402598.
- Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219-223.
- Hadi, A., Arab, A., Ghaedi, E., Rafie, N., Miraghajani, M., & Kafeshani, M. (2019). Barberry (*Berberis vulgaris* L.) is a safe approach for management of lipid parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 117-124.
- Hajimonfarednejad, M., Nimrouzi, M., Heydari, M., Zarshenas, M. M., Raee, M. J., & Jahromi, B. N. (2018). Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 32(2), 276-283.
- Harvey, P. W. (2016). Adrenocortical endocrine disruption. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 155, 199-206.
- Hewitt, S. C., Deroo, B. J., Hansen, K., Collins, J., Grissom, S., Afshari, C. A., & Korach, K. S. (2003). Estrogen receptor-dependent genomic responses in the uterus mirror the biphasic physiological response to estrogen. *Molecular endocrinology*, 17(10), 2070-2083
- Homa, L., Rose, J., Hovmand, P. S., Cherg, S. T., Riolo, R. L., Kraus, A., Biswas, A., Burgess, K., Aungst, H., Stange, K. C., Brown, K., Brooks-Terry, M., Dec, E., Jackson, B., Gilliam, J., Kikano, G. E., Reichsman, A., Schaadt, D., Hilfer, J., Ticknor, C., Williams, C. (2015). A participatory model of the paradox of primary care. *Annals of family medicine*, 13(5), 456–465.
- Hoseinpour, M. J., Ghanbari, A., Azad, N., Zare, A., Abdi, S., Sajadi, E., Abbaszadeh, H. A., Farahani, R. M., & Abdollahifar, M. A. (2019). Ulmus minor bark hydro-alcoholic extract ameliorates histological parameters and testosterone level in an experimental model of PCOS rats. *Endocrine Regulations*, 53(3), 146-153.
- Huang, H. F., He, R. H., Sun, C. C., Zhang, Y., Meng, Q. X., & Ma, Y. Y. (2006). Function of aquaporins in female and male reproductive systems. *Human reproduction update*, 12(6), 785-795.
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Jiang, H., Shi, J., & Li, Y. (2011). Screening for compounds with aromatase inhibiting activities from *Atractylodes macrocephala* Koidz. *Molecules*, 16(4), 3146-3151.
- Kakadia, N., Patel, P., Deshpande, S., & Shah, G. (2019). Effect of Vitex negundo L. seeds in letrozole induced polycystic ovarian syndrome. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9(4), 336-345.
- Karateke, A., Dokuyucu, R., Dogan, H., Ozgur, T., Tas, Z. A., Tutuk, O., Agturk, G., & Tumer, C. (2018). Investigation of therapeutic effects of erdosteine on polycystic ovary syndrome in a rat model. *Medical Principles and Practice*, 27(6), 515-522.

- Kasangana, P. B., Haddad, P. S., & Stevanovic, T. (2015). Study of polyphenol content and antioxidant capacity of *Myrianthus arboreus* (Cecropiaceae) root bark extracts. *Antioxidants*, 4(2), 410-426.
- Khan, S., Riaz, N., Afza, N., Malik, A., Aziz-ur-Rehman, Iqbal, L., & Lateef, M. (2009). Antioxidant constituents from *Cotoneaster racemiflora*. *Journal of Asian natural products research*, 11(1), 44-48.
- Leema, G., & Tamizhselvi, R. (2018). Protective effect of scopoletin against cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice. *Pancreas*, 47(5), 577-585.
- Li, J., Li, X., Li, Z., Zhang, L., Liu, Y., Ding, H., & Yin, S. (2017). Isofraxidin, a coumarin component improves high-fat diet induced hepatic lipid homeostasis disorder and macrophage inflammation in mice. *Food & function*, 8(8), 2886-2896.
- Li, J., Liu, Z., Wang, D., & Cheng, C. H. (2011). Insulin-like growth factor 3 is involved in oocyte maturation in zebrafish. *Biology of reproduction*, 84(3), 476-486.
- Liang, Z. H., & Guo, Z. X. (2007). Structure characteristics of water-soluble polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz. *J. Mol. Sci*, 23, 185-188.
- Liu, L., Mu, Q., Li, W., Xing, W., Zhang, H., Fan, T., Yao, H., & He, L. (2015). Isofraxidin protects mice from LPS challenge by inhibiting pro-inflammatory cytokines and alleviating histopathological changes. *Immunobiology*, 220(3), 406-413.
- Martín, D., García-Vallejo, M. C., Pajares, J. A., López, D., & Díez, J. J. (2004). Elm bark components and their potential influence on bark beetle feeding. *Forest Systems*, 13(1), 227-235.
- Menezes, P. E., Dornelles, L. L., de Oliveira Fogaça, A., Boligon, A. A., Athayde, M. L., & Bertagnolli, S. M. M. (2016). Composição centesimal, compostos bioativos, atividade antioxidante e caracterização fenólica da polpa de goiaba. *Disciplinarum Scientia/ Saúde*, 17(2), 205-217.
- Mvondo, M. A., Mzemdem Tsoplack, F. I., Awounfack, C. F., & Njamen, D. (2020). The leaf aqueous extract of *Myrianthus arboreus* P. Beauv.(Cecropiaceae) improved letrozole-induced polycystic ovarian syndrome associated conditions and infertility in female Wistar rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-13.
- O'Brien, J. E., Peterson, T. J., Tong, M. H., Lee, E. J., Pfaff, L. E., Hewitt, S. C., Korach, K. S., Weiss, J., & Jameson, J. L. (2006). Estrogen-induced proliferation of uterine epithelial cells is independent of estrogen receptor α binding to classical estrogen response elements. *Journal of Biological Chemistry*, 281(36), 26683-26692.
- Ogunlakin, A. D., Sonibare, M. A., Jabeen, A., Shaheen, F., & Shah, S. F. (2021). Antiproliferative and ameliorative effects of *Tetracera potatoria* and its constituent. *Advances in Traditional Medicine*, 21(4), 815-824.
- OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. (2022). Medicinas tradicionais, complementares e integrativas. Brasília (DF).
- Özbek, H., Öztürk, M., Bayram, İ., Uğraş, S., & Çitoğlu, G. S. (2003). Hypoglycemic and Hepatoprotective Effects of *Foeniculum vulgare* Miller Seed Fixed Oil Extract in Mice and Rats. *Eastern journal of medicine*, 8(2), 35-40.
- Pachiappan, S., Ramalingam, K., & Balasubramanian, A. (2020). A review on phytochemistry and their mechanism of action on PCOS. *Int. J. Cur. Res. Rev.*, 12(23), 81.
- Pinto, S. V., Oliveira, A., Silva, C. S., Manso, M. C., & Ferreira da Vinha, A. (2019). Flores edíveis como recurso natural de compostos bioativos e propriedades biológicas. *Egitania Scientia*, 2(25), 23-35.
- Pyun, B. J., Yang, H., Sohn, E., Yu, S. Y., Lee, D., Jung, D. H., ... & Lee, H. W. (2018). *Tetragonia tetragonioides* (Pall.) Kuntze regulates androgen production in a letrozole-induced polycystic ovary syndrome model. *Molecules*, 23(5), 1173.
- Qu, F., Wang, F. F., Lu, X. E., Dong, M. Y., Sheng, J. Z., Lv, P. P., Ding, G. L., Shi, B. W., Zhang, D., & Huang, H. F. (2010). Altered aquaporin expression in women with polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism in follicular fluid inhibits aquaporin-9 in granulosa cells through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Human Reproduction*, 25(6), 1441-1450.
- Rezaei-Golmish, A., Sadrkhanlou, R., Malekinejad, H., & Ahmadi, A. (2017). The ameliorative effects of lupeol and flutamide on dehydroepiandrosterone-induced uterine hyperfibrosis in mice. *Studies in Medical Sciences*, 27(10), 923-934.
- Ryuk, J. A., Ko, B. S., Lee, H. W., Kim, D. S., Kang, S., Lee, Y. H., & Park, S. (2017). *Tetragonia tetragonioides* (Pall.) Kuntze protects estrogen-deficient rats against disturbances of energy and glucose metabolism and decreases proinflammatory cytokines. *Experimental Biology and Medicine*, 242(6), 593-605.
- Sabahi, Z., Farmani, F., Soltani, F., & Moein, M. (2018). DNA protection, antioxidant and xanthine oxidase inhibition activities of polyphenol-enriched fraction of *Berberis integerrima* Bunge fruits. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(4), 411.
- Samatadze, T. E., Zoshchuk, S. A., Haziyaeva, F. M., Yurkevich, O. Y., Svistunova, N. Y., Morozov, A. I., Amosova, A. V., & Muravenko, O. V. (2019). Phenotypic and molecular cytogenetic variability in calendula (*Calendula officinalis* L.) cultivars and mutant lines obtained via chemical mutagenesis. *Scientific reports*, 9(1), 1-11.
- Sandeep, P. M., Bovee, T. F., & Sreejith, K. (2015). Anti-androgenic activity of *Nardostachys jatamansi* DC and *Tribulus terrestris* L. and their beneficial effects on polycystic ovary syndrome-Induced rat models. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(6), 248-254.
- SBPC/ML. (2016). "Precisamos falar sobre a síndrome dos ovários policísticos". Disponível gratuitamente no site <http://www.sbpc.org.br>. SBPC/ML
- Sharma, P., Sharma, S., Agrawal, R. P., Agrawal, V., & Singhal, S. (2012). A randomised double blind placebo control trial of cinnamon supplementation on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. *Australian Journal of Herbal Medicine*, 24(1), 4-9.

- Shaw, C. Y., Chen, C. H., Hsu, C. C., Chen, C. C., & Tsai, Y. C. (2003). Antioxidant properties of scopoletin isolated from *Sinomonium acutum*. *Phytotherapy research*, 17(7), 823-825.
- Shi, Y., Kong, X., Yin, H., Zhang, W., & Wang, W. (2019). Effect of hawthorn leaf flavonoids in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in rats. *Pathobiology*, 86(2-3), 102-110.
- Siddique HR, Mishra SK, Karnes RJ, Saleem M. (2011b). Lupeol, a novel androgen receptor inhibitor: implications in prostate cancer therapy. *Clin Cancer Res* 17, 5379–5391.
- Siddique, H. R., & Saleem, M. (2011a). Beneficial health effects of lupeol triterpene: a review of preclinical studies. *Life sciences*, 88(7-8), 285-293.
- Silva, H., Gomes, T., Macedo, M., Júnior, P., Luz, P., Lopes, P., Júnior, R. & Côrtes, P. (2021) “síndrome dos ovários policísticos: uma breve revisão literária.” *Revista Científica Integrada* , 5(1), 1–2021.
- Sun, L., Ji, C., Jin, L., Bi, Y., Feng, W., Li, P., Shen, S., & Zhu, D. (2016). Effects of Exenatide on metabolic changes, sexual hormones, inflammatory cytokines, adipokines, and weight change in a DHEA-treated rat model. *Reproductive Sciences*, 23(9), 1242-1249
- Tesser, C. D., Sousa, I. M. C. D., & Nascimento, M. C. D. (2018). Práticas integrativas e complementares na atenção primária à saúde brasileira. *Saúde em debate*, 42, 174-188.
- Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 21 Sep 2022 Disponível em <<https://tropicos.org>>
- Turcu, A. F., & Auchus, R. J. (2015). Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 44(2), 275-296.
- Valentine, R. J., Coughlan, K. A., Ruderman, N. B., & Saha, A. K. (2014). Insulin inhibits AMPK activity and phosphorylates AMPK Ser485/491 through Akt in hepatocytes, myotubes and incubated rat skeletal muscle. *Archives of biochemistry and biophysics*, 562, 62-69
- Vargas Laz, N. A. (2022). *Estudio del tratamiento de la alopecia con las especies *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo L.* y *Pygeum africanum** (Bachelor's thesis, Quito: UCE).
- Verma, A., Dewangan, P., Kesharwani, D., & Kela, S. P. (2013). Hypoglycemic and hypolipidemic activity of scopoletin (coumarin derivative) in streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 22(1), 79-83.
- Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 135(3), 357-364.
- Victor, V. M., Rocha, M., Bañuls, C., Alvarez, A., de Pablo, C., Sanchez-Serrano, M., Gomez, M., & Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3115-3122
- Yin, Y., Liu, X., Liu, J., Cai, E., Zhu, H., Li, H., Zhang, L., Li, P., & Zhao, Y. (2018). Beta-sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(9), 1525-1533.
- Zang, M., Zuccollo, A., Hou, X., Nagata, D., Walsh, K., Herscovitz, H., Brecher, P., Ruderman, N. B., & Cohen, R. A. (2004). AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(46), 47898-47905
- Zangeneh, F. Z., Jafarabadi, M., Naghizadeh, M. M., Abedinia, N., & Haghollahi, F. (2012). Psychological distress in women with polycystic ovary syndrome from Imam Khomeini Hospital, Tehran. *Journal of reproduction & infertility*, 13(2), 111.
- Zheng, L. H., Rana, S., Hussain, L., Asif, M., Mehmood, M. H., Imran, I., ... & Abed, S. N. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
- Zhou, J., Qu, F., Barry, J. A., Pan, J. X., Wang, F. F., Fu, Z. Z., Duez, P., & Hardiman, P. J. (2016). An atractylodes macrocephala koidz extract alleviates hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Exp Med*, 9(2), 2758-67.
- Zhu, H. T., Chen, J. Y., Chen, L., Tu, Z., & An, Z. B. (2006). Pharmacognosy studies on *Atractylodes macrocephala* Koidz. *Lishizhen Med. Mater. Med. Res*, 17, 1019-1020.