

JULIANA DE ANDRADE FAUTH

**EFEITO DE EXTRATOS DE ERVAS E COMPOSTOS BIOATIVOS DE PLANTAS
NO TRATAMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

BRASÍLIA, 2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIANA DE ANDRAE FAUTH

**EFEITO DE EXTRATOS DE ERVAS E COMPOSTOS BIOATIVOS DE PLANTAS
NO TRATAMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA
2025

JULIANA DE ANDRADE FAUTH

**EFEITO DE EXTRATOS DE ERVAS E COMPOSTOS BIOATIVOS DE PLANTAS
NO TRATAMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 13 de março de 2025

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Professora Dra. Angélica Amorim Amato
Professora Adjunta da Universidade de Brasília
Doutora em Ciências da Saúde

1º Examinador: Alexandre de Goes Martini
Professor da Universidade de Brasília
Doutor em Ciências da Saúde

2º Examinadora: Mariella Guimarães de Lacerda
Ministério da Saúde
Doutora em Ciências da Saúde

3º Examinadora (suplente): Flora Aparecida Milton
Professora da Universidade de Brasília
Doutora em Ciências da Saúde

AGRADECIMENTOS

Sou grata à dedicação, atenção, carinho e orientação a mim dedicados pela Professora Orientadora Doutora Angélica Amato, que, pacientemente, me acompanhou durante a elaboração deste trabalho, tornando possível sua realização. Quero expressar minha profunda gratidão por ter tido a oportunidade de conviver com você durante esse período. Seu exemplo de honestidade e generosidade, bem como a forma como você inspira respeito e admiração em todos ao seu redor, são qualidades que levarei comigo para sempre.

Agradeço intensamente aos meus amados e companheiros pais por terem me ensinado os verdadeiros valores da vida, enfatizando a importância do bom caráter, da conduta honesta, do amor, compaixão e solidariedade. Sou carinhosamente grata à minha mãe – Arlúcia de Andrade Fauth - por sua confiança absoluta na minha capacidade de concretização deste trabalho. Igualmente, agradeço, com todo o meu amor, ao meu pai - Airton Fauth (*In Memoriam*) – que sempre foi suporte para que eu pudesse realizar os meus sonhos, fazendo-os dele também.

A Matheus, meu companheiro, meu amor, meu amigo mais íntimo, agradeço por ser o meu aliado e construir junto comigo a história da minha vida. Do mesmo modo, agradeço ao meu irmão, meu porto seguro – Matheus Fauth – por estar sempre presente durante esta jornada, em muito me amparando e incentivando nos momentos árduos, bem como compartilhando dos momentos alegres.

Igualmente, agradeço aos meus queridos amigos por me apoiarem e por me questionarem, pela cara lavada e pela alma exposta, pelo ombro e pelas risadas, pela alegria e pela tristeza, por serem, além de amigos, parte de mim.

Enfim, a todos aqueles que me apoiaram durante este intenso percurso de descobertas e de produção. Em especial, aos familiares, pelo incentivo prestado; aos colegas e mestres, por todas as lições e ensinamentos; e, em particular, à CAPES, por ter tornado possível a minha especialização.

O futuro da medicina está nas plantas

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com grande importância clínica. A SOP possui etiologia complexa e multifatorial, não completamente conhecida, e apresentação clínica heterogênea, o que dificulta o diagnóstico e a efetividade do seu tratamento. A síndrome está associada com resistência insulínica (RI) e a combinação da RI com o excesso de andrógenos tem sido associada com maior risco para doenças cardiometabólicas. Diversos tratamentos farmacológicos têm sido propostos para o tratamento da SOP, contudo, com significativos efeitos colaterais e baixa eficácia. Desse modo, a fitoterapia se apresenta como uma valiosa alternativa. **Objetivo:** Conduzimos uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (RCT) para examinar o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Métodos:** Métodos de busca: Pesquisamos Pubmed, Web of Science, Scopus e LILACS até 15 de outubro de 2024. Critérios de seleção: Incluímos RCT abordando o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas em mulheres com SOP. Coleta de dados: Analisamos os dados qualitativa e quantitativamente, este último usando um modelo de efeitos aleatórios, com diferença média padronizada (SMD) e IC de 95% como estatísticas de resumo. **Principais resultados:** Entre os 39 RCT incluídos, curcumina, canela e berberina foram os extratos/compostos herbais mais frequentemente avaliados, com a maioria dos estudos mostrando seu efeito benéfico na RI em mulheres com SOP. A curcumina teve um efeito neutro no HOMA-IR (SMD: -0,07, IC 95%: -0,34, 0,19, $p = 0,59$, I²: 0%, baixa certeza) e QUICKI (SMD 0,08, IC 95% -0,23, 0,38, $p = 0,62$, I²: 0%, baixa certeza), e a canela melhorou marginalmente o HOMA-IR (SMD: -0,39, IC 95% -0,77, 0,00, $p = 0,05$, I²: 41%, baixa certeza). **Conclusões:** Nossas descobertas sugerem que a canela pode melhorar a RI na SOP, embora com baixa certeza de evidência. No entanto, as evidências atuais para outros extratos/compostos herbais não são conclusivas. As deficiências em nossa revisão destacam a necessidade de mais ensaios clínicos para estabelecer a eficácia clínica de extratos herbais e compostos bioativos vegetais para o tratamento de RI em SOP.

Palavras-chave: extratos herbais; compostos bioativos vegetais; resistência à insulina; síndrome dos ovários policísticos.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinopathy most common in women of reproductive age, with great clinical importance. PCOS has a complex and multifactorial etiology, not fully known, and heterogeneous clinical presentation, which makes diagnosis and treatment effectiveness difficult. The syndrome is associated with insulin resistance (IR) and the combination of IR with excess androgens has been associated with an increased risk of cardiometabolic diseases. Several pharmacological treatments have been proposed for the treatment of PCOS, however, with side effects and low efficacy. Thus, phytotherapy is a valuable alternative. **Objective:** We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) to examine the effect of herbal extracts and plant bioactive compounds on insulin resistance (IR) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** Search methods: We searched PubMed, Web of Science, Scopus, and LILACS from inception until October 15, 2024. Selection criteria: We included RCT addressing the effect of herbal extracts and plant bioactive compounds in women with IR. Data collection: We analyzed the data qualitatively and quantitatively, the latter using a random-effects model, with standardized mean difference (SMD) and 95%CI as summary statistics. **Main results:** Among the 39 included RCT, curcumin, cinnamon, and berberin were the most frequently assessed herbal extracts/compounds, with the majority of studies showing their beneficial effect on IR in women with PCOS. Curcumin had a neutral effect on HOMA-IR (SMD: -0.07, 95%CI: -0.34, 0.19, $p = 0.59$, I²: 0%, low certainty) and QUICKI (SMD 0.08, 95%CI -0.23, 0.38, $p = 0.62$, I²: 0%, low certainty), and cinnamon marginally improved HOMA-IR (SMD: -0.39, 95%CI -0.77, 0.00, $p = 0.05$, I²: 41%, low certainty). **Conclusions:** Our findings suggest cinnamon may improve IR in PCOS, albeit with a low certainty of evidence. However, current evidence for other herbal extracts/compounds is not conclusive. The shortcomings in our review highlight the need for further clinical trials to establish the clinical efficacy of herbal extracts and plant bioactive compounds for the treatment of IR in PCOS.

Keywords: herbal extracts; plant bioactive compounds; insulin resistance; polycystic ovary syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do fluxo da busca bibliográfica e processo de seleção de estudos. Adaptado de (Page et al., 2021).

Figura 2. Distribuição dos estudos por continente.

Figura 3. Análise qualitativa dos resultados de ensaios clínicos randomizados abordando o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina. Extratos de ervas e compostos bioativos de plantas abordados em apenas um estudo não foram incluídos na figura.

Figura 4. O efeito da curcumina na resistência à insulina avaliada por (A) HOMA-IR e (B) QUICKI em mulheres com doença do ovário policístico. HOMA-IR: Avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina, QUICKI: Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina, SMD: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança.

Figura 5. O efeito da canela na resistência à insulina avaliada por HOMA-IR em mulheres com SOP. HOMA-IR: Avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina, DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fenótipos da SOP (critério de Rotterdam).

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência pela abordagem de Avaliação, Desenvolvimento e Classificação de Recomendações (GRADE).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE-PCOS, excesso de andrógeno e Sociedade da Síndrome do Ovário Policístico;
IMC, Índice de Massa Corporal;
IC, intervalo de confiança;
CC, citrato de clomifeno;
CPA, acetato de ciproterona;
EE, etinilestradiol;
FBG, glicemia de jejum;
FGIR, taxa de insulina de glicemia de jejum;
FPG, glicemia de jejum;
GRADE, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações;
HOMA-IR, avaliação do modelo homeostático - resistência à insulina;
RI, resistência à insulina;
ISI, índice de sensibilidade à insulina;
FIV/ICSI, fertilização in vitro/injeção intracitoplasmática de espermatozoides;
METS-IR, pontuação metabólica para resistência à insulina;
OGTT, teste oral de tolerância à glicose;
OMS, Organização Mundial de Saúde;
SOP, síndrome do ovário policístico;
SUS, Sistema Único de Saúde;
PRISMA-P, Itens de Relatórios Preferenciais para Protocolos de Revisão Sistemática e Meta-análises;
QUICKI, índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina;
RCT, ensaios clínicos randomizados;
DP, desvio padrão;
SMD, diferença média padronizada;
USG, ultrassonografia;
CC, circunferência da cintura;
RCQ, relação cintura-quadril.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 PREFÁCIO	11
2 INTRODUÇÃO	12
3 MÉTODOS	16
3.1 Protocolo e registro	16
3.2 Critérios de elegibilidade	16
3.3 Estratégia de busca	16
3.4 Avaliação do risco de viés	17
3.5 Avaliação da qualidade da evidência	17
3.6 Síntese dos resultados	17
4 CAPÍTULO 1	18
4.1 Resultados.....	18
<i>4.1.1 Seleção de estudos</i>	<i>18</i>
<i>4.1.2 Características dos estudos incluídos.....</i>	<i>19</i>
<i>4.1.3 Risco de viés dentro dos estudos</i>	<i>33</i>
<i>4.1.4 O efeito da curcumina na resistência à insulina em mulheres com SOP</i>	<i>33</i>
<i>4.1.5 O efeito da canela na resistência à insulina em mulheres com SOP</i>	<i>36</i>
<i>4.1.6 O efeito da berberina na resistência à insulina em mulheres com SOP</i>	<i>36</i>
<i>4.1.7 O efeito de Linun usitatissimum na resistência à insulina em mulheres com SOP</i>	<i>37</i>
<i>4.1.8 O efeito de outros extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina em mulheres com SOP</i>	<i>37</i>
4.2 Discussão	38
4.3 Conclusão	42
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	51

1 PREFÁCIO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das doenças endócrinas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva. Além disso, a SOP está frequentemente associada à resistência à insulina, um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.

Nesse contexto, a busca por tratamentos eficazes e seguros para a SOP e a RI é uma prioridade. Os extratos e compostos bioativos de plantas têm sido estudados por sua potencial eficácia no tratamento dessas condições, oferecendo uma abordagem promissora e inovadora.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito de extratos e compostos bioativos de plantas no tratamento da resistência à insulina em mulheres com SOP.

O item 2, introdução, apresenta o tema do trabalho, incluindo a definição da SOP e da resistência à insulina, bem como a importância da busca por tratamentos eficazes e seguros. Em seguida, no item 3, é apresentada a metodologia utilizada para a revisão sistemática e meta-análise, incluindo os critérios de elegibilidade, estratégia de busca, avaliação do risco de viés, avaliação da qualidade da evidência e a síntese dos resultados.

O Capítulo 1 apresenta os resultados da revisão sistemática e meta-análise, incluindo a descrição dos estudos incluídos, a análise dos dados, a discussão e as conclusões. Por fim, são apresentadas as considerações finais do trabalho.

Espero que esta dissertação seja útil para os profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes interessados na área da saúde da mulher e da fitoterapia.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a endocrinopatia mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência variando de 8 a 13% (Teede et al., 2023). A SOP pode impactar negativamente uma mulher durante toda a sua vida, da adolescência até depois da menopausa (Teede et al., 2023). Atualmente, existem várias lacunas de conhecimento em sua base fisiopatológica, embora seja bem reconhecida como uma condição complexa e heterogênea caracterizada por distúrbios metabólicos, reprodutivos e psicológicos (Stener-Victorin et al., 2024).

Em 1935 a síndrome foi relatada pela primeira vez pelos ginecologistas Irving Freiler Stein e Michael Leventhal para se referir a associação entre amenorreia e a forma policística dos ovários (Stein et al., 1935) e, atualmente, as recomendações da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, reunidas no Consenso de Rotterdam (2004), indicam que o diagnóstico da SOP é definido quando pelo menos dois dos seguintes itens estão presentes: I) oligo-ovulação ou anovulação; II) hiperandrogenismo bioquímico ou clínico; III) ovários policísticos (Bozdag et al., 2016).

Assim, excluídas outras condições clínicas que possam causar irregularidade menstrual ou hiperandrogenismo (como Síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita, hiperprolactinemia e tumores secretores de androgênios), a SOP é caracterizada como uma tríade de disfunção menstrual, hiperandrogenismo e alterações morfológicas ovarianas (Hoeger et al., 2021).

Baseado no critério de Rotterdam, apresentam-se quatro fenótipos possíveis para a SOP (Hoeger et al., 2021):

Tabela 1. Fenótipos da SOP (critério de Rotterdam)

Fenótipo	Oligo-ovulação ou anovulação	Hiperandrogenismo	Ovários policísticos
A	✓	✓	✓
B	✓	✓	
C		✓	✓
D	✓		✓

Além de sintomas como anovulação crônica, distúrbio menstrual e manifestações do excesso de androgênios, a síndrome está associada com resistência insulínica, obesidade e

maior risco para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, sobretudo no fenótipo hiperandrogênico (Dumesic et al., 2015). De acordo com diversos estudos, mulheres com SOP têm quatro vezes mais risco de apresentar sobrepeso ou obesidade e três vezes mais risco de desenvolver intolerância a glicose, por exemplo (Hoeger et al., 2021).

Aproximadamente 60 a 80% das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, independentemente da idade e da composição corporal (Cassar et al., 2016; Dumesic et al., 2015; Stepto et al., 2013), apontando para o papel fundamental da resistência à insulina no desenvolvimento da síndrome. É relatado que na SOP há um defeito pós-ligação na sinalização da insulina, resultando em reduções acentuadas na sensibilidade à insulina, com excessiva fosforilação da serina. Quando a insulina se liga ao seu receptor, a serina é fosforilada no IR- β , o que inibe a ativação da IRS-1 e IRS-2 e a fosforilação da tirosina. Ao acontecer isso, a transdução de sinais que normalmente acontecem no citoplasma das células não é ativada e, conseqüentemente, é prejudica a ação metabólica da insulina. Entretanto a ação mitogênica da mesma não é afetada, o que poderia explicar uma produção exacerbada de androgênios nos ovários, levando ao hiperandrogenismo (Diamanti-Kandarakis et al., 2021). Além disso, a resistência à insulina é um forte contribuinte para o risco de diabetes tipo 2 de início precoce na SOP e atua em conjunto com outros fatores de risco cardiometabólicos para aumentar as chances de morbidade e mortalidade cardiovascular (Berni et al., 2021; Ollila et al., 2023). Em pesquisa recente, Paulukinas et al. (2023), demonstrou que a insulina é capaz de induzir a transcrição do gene AKR1C3 e estabilizar o receptor de andrógenos, induzindo a ácido graxo sintase (FASN), uma enzima central para a lipogênese, o que pode explicar, ao menos em parte, o papel da insulina com fator de risco para as doenças cardiometabólicas na SOP. A RI apresenta mecanismos complexos e é caracterizada por uma diminuição na sensibilidade das células ao hormônio insulina, levando a um aumento na produção de glicose pelo fígado e uma diminuição na absorção de glicose pelas células (DeFronzo et al., 1992). Isso pode levar a uma série de consequências, incluindo hiperglicemia, dislipidemia e aumento do risco de doenças cardiovasculares (Lebovitz et al., 2001).

O gerenciamento de complicações metabólicas e a redução de fatores de risco para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares são um dos principais objetivos no tratamento de mulheres com SOP. As intervenções de modificação do estilo de vida são a base do tratamento para a disfunção metabólica. As descobertas de ensaios clínicos randomizados indicam que hábitos alimentares saudáveis e atividade física melhoram várias medidas de saúde metabólica, incluindo peso, composição corporal, perfil lipídico e resistência à insulina (Teede et al., 2023). As intervenções de exercícios, especificamente, afetam favoravelmente a sensibilidade à

insulina, independentemente de mudanças na composição corporal (Poehlman et al., 2000). Foi demonstrado que, após uma sessão aguda de exercício, mulheres com SOP apresentam aumento na ativação da sinalização de insulina do músculo esquelético com alterações na expressão do gene da insulina e na sinalização metabólica semelhantes às de mulheres saudáveis (Dantas et al., 2017). No entanto, a adesão a longo prazo às mudanças no estilo de vida é um desafio significativo na prática clínica.

Atualmente, não há intervenções farmacológicas aprovadas especificamente para o tratamento de anormalidades metabólicas na SOP. No entanto, alguns medicamentos que têm a resistência à insulina como alvo terapêutico no diabetes tipo 2, controle de peso ou disfunção metabólica geral foram estudados em mulheres com SOP. O sensibilizador de insulina metformina tem sido o medicamento mais amplamente utilizado na SOP e demonstrou melhorar a resistência à insulina e outros parâmetros metabólicos (Melin et al., 2023). Esse medicamento faz parte do grupo das biguanidas - uma classe de fármacos utilizadas como hipoglicemiantes - que atua, principalmente, no fígado inibindo a gliconeogênese hepática. Também inibe a atividade da acetil-CoA carboxilase e suprime a produção de ácidos graxos. A metformina atua no músculo esquelético para inibir produção de lipídios e atua periféricamente no tecido adiposo para estimular o transporte e a captação de glicose (Traub, 2011). Embora seu efeito anti-hiperglicemiante seja bem estabelecido na prática clínica, sua resposta na melhora da RI em mulheres com SOP está associada a diversos efeitos adversos, tais como náusea, dor abdominal e vômitos, que atingem mais de 10% dos casos (Wiweko et al., 2017).

Poucos estudos também relataram benefícios nos resultados metabólicos após o tratamento com os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, liraglutida e semaglutida (Carmina & Longo, 2023; Ge et al., 2022). No entanto, a terapia com os últimos agentes é limitada por seu elevado custo (Luo et al., 2022) e eventos adversos (Ge et al., 2022).

Em face das limitações dos tratamentos convencionais, há um crescente interesse em tratamentos alternativos, como fitoterápicos e compostos bioativos. Esses tratamentos têm sido estudados por sua potencial eficácia em melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o risco de comorbidades associadas à SOP e a resistência à insulina. Vários extratos de ervas e compostos bioativos de plantas são comumente usados por muitas populações como uma prática primária de saúde para tratar muitas condições, incluindo resistência à insulina (Li et al., 2019).

Um exemplo de fitoterápico que tem sido estudado é a berberina, um composto bioativo encontrado em plantas como a *Berberis aristata*. A berberina tem sido usada para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o nível de glicose no sangue em pacientes com diabetes tipo 2. Além disso, a berberina tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, o que

pode ser benéfico para a saúde cardiovascular (Yin et al., 2008). Outro exemplo é o ácido alfa-lipóico, um composto bioativo encontrado em alimentos como o espinafre. O ácido alfa-lipóico tem sido usado para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o nível de glicose no sangue em pacientes com diabetes tipo 2 (Evans et al., 2000).

Muitos desses produtos naturais foram avaliados em mulheres com SOP, com resultados variados. Neste cenário, objetivamos revisar sistematicamente ensaios clínicos randomizados abordando o efeito de medicamentos fitoterápicos na resistência à insulina em mulheres com SOP.

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA-P) (Page et al., 2021) e registrada prospectivamente no PROSPERO (CRD42024587093).

3.2 Critérios de elegibilidade

A sigla PICOS foi usada para criar a questão do estudo, na qual P (população) eram "mulheres com SOP", I (intervenção) eram "extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas", C (comparação) eram "grupo controle recebendo placebo", O (resultados) eram "medidas bioquímicas de resistência à insulina" e S (tipo de estudo) eram "ensaios clínicos randomizados". Portanto, buscamos ensaios clínicos randomizados que avaliassem o efeito de extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas em medidas bioquímicas de resistência à insulina em mulheres com SOP. Excluímos ensaios não randomizados, ensaios não controlados, estudos nos quais o tratamento com extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas não era a intervenção primária, estudos em animais e *in vitro*, e revisões, relatos de casos, séries de casos, capítulos de livros e resumos de conferências.

3.3 Estratégia de busca

PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS foram pesquisados de 29 de setembro de 2023 até 15 de outubro de 2024, sem restrição de idioma ou dados de publicação. A estratégia de busca incluiu descritores relacionados a extratos de ervas, compostos bioativos de plantas e SOP, que foram definidos para cada banco de dados (Apêndice 1). Também conduzimos buscas manuais em listas de referências dos estudos incluídos e artigos de revisão. Um sistema de gerenciamento de referências (Ouzzani et al., 2016) foi usado para coletar as referências e selecionar os estudos.

A seleção dos estudos foi conduzida em duas fases. Primeiro, dois revisores (J.A.F. e B.S.T.B.) examinaram independentemente os títulos e resumos para selecionar estudos elegíveis. Em segundo lugar, os mesmos revisores leram independentemente a versão completa dos estudos selecionados e aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Em cada fase, as divergências entre os dois revisores foram resolvidas por consenso e discussão com um terceiro revisor (A.A.A.).

Um formulário padronizado de coleta de dados foi usado para extrair as seguintes informações de cada estudo incluído: autores, ano de publicação, desenho do estudo,

intervenção, tamanho da amostra, critérios diagnósticos para SOP, resultados e principais conclusões. Os resultados de interesse foram medidas bioquímicas de resistência à insulina, incluindo insulina sérica em jejum, avaliação do modelo homeostático-resistência à insulina (HOMA-IR), índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) ou outros marcadores bioquímicos válidos de resistência à insulina.

3.4 Avaliação do risco de viés

Dois pesquisadores (J.A.F e B.S.T.B.) avaliaram independentemente o risco de viés para cada um dos ensaios incluídos usando a Ferramenta de Avaliação Crítica do Instituto Joanna Briggs para Avaliação do Risco de Viés para Ensaios Clínicos Randomizados (Barker et al., 2023). Qualquer discordância foi resolvida por discussão com o terceiro revisor (A.A.A.) e por consenso. Um alto risco de viés foi considerado quando o estudo atingiu 49% ou menos da pontuação "sim", um risco moderado de viés quando atingiu 50 a 69% da pontuação "sim" e um baixo risco de viés quando atingiu 70% ou mais da pontuação "sim", conforme a ferramenta de avaliação crítica utilizada (Apêndice 2).

3.5 Avaliação da qualidade da evidência

A abordagem de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações (GRADE, do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi usada para avaliar a qualidade geral da evidência para cada medida de resultado (Atkins et al., 2004).

3.6 Síntese dos resultados

Reunimos os seguintes dados de estudos individuais usando meta-análise de efeito aleatório: (i) valor HOMA-IR em mulheres tratadas com extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas *versus* controle, (ii) valor QUICKI em mulheres tratadas com extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas *versus* controle, e (iii) outras medidas bioquímicas válidas de resistência à insulina em mulheres tratadas com extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas *versus* controle. Os dados foram resumidos como diferença média padronizada (SMD) e intervalo de confiança de 95% (95% IC).

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi examinada usando a estatística I². A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. As análises foram conduzidas usando o software Review Manager (RevMan), versão 5.4 (Cochrane Collaboration).

4 CAPÍTULO 1

4.1 Resultados

4.1.1 Seleção de estudos

Um total de 741 registros foram recuperados e, após a remoção de duplicatas e triagem de título e resumo, 65 estudos foram elegíveis para análise de texto completo. Trinta e nove ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise qualitativa, dos quais oito foram incluídos na meta-análise (Figura 1). Os estudos excluídos e os motivos de sua exclusão estão detalhados no Apêndice 3.

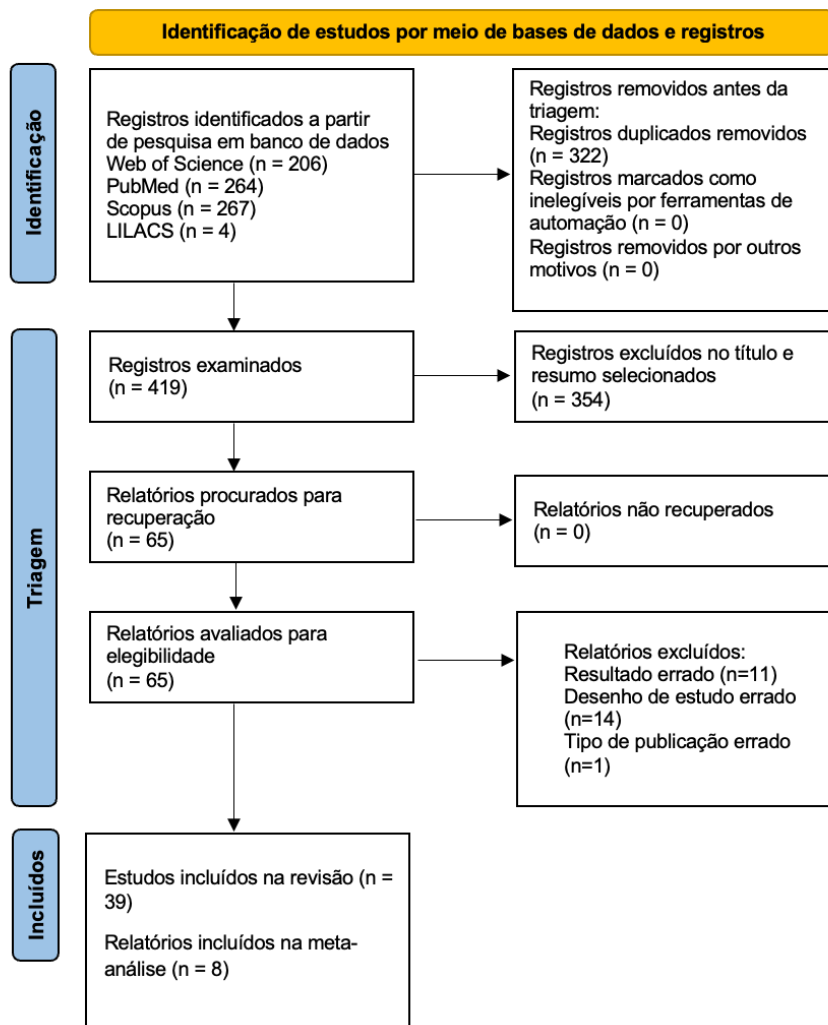


Figura 1. Diagrama do fluxo da busca bibliográfica e processo de seleção de estudos. Adaptado de (Page et al., 2021).

4.1.2 Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram realizados na Ásia (Abbasi et al., 2023; Abedini et al., 2021; Afandak et al., 2023; Ainehchi et al., 2019; Amini et al., 2020; An et al., 2014; Asan et al., 2020; Borzoei et al., 2018; Dastgheib et al., 2022; Di Pierro et al., 2023; Esmacilinezhad et al., 2019; Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023; Haidari et al., 2020; Haj-Husein et al., 2016; Hajimonfarednejad et al., 2018; Hassanzadeh Bashtian et al., 2013; Heshmati et al., 2021; Hidayat et al., 2023; Hooshmandi et al., 2024; Hosseini Marnani et al., 2020; Jamilian et al., 2020; Khorshidi et al., 2018; Liang et al., 2019; Mirmasoumi et al., 2018; Mousavi et al., 2020; Nikrad et al., 2023; Pourteymour Fard Tabrizi et al., 2021; Rahimi et al., 2022; Rezvan et al., 2017; Rouhani et al., 2019; Singh et al., 2023; Sohaei et al., 2019; Sohrevardi e outros al., 2021; Wei et al., 2012; Yu et al., 2013), América (Kort & Lobo, 2014; Mejia-Montilla et al., 2019; Wang et al., 2007) e Austrália (Arentz et al., 2017).

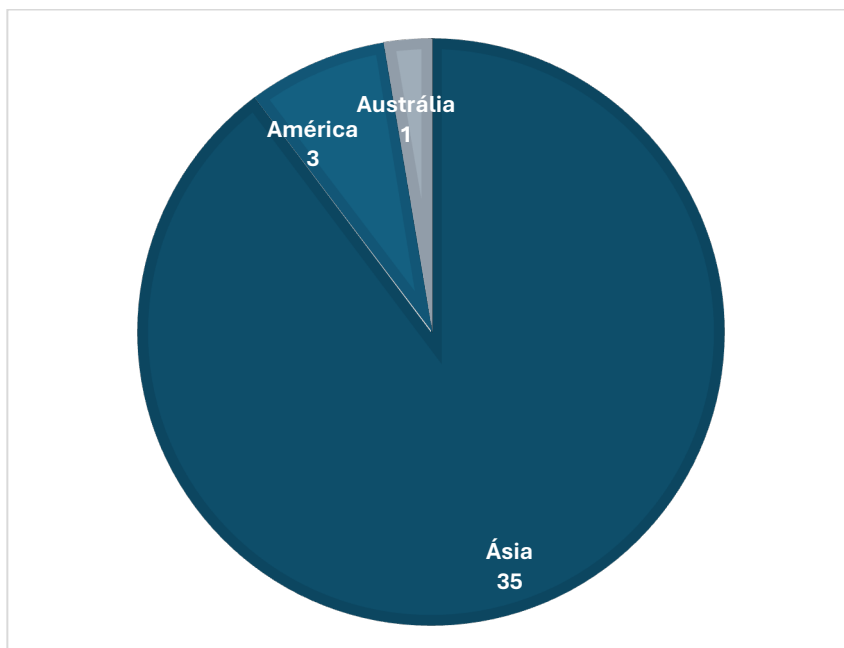


Figura 2. Distribuição dos estudos por continente

Trinta e oito foram publicados em inglês e um em espanhol. Os estudos foram publicados entre 2012 e 2024. O número amostral dos estudos individuais variou de 15 a 208, com um total de 2.863 participantes nos estudos incluídos. Todos, exceto três, definiram a presença de SOP pelos critérios de Rotterdam. Os compostos bioativos vegetais mais frequentemente avaliados foram curcumina (n=6), berberina (n=3) e quercetina (n=2) e os extratos de ervas mais frequentemente investigados foram canela (n=5), *Linum usitatissimum* (linhaça, n=3), *Trigonella foenum-graceum* L (feno-grego, n=3), extrato de espinafre (n=2) e Romã (n=2). A duração da intervenção variou de um a seis meses. A maioria dos estudos definiu

medidas bioquímicas de resistência à insulina como seu desfecho primário, enquanto em oito estudos, essas medidas foram desfechos secundários. As características detalhadas de cada estudo incluído são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos (n = 39).

Autor (ano) País	Tamanho da amostra, idade, IMC	Critério diagnóstico da SOP, critério adicional de inclusão	Intervenção, duração	Resultados	Achados principais
Curcumina (n = 6)					
Sohaei et al (2019) Iran RCT, placebo-controlado, duplo cego	Grupo Intervenção n = 27, idade: 29.4 ± 5.3 a, IMC 29.7 ± 3.7 kg/m ² Grupo Placebo n = 24, idade: 29.6 ± 5.0 a, IMC 31.3 ± 4.6 kg/m ²	Critério de Rotterdam IMC ≥ 25 e ≤ 35 kg/m ²	Curcumina (1000 mg/d) vs Placebo 6 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	A curcumina diminuiu significativamente a insulina sérica e aumentou o QUICKI em comparação com o placebo
Asan et al. (2020) Turkey RCT, placebo-controlado, simples-cego	Grupo Intervenção n = 15, idade: 27.6 ± 3.6 a, IMC 29.8 ± 6.3 kg/m ² Grupo Placebo n = 15, idade: 28.3 ± 5.9 a, IMC 30.9 ± 4.6 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Curcumina (93.34 mg/d) vs Placebo 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	A curcumina diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com o placebo
Heshmati et al. (2020) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 34, idade: 30.97 ± 5.2 a, IMC 28.73 ± 4.92 kg/m ² Grupo Placebo n = 33, idade: 30.75 ± 7.97 a, IMC 27.28 ± 4.82 kg/m ²	Critério de Rotterdam IMC > 25 e < 30 kg/m ²	Curcumina (1500 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	A curcumina não afetou a insulina sérica, QUICKI e HOMA-IR em comparação com o placebo
Jamilian et al (2020) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 26, idade: 27.2 ± 3.4 a, IMC 26.4 ± 3.8 kg/m ² Grupo Placebo n = 24, idade: 28.6 ± 4.7 a, IMC 27.4 ± 3.9 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Curcumina (500 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	A curcumina diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR, e aumentou significativamente o QUICKI em comparação com o placebo
Sohrevardi et al. (2021) Iran RCT	Grupo Intervenção n = 48, idade: 29 ± 2 a, IMC: 27.2 ± 2.2 kg/m ² Grupo Controle	Critério de Rotterdam	Curcumina nanonomicela capsule (80 mg/d) + metformina vs Metformina	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Curcumina + metformina diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com a metformina, e não afetou o

	n = 50, idade: 28.8 ± 2.46 a, IMC 27.01 ± 1.65 kg/m ²		12 semanas		UICKI em comparação com a metformina
Ghanbarzadeh-Ghashti et al (2023) Iran RCT, placebo-controlado, triple-cego	Grupo Intervenção n = 27, idade: 28.44 ± 7.62 a, IMC 27.34 ± 5.42 kg/m ² Grupo Placebo n = 27, idade: 30.85 ± 8.63 a, IMC 26.41 ± 4.21 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Curcumina (500 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	A curcumina não afetou a insulina sérica e HOMA-IR em comparação com o placebo
Canela (n = 5)					
Wang et al. (2007) US RCT, placebo controlado, duplo-cego, piloto	n = 15, idade 31.1 ± 2.0 a, IMC 28.8 ± 1.3 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Canela extrato (999 mg/d) vs Placebo 8 semanas	HOMA-IR QUICKI	Canela diminuiu significativamente o HOMA-IR e aumentou o QUICKI em comparação com o placebo
Kort et al. (2014) US RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 23, idade: 26.95 a, IMC 33.0 ± 5.6 kg/m ² n = 11 completaram o estudo Grupo Placebo n = 22, idade: 27.86 a, IMC 31.4 ± 6.0 kg/m ² n = 6 completaram o estudo	Critério de Rotterdam	Canela (1500 mg/d) vs Placebo 6 meses	HOMA-IR QUICKI	Canela não afetou HOMA-IR e QUICKI em comparação com placebo
Borzoei et al. (2018) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 42, idade: 29.3 ± 6.14 a, IMC 30.7 ± 5.04 kg/m ² Grupo Placebo n = 42, idade: 30.2 ± 6.69 a, IMC 31.6 ± 4.84 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Canela (1500 mg/d) vs Placebo 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Canela significativamente diminuiu insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo
Hajimonfarednejad et al. (2017) Iran	Grupo Intervenção n = 29, idade: 28.62 ± 5.74 a, IMC 27.63 ± 4.3 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Canela em pó(1500 mg/d) vs Placebo	Insulina sérica HOMA-IR	Canela significativamente diminuiu insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo

RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Placebo n = 30, idade: 26.53 ± 6.35 a, IMC 26.09 ± 4.56 kg/m ²		12 semanas		
Dastgheib et al (2022) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo intervenção(Canela) n = 20, idade: 30.2 ± 5.72 a, IMC 28.61 ± 4.65 kg/m ² Grupo intervenção(gingibre) n = 21, idade: 28.45 ± 4.96 a, IMC 26.14 ± 4.99 kg/m ² Grupo intervenção(metformina) n = 20, idade: 29.95 ± 7.07 a, IMC 27.76 ± 4.63 kg/m ² Grupo Placebo n = 22, idade: 30.0 ± 6.37 a, IMC 27.52 ± 5.09 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Canela (1500 mg/d) vs Gingibre(1500 mg/d) vs Metformina (1500 mg/d) vs Placebo 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Canela diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo e teve efeitos semelhantes na insulina sérica e HOMA-IR em comparação com metformina
Berberina (n = 3)					
Wei et al. (2012) China RCT, placebo-controlado	Grupo intervenção(Berberina + EE/CPA) n = 31, idade: 25.74 ± 2.66 a, IMC 25.57 ± 1.6 kg/m ² Grupo intervenção(metformina + EE/CPA) n = 30, idade: 26.03 ± 2.82 a, IMC 24.74 ± 1.85 kg/m ²	Critério de Rotterdam IR (HOMA-IR ≥ 3.8 or FGIR ≤ 4.5)	Berberina (1500 mg/d) + 35 mcg EE / 2 mg CPA vs Metformina (1500 mg/d) + 35 mcg EE / 2 mg CPA vs Placebo + 35 mcg EE / 2 mg CPA 3 meses	Insulina sérica FGIR HOMA-IR	Berberina + EE/CPA diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR e aumentou o FGIR em comparação com placebo + EE/CPA Berberina + EE/CPA teve efeitos semelhantes na insulina sérica, HOMA-IR e FGIR em comparação com metformina + EE/CPA

	Grupo Placebo (placebo + EE/CPA) n = 28, idade: 26.75 ± 2.62 a, IMC 24.91 ± 1.66 kg/m ²				
An et al. (2014) China RCT, placebo-controlado	Grupo intervenção(Berberina) n = 37, idade: 28.2 ± 2.1 a, IMC 24.6 ± 3.1 kg/m ² Grupo intervenção(metformina) n = 38, idade: 28.7 ± 4.2 a, IMC 24.0 ± 3.0 kg/m ² Grupo Placebo n = 34, idade: 28.4 ± 4.0 a, IMC 24.2 ± 3.2 kg/m ²	Critério de Rotterdam IVF/ICSI	Berberina (1500 mg/d) vs Metformin a(1500 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Berberina diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo Berberina teve efeitos semelhantes na insulina sérica e HOMA-IR em comparação com metformina
Di Pierro et al (2023) Pakistan RCT, aberto	Grupo Intervenção n = 51, idade: 24.2 ± 5.0 a, IMC 27.29 ± 0.86 kg/m ² Grupo Controle n = 55, idade: 24.8 ± 6.2 a, IMC 30.14 ± 0.83 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Berberina (1100 mg/d) vs Controle (sem suplemento) 90 d	Insulina sérica HOMA-IR (dados não fornecidos)	Berberina não afetou a insulina sérica e HOMA-IR comparou o controle
<i>Linum usitatissimum</i>, semente de linhaça (n = 3)					
Mirmasoumi et al. (2017) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 30, idade: 28.4 ± 6.4 a, IMC 26.9 ± 5.1 kg/m ² Grupo Controle n= 30, idade 27.0 ± 3.2 a, IMC 26.7 ± 5.3 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Óleo de semente de linhaça (2000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Semente de linhaça diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR, e aumentou QUICKI em comparação com placebo
Mejia-Montilla et al. (2019) Venezuela RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Intervenção grupo n = 97, idade 23.6 ± 3.4 a, IMC 26.4 ± 3.0 kg/m ² Grupo Controle	Critério de Rotterdam	Óleo de semente de linhaça (2000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Semente de linhaça não afetou o HOMA-IR em comparação com placebo

	n= 98, idade 23.3 ± 3.9 a, IMC 26.0 ± 2.7 kg/m ²				
Haidari et al. (2020) Iran RCT, aberto	Grupo intervenção(semente de linhaça + modificações de estilo de vida) n = 21, idade 27.21 ± 5.89 a, IMC 28.38 ± 5.15 kg/m² Grupo Controle (modificações de estilo de vida) n= 20, idade 26.13 ± 6.43 a, IMC 28.94 ± 5.63 kg/m²	Critério de Rotterdam	Semente de linhaça em pó (30 g/d) + modificações de estilo de vida vs modificações de estilo de vida 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Semente de linhaça diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR, e aumentou o QUICKI em comparação com o controle
Romã (n = 2)					
Esmacilinezhad et al. (2019) Iran RCT, placebo-controlado, triple-cego	Grupo Intervenção (suco simbiótico de romã) n = 22, idade 30.04 ± 6.39 a, IMC 25.75 ± 2.45 kg/m² Grupo Intervenção (Suco de Romã) n = 22, idade 29.30 ± 7.46 a, IMC 26.25 ± 2.93 kg/m² Grupo Intervenção (Bebida simbiótica) n =21, idade 29.52 ± 5.82a, IMC 26.29 ± 1.70 kg/m² Grupo Controle (placebo) n = 21, idade 30.6 ± 7.43 a, IMC 26.77 ± 1.7 kg/m²	Critério de Rotterdam	Suco simbiótico de romã) (2 L/d) vs Suco de Romã (2 L/d) vs Bebida simbiótica (2 L/d) vs Placebo 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Suco de Romã não afetou insulina sérica, HOMA-IR e QUICK em comparação com placebo, suco de Romã simbiótico ou bebida simbiótica

Abedini et al. (2021) Iran RCT, placebo- controlado, aberto	Grupo Intervenção n = 21, idade 24.76 ± 1.13 a, IMC 29.65 ± 0.70 kg/m ² Grupo Controle n = 21, idade 25.57 ± 1.09 a, IMC 31.86 ± 1.15 kg/m ²	Critério de Rotterdam IMC > 25 kg/m ²	Suco concentrado de Romã (45 mL/d) vs Controle 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Suco concentrado de Romã não afetou a RI em comparação ao controle
Quercetina (n = 2)					
Rezvan et al (2017) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 42, idade 29.45 ± 4.09 a, IMC 29.32 ± 3.71 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n = 40, idade 30.00 ± 5.44 a, IMC 28.61 ± 4.06 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Quercetina (1000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Quercetina significativamente diminuiu insulina sérica e HOMA- IR em comparação com placebo
Khorshidi et al (2018) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 39, idade 29.5 ± 4.2 a, IMC 29.6 ± 3.7 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n = 39, idade 30 ± 5.5 a, IMC 28.6 ± 4.1 kg/m ²	Critério de Rotterdam IMC > 25 e < 40 kg/m ²	Quercetina (1000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	A quercetina não afetou a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com o placebo
Extrato de espinafre (n = 2)					
Tabrizi et al. (2021) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 21, idade 31.86 ± 2.35 a, IMC 35.13 ± 2.16 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n = 23, idade 32.04 ± 2.83 a, IMC 35.31 ± 2.77 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Extrato de espinafre rico em tilacóides (5000 g/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Extrato de espinafre rico em tilacóides diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo

Nikrad et al (2023) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 21, idade 31.86 ± 2.35 a, IMC 35.13 ± 2.16 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n = 23, idade 32.04 ± 2.83 a, 35.31 ± 2.77 kg/m ²	Critério de Rotterdam Obesidade (IMC ≥ 25 kg/m ²)	Membranas talacoides de Extrato de espinafre (5000 g/d) + dieta hipocalórica vs Placebo + dieta hipocalórica 12 semanas	METS-IR	Membranas talacoides de Extrato de espinafre + dieta hipocalórica diminuíram significativamente a IR em comparação com a dieta hipocalórica
<i>Trigonella foenum-graceum L., feno-grego (n = 2)</i>					
Bashtian et al. (2013) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 23, idade 25 (23-31) a, IMC 28.67 (27-31.23) kg/m ² Grupo Controle n = 22, idade 25 (23.75- 26.25) a, IMC 31.99 (28.37-35.34) kg/m ²	Critério de Rotterdam	Extrato hidroalcóolico de sementes de feno-grego (1000 mg/d) + metformina vs Placebo + metformina 8 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Feno-grego + metformina não afetou a insulina sérica, HOMA-IR ou QUICKI em comparação com metformina
Singh et al. (2023) India RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 113, idade 18-45a, IMC 25.56+4.64 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n =95, idade 18-45a, IMC 25.72+4.94 kg/m ²	Critério de Rotterdam Pré-menopausa, IMC < 42 kg/m ² , adequada função hepática, renal, cardíaca e hematológica	Trigonella foenum-graecum, Furocast® (1000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Feno-grego diminuiu significativamente a insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo
Other (n = 1 each)					
Crocina					
Rahimi et al. (2022) Iran RCT, placebo- controlado, duplo cego	Grupo Intervenção n = 25, idade 29.28 ± 5.76 a, IMC 26.76 ± 5.05 kg/m ² Grupo Controle (placebo) n =25, idade 29.36 ± 6.77 a, IMC 25.05 ± 4.70 kg/m ²	Critério de Rotterdam PCOS fenótipo D (não erogênico)	Crocina tablets (30 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Crocina diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR, e aumentou o QUICKI em comparação com o placebo
<i>Foeniculum Vulgare, erva-doce (n = 1)</i>					

Marnani et al (2020) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo intervenção1 (erva-doce + dieta padrão) n = 11, idade 28.72 ± 7.39 a, IMC 30.81 ± 4.82 kg/m² Grupo intervenção2 (erva-doce + dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos) n = 15, idade 28.06 ± 7.91 a, IMC 31.35 ± 3.10 kg/m² Controle grupo 1 (placebo + dieta padrão) n = 15, idade 29.60 ± 6.12 a, IMC 32.21 ± 4.10 kg/m² Controle grupo 2 (placebo + dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos) n = 15, idade 29.86 ± 6.59 a, IMC 34.48 ± 5.66 kg/m²	Critério de Rotterdam IMC ≥ 25kg/m²	Dieta padrão + erva-doce (60 mg/d) vs Dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos + erva- doce (60 mg/d) vs DP + placebo vs Dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos + placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Erva-doce + dieta padrão e erva- doce + dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos não afetaram a insulina sérica ou o HOMA-IR em comparação com placebo + dieta padrão ou placebo + dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos
Café verde (n = 1)					
Mousavi et al. (2020) Iran RCT, placebo- controlado, duplo- cego	Grupo Intervenção n = 17, idade 27 ± 4.8 a, IMC 25.9 ± 6.8 kg/m² Grupo Controle (placebo) n= 17, idade 28.7 ± 8.7 a, IMC 23.69 ± 3.7 kg/m²	NR	Capsula de café verde (400 mg/d) vs Placebo 6 semanas	Insulina sérica	O café verde não afetou a insulina sérica em comparação com o placebo
<i>Herbal Medicine</i>¹ (<i>Cinnamomum verum</i>, <i>Glacarrhiza glabra</i>, <i>Hapericum perforatum</i>, <i>Paeonia lactiflora</i> e <i>Tribulus terrestris</i>) (n = 1)					
Arentz et al., (2017) Australia	Grupo Intervenção (<i>herbal medicine</i> +	Critério de Rotterdam	<i>Herbal medicine</i> + intervenção em estilo de vida	Insulina sérica QUICKI	<i>Herbal medicine</i> + intervenção em estilo de vida não afetou a insulina

RCT, aberto	intervenção de estilo de vida) n = 60, idade 29.2 ± 5.6 a, IMC 34.1 ± 7.2 kg/m² Grupo Controle (intervenção de estilo de vida) n = 62, idade 28.9 ± 5.6 a, IMC 35.2 ± 6.8 kg/m²		contra Intervenção de estilo de vida 3 meses		sérica ou o QUICKI em comparação com a intervenção em estilo de vida isoladamente, apesar de reduzir a insulina em jejum
<i>Herbal mixture (Mentha spicata, Zingiber officinale, Cinnamomum zealanicum, e Citrus sinensis) (n = 1)</i>					
Ainehchi et al. (2019) Iran RCT, simples-cego	Grupo intervenção(<i>herbal mixture</i>) n = 20, idade 26.2 ± 4.4a, IMC 28.5 ± 3.4 kg/m² Grupo intervenção (<i>herbal mixture</i> + CC) n = 20, idade 25.7 ± 4.2a, IMC 26.9 ± 3.9 kg/m² Grupo Controle (CC) n = 20, idade 25.0 ± 3.8 a, IMC 27.1 ± 4.1 kg/m²	Critério de Rotterdam	<i>Herbal mixture</i> (700 mg/d) vs <i>Herbal mixture</i> (700 mg/d) + CC vs CC 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	<i>Herbal mixture</i> e <i>herbal mixture</i> + CC diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com CC
<i>Cápsula de Heaan Kuntai</i>² (n = 1)					
Liang et al. (2019) China RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 48, idade 24.67 ± 3.92 a, IMC 23.30 ± 2.26 kg/m² Grupo Controle n = 47, idade 24.72 ± 3.18 a, IMC 23.28 ± 1.84 kg/m²	Critério de Rotterdam	Cápsula de <i>Kuntai</i> (12 capsules/d) vs Placebo 6 meses	Insulina sérica HOMA-IR ISI	A cápsula de <i>Kuntai</i> diminuiu significativamente a insulina sérica, HOMA-IR e ISI em comparação com placebo
<i>Extrato de alcaçuz (n = 1)</i>					
Hooshmei et al. (2024) Iran	Intervenção grupo (Extrato de alcaçuz + dieta de baixa caloria)	Critério de Rotterdam IMC 25-35 kg/m²	Extrato de alcaçuz (1.5 g/d) + dieta de baixa caloria vs	Insulina sérica HOMA-IR	Extrato de alcaçuz + dieta hipocalórica diminuiu significativamente a resistência à insulina e HOMA-IR em

RCT, placebo-controlado, duplo-cego	n =33, idade 41.55 ± 9.17 a, IMC 32.29 ± 2.75 kg/m ² Grupo Controle (placebo + dieta de baixa caloria) n =33, idade 39.97 ± 10.29 a, IMC 31.62 ± 2.08 kg/m ²		Placebo + dieta de baixa caloria		comparação com dieta hipocalórica isolada
<i>Lidasterstroemia speciosa</i> + <i>Cinnamomum burmannii</i>, DLBS3233 (n = 1)					
Hidaaat et al. (2023) Indonesi RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo intervenção(DLBS3233 + metformina) n =20, idade 27.40 ± 2.44 a, IMC 30.36 ± 3.88 kg/m ² Grupo intervenção2 (DLBS3233) n =20, idade 28.60 ± 4.63a, IMC 30.88 ± 3.88 kg/m ² Grupo Controle (metformina) n = 20, idade 27.80 ± 2.55a, IMC 30.89 ± 3.25 kg/m ²	SOP avaliada por ultrassonografia dos ovários	DLBS3233 (100 mg/d) + placebo vs DLBS3233 (100 mg/d) + metformina vs Metformina + placebo 6 meses	HOMA-IR	DLBS3233 não afetou HOMA-IR em comparação com placebo
<i>Origanum majorana</i>, Manjerona (n = 1)					
Haj-Husein et al. (2016) Jordan RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n =14, idade 21.1 ± 1.2 a, IMC 26.33 ± 1.14 kg/m ² Grupo Controle n =11, idade 21.5 ± 1.0 a, IMC 26.2 ± 1.35 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Chá de Manjerona (3000 mg/d) vs Placebo 1 mês	Insulina sérica HOMA-IR	O chá de manjerona diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com o placebo
<i>Persian herbal remedy</i>³ (n = 1)					
Rouhani et al. (2019)	Grupo Controle (metformina)	Critério AE-PCOS	Metformina (100 mg/d) vs	Insulina sérica HOMA-IR	<i>Persian herbal medicine</i> diminuiu significativamente a insulina sérica

Iran RCT	n = 19, idade 27.42 ± 6.09 a, IMC 31.23 ± 4.5 kg/m² Grupo intervenção(metformina + <i>herbal medicine</i>) n = 19, idade 26.36 ± 6.99 a, IMC 31.01 ± 4.81 kg/m² Grupo intervenção(metformina + eletroacupuntura) n = 18, idade 29.82 ± 8.23, IMC 32.07 ± 4.86 kg/m² Grupo intervenção(metformina + <i>herbal medicine</i> + eletroacupuntura) n = 20, idade 27.45 ± 5.46 a, IMC 31.71 ± 5.09 kg/m²		Metformina (100 mg/d) + <i>herbal medicine</i> sachê (5000 mg/d) vs Metformina (100 mg/d) + eletroacupuntura vs Metformina (100 mg/d) + <i>herbal medicine</i> sachê (5000 mg/d) + eletroacupuntura 12 semanas	QUICKI	e HOMA-IR, e aumentou significativamente o QUICKI em comparação com a metformina sozinha
Própolis (n = 1)					
Abbasi et al. (2023) Iran placebo-controlado, triple-cego	Grupo Intervenção n = 28, idade 31.07 ± 5.01 a, IMC 28.35 ± 5.97 kg/m² Grupo Controlo n = 29, idade 33.59 ± 9.74 a, IMC 26.16 ± 4.42 kg/m²	Critério de Rotterdam	Tabletes de Própolis (500 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR	Própolis diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR em comparação com placebo
<i>Salvia officinalis</i> (n = 1)					
Amini et al. (2020) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 35, idade 28.07 ± 4.18 a, IMC 25.55 ± 3.69 Grupo Controle	Critério de Rotterdam	Extrato de <i>Salvia officinalis</i> (330 mg/d) vs Placebo 8 semanas	HOMA-IR Insulina sérica QUICKI	<i>Salvia officinalis</i> diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR, e aumentou significativamente o QUICKI em comparação com o placebo

	n = 35, idade 29.23 ± 5.44 a, IMC 24.94 ± 3.35 kg/m ²				
<i>Rhus coriaria</i> L., Sumagre (n = 1)					
Afeak et al. (2023) Iran RCT, placebo-controlado, duplo-cego	Grupo Intervenção n = 39, idade 23.00 (22.00 - 29.00) a, IMC 25.78 (23.69 - 27.30) kg/m ² Grupo Controle n = 36, idade 26.00 (22.00 - 28.00) a, IMC 25.61 (24.23 - 27.58) kg/m ²	Critério de Rotterdam	Sumagre em pó (3000 mg/d) vs Placebo 12 semanas	Insulina sérica HOMA-IR QUICKI	Sumagre diminuiu significativamente a insulina sérica e o HOMA-IR, e aumentou significativamente o QUICKI em comparação com o placebo
Tiankui ⁴ (n = 1)					
Au et al. (2013) China RCT	Grupo Intervenção n = 33, idade 25 ± 6 a, IMC 29.0 ± 3.5 kg/m ² Grupo Controle n = 32, idade 25 ± 5 a, IMC 29.5 ± 3.5 kg/m ²	Critério de Rotterdam	Cápsula Tiankui (12/d) + eletroacupuntura vs Eletroacupuntura 3 meses	Insulina sérica ISI	Cápsula Tiankui + eletroacupuntura diminuiu significativamente a insulina sérica e o ISI em comparação com a eletroacupuntura

AE-PCOS: Excesso de erógeno e Síndrome dos ovários policísticos, IMC: índice de massa corporal, CC: citrato de clomifeno, CPA: acetato de caproterona, EE: estradiol etínico, FBG: glicemia de jejum, FGIR: taxa de insulina de glicemia de jejum, FPG: glicemia de jejum, HOMA-IR: modelo de avaliação de homeostase de resistência à insulina, IR: resistência à insulina, ISI: índice de sensibilidade à insulina [$1/(\text{insulina de jejum} \times \text{FBG})$], FIV/ICSI: fertilização in vitro/injeção intracitoplasmática de espermatozoides, METS-IR: pontuação metabólica para resistência à insulina, NR: não relatado, OGTT: teste de tolerância à glicose oral, RCT: ensaio controlado randomizado, USG: ultrassonografia, WC: circunferência da cintura, RCQ: relação cintura-quadril

1 *Herbal medicine*: Glacarrhiza glabra (raiz) 2250 mg/d, Paeonia lactiflora (raiz) 2.250 mg/d, Cinnamomum verum (casca do caule) 2.250 mg/d, Hapericum perforatum (erva com flores) 2.250 mg/d, Tribulus terrestris (partes aéreas) 40.500 mg/d.

2 Cápsulas Heaan Kuntai: Dihuang (Radix Rehmanniae), Huanglian (Rhizoma Coptidis), Baishao (Radix Paeoniae Alba), Huangqin (Radix Scutellariae Baicalensis), Ejiao (Colla Corii Asini), e Fuling (Poria).³ *Persian herbal remedy*: Foeniculum vulgare, Urtica dioica, Daucus carota, Trifolium pratense e curcuma longa.

⁴ Tiankui: Radix Rehmanniae, Rhizoma Anemarrhenae, Herba Epimedii, Poligonum cuspidatum, Verbenae, Radix Angelicae Sinensis, Semen Persicae, Rhizoma Poligonati, Rhizoma Acori Graminei, Carapax et Plastrum Testudinis e Fructus Psoraleae).

A análise qualitativa indicou que 26 estudos relataram efeitos benéficos de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina, enquanto 13 relataram efeitos neutros (Figura 2). Notavelmente, houve considerável heterogeneidade entre os estudos em relação à dose diária e à duração da intervenção.

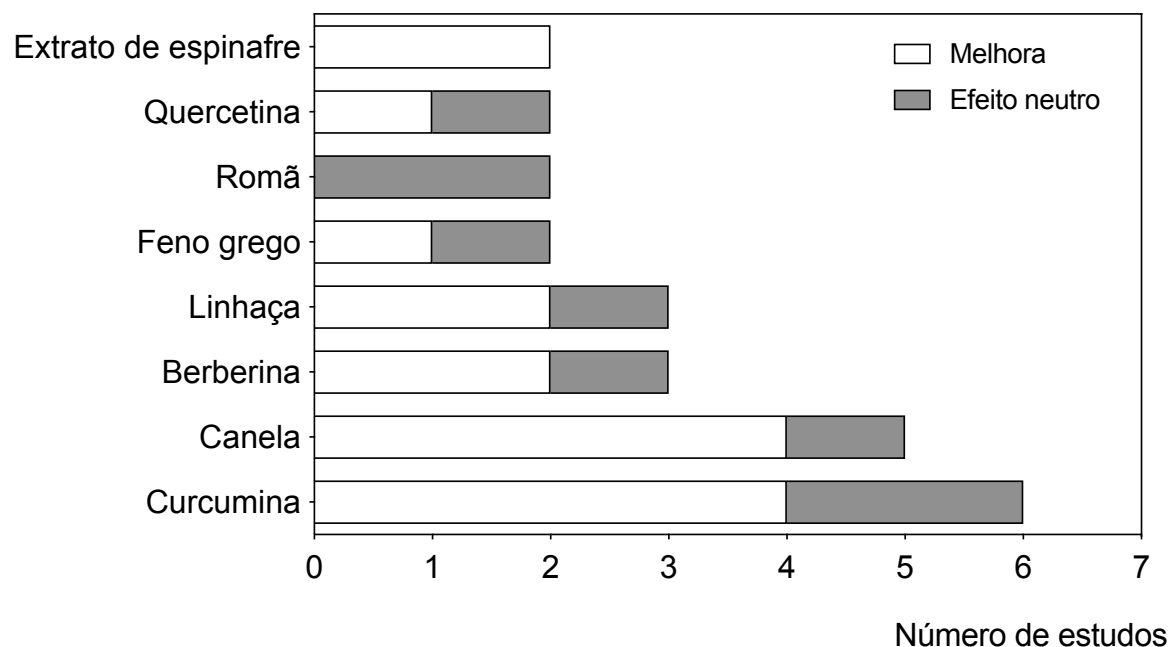


Figura 3. Análise qualitativa dos resultados de ensaios clínicos randomizados abordando o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina. Dados de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas abordados em apenas um estudo não foram incluídos na figura.

4.1.3 Risco de viés dentro dos estudos

O risco de viés foi considerado moderado em 11 estudos e baixo em 28 estudos, conforme mostrado no Apêndice 2.

4.1.4 O efeito da curcumina na resistência à insulina em mulheres com SOP

Seis ensaios (Asan et al., 2020; Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023; Heshmati et al., 2021; Jamilian et al., 2020; Sohaei et al., 2019; Sohrevardi et al., 2021) envolvendo 350 mulheres examinaram o efeito da curcumina na resistência à insulina. Em todos os estudos incluídos, a SOP foi definida com base nos critérios de Rotterdam; as participantes do estudo tinham um IMC médio na faixa de sobrepeso ou obesidade, de acordo com o critério diagnóstico recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e idade média variando de 27,2 a 30,97 anos.

A síntese quantitativa indicou que a curcumina não afetou a resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR (SMD: -0,07, IC de 95%: -0,34 a 0,19, $p = 0,59$, quatro estudos,

Figura 3A) ou QUICKI (SMD 0,08, IC de 95% -0,23 a 0,38, $p = 0,62$, três estudos, Figura 3B) em comparação com o placebo. Um estudo foi excluído da meta-análise porque o tratamento com curcumina foi associado à metformina e comparado à metformina sozinha (Sohrevardi et al., 2021). A certeza da evidência avaliada usando a abordagem GRADE foi considerada baixa para ambos os resultados (Tabela 3).

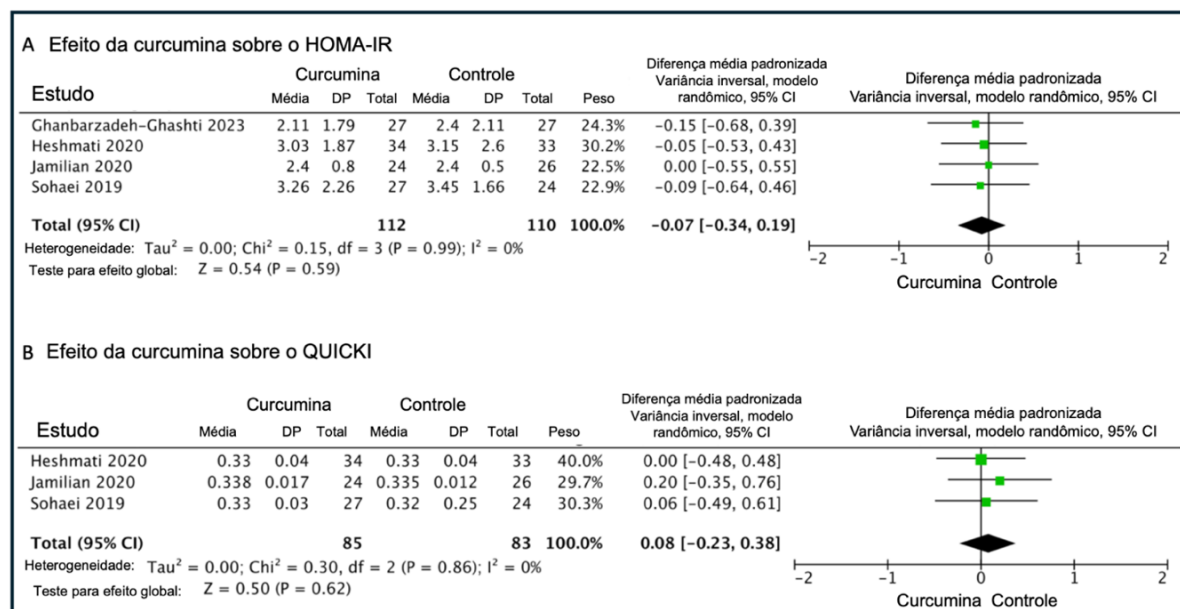


Figura 4. O efeito da curcumina na resistência à insulina avaliada por (A) HOMA-IR e (B) QUICKI em mulheres com doença do ovário policístico. HOMA-IR: Avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina, QUICKI: Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina, SMD: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança.

Tabela 3. Certeza da avaliação de evidências pela abordagem de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE).

Comparação e resultados	Estudos	Risco de viés	Inconsistência	Incerteza	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência
Curcumina vs placebo no HOMA-IR	4 RCT	Não sério	Não sério	Não sério	Sério ¹	Sério ²	Baixa
Curcumina vs placebo no QUICKI	3 RCT	Não sério	Não sério	Não sério	Sério ¹	Sério ²	Baixa
Canela no HOMA-IR	4 RCT	Não sério	Não sério	Não sério	Sério ¹	Sério ²	Baixa

RCT: ensaio clínico controlado randomizado.

¹ Imprecisão considerada grave devido ao baixo tamanho amostral dos estudos individuais.

² Viés de publicação considerado grave devido à impossibilidade de sua avaliação devido ao pequeno número de estudos incluídos em cada comparação.

4.1.5 O efeito da canela na resistência à insulina em mulheres com SOP

Cinco ensaios clínicos randomizados (Borzoei et al., 2018; Dastgheib et al., 2022; Hajimonfarednejad et al., 2018; Kort & Lobo, 2014; Wang et al., 2007) investigaram o efeito da canela na resistência à insulina, totalizando 217 mulheres. Em todos os estudos, a SOP foi definida pelos critérios de Rotterdam, e as participantes tinham um IMC médio na faixa de sobrepeso ou obesidade e idade média variando de 26,53 a 31,1 anos.

Dados agrupados de quatro estudos compreendendo 202 mulheres indicaram que a canela teve um efeito marginalmente significativo na redução dos valores de HOMA-IR (SMD: -0,39, IC 95% -0,77 a 0,00, $p = 0,05$, Figura 4). Um estudo foi excluído da meta-análise porque os dados de erro não foram apresentados (Wang et al., 2007). A certeza da evidência avaliada usando a abordagem GRADE foi considerada baixa (Tabela 3).

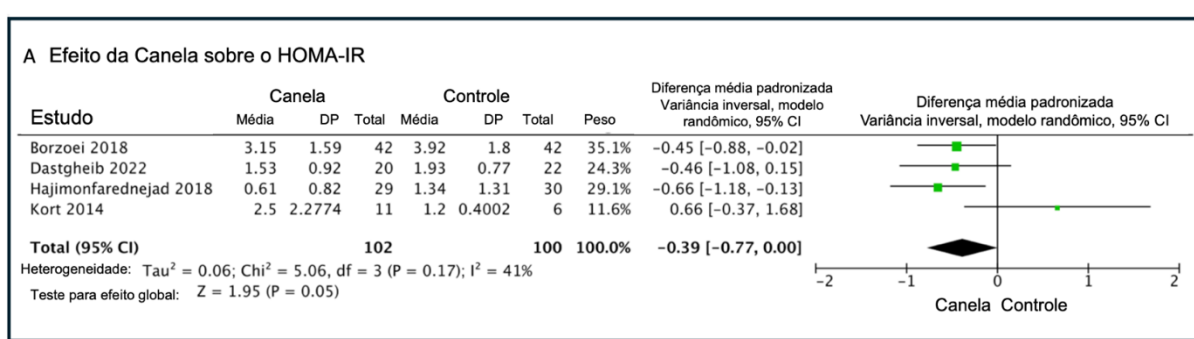


Figura 4. O efeito da curcumina na resistência à insulina avaliada por (A) HOMA-IR e (B) QUICKI em mulheres com doença do ovário policístico. HOMA-IR: Avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina, QUICKI: Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina, SMD: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança.

4.1.6 O efeito da berberina na resistência à insulina em mulheres com SOP

Três estudos envolvendo 236 mulheres com SOP abordaram o efeito da berberina na resistência à insulina em comparação com placebo (An et al., 2014; Di Pierro et al., 2023; Wei et al., 2012). A SOP foi definida pelos critérios de Rotterdam em todos os estudos, as participantes tinham idade média variando de 24,91 a 28,2 anos e estado nutricional médio consistente com peso normal ou sobrepeso.

Devido ao seu design heterogêneo, os dados de estudos que examinaram a berberina não puderam ser reunidos em uma meta-análise. Dois estudos indicaram que o tratamento com berberina por 12 semanas melhorou a sensibilidade à insulina (An et al., 2014; Wei et al., 2012). Em contraste, um estudo mostrou que a berberina não afetou as

medidas de resistência à insulina em comparação com o controle (Di Pierro et al., 2023). Dois estudos compararam adicionalmente o tratamento com berberina e metformina por três meses e relataram que ambos os tratamentos tiveram efeitos semelhantes na redução dos valores de insulina sérica e HOMA-IR (An et al., 2014; Wei et al., 2012).

4.1.7 O efeito de *Linum usitatissimum* na resistência à insulina em mulheres com SOP

Três ensaios clínicos randomizados (Haidari et al., 2020; Mejia-Montilla et al., 2019; Mirmasoumi et al., 2018) examinaram o efeito de *Linum usitatissimum* (semente de linhaça) na resistência à insulina em um total de 296 com SOP, definido pelos critérios de Rotterdam. Dois estudos mostraram que o uso de semente de linhaça por 12 semanas, na forma de óleo ou pó, melhorou as medidas bioquímicas de resistência à insulina em comparação com o grupo de controle. Outro estudo relatou que a administração de óleo de linhaça pela mesma duração não foi associada a alterações nos valores de insulina sérica e HOMA-IR em comparação com placebo (Mejia-Montilla et al., 2019).

4.1.8 O efeito de outros extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina em mulheres com SOP

O efeito da romã, quercetina, extrato de espinafre e *Trigonella foenum-graceum* L. (feno-grego) nas medidas bioquímicas de resistência à insulina em mulheres com SOP foi investigado em dois estudos cada. Ambos os estudos abordando o efeito do tratamento com romã por oito semanas não encontraram impacto nos marcadores de resistência à insulina em comparação com o controle (Abedini et al., 2021; Esmaeilinezhad et al., 2019). A administração de extrato de espinafre por 12 semanas foi relatada como melhorando os marcadores de resistência à insulina em comparação com placebo nos dois estudos incluídos (Nikrad et al., 2023; Pourteymour Fard Tabrizi et al., 2021). A administração de quercetina por 12 semanas demonstrou melhorar a resistência à insulina em comparação com placebo em um estudo (Rezvan et al., 2017), mas não no outro (Khorshidi et al., 2018). A administração isolada de feno-grego por 12 semanas melhorou significativamente a resistência à insulina em comparação com placebo em um estudo (Singh et al., 2023), enquanto a administração de feno-grego combinado com metformina por oito semanas teve um efeito semelhante quando comparado com metformina sozinha (Hassanzadeh Bashtian et al., 2013).

Crocina, *Foeniculum vulgare* (erva-doce), café verde, *Origanum majorana* (manjerona), própolis, *Salvia officinalis*, *Rhus coriaria* L. (Sumac) e alcaçuz foram

avaliados em apenas um estudo cada, bem como diferentes misturas de ervas (Ainehchi et al., 2019; Arentz et al., 2017; Hidayat et al., 2023; Liang et al., 2023; Liang et al., 2017; Hidayat et al., 2023; Liang et al., 2017; al., 2019; Rouhani et al., 2019; Yu et al., 2013), conforme descrito na Tabela 2. Crocina (Rahimi et al., 2022), *Origanum majorana* (manjerona) (Haj-Husein et al., 2016), própolis (Abbasi et al., 2023), *Salvia officinalis* (Amini et al., 2020), *Rhus coriaria* L. (Sumagre) (Afandak et al., 2023) e alcaçuz (Hooshmandi et al., 2024) melhoraram significativamente as medidas bioquímicas de resistência à insulina em mulheres com SOP em comparação com placebo. Quatro misturas de ervas também melhoraram significativamente os marcadores de resistência à insulina em mulheres com SOP em comparação com o controle (Ainehchi et al., 2019; Liang et al., 2019; Rouhani et al., 2019; Yu et al., 2013).

4.2 Discussão

Esta revisão sistemática resumiu dados de 39 ensaios clínicos randomizados que abordam o efeito de 22 diferentes extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas na resistência à insulina em mulheres com SOP, e a maioria dos estudos foi considerada como tendo baixo risco de viés. A síntese quantitativa de dados de quatro estudos indicou que o tratamento com canela melhorou a resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR, com baixa certeza de evidência. Em contraste, a síntese quantitativa de resultados de estudos que abordam a curcumina mostrou que ela não estava associada à melhora do HOMA-IR ou QUICKI em comparação com o controle, com baixa certeza de evidência. A análise qualitativa de extratos de ervas ou compostos bioativos de plantas avaliados em pelo menos dois estudos indicou um efeito benéfico geral na resistência à insulina na SOP. No entanto, seus resultados não puderam ser reunidos devido ao seu design heterogêneo.

A alta prevalência de SOP e o fardo para a saúde que ela representa para as mulheres enfatizam a importância dos esforços para entender sua fisiopatologia e abordar suas complicações. A resistência à insulina é considerada um componente-chave da SOP, contribuindo para o comprometimento da função ovariana e hiperandrogenemia (Morin-Papunen et al., 2000) e aumento do risco metabólico adverso (Stener-Victorin et al., 2024). Abordagens dietéticas com foco em macronutrientes e atividade física são intervenções eficazes (Moran et al., 2011), mas a adesão a longo prazo é baixa. Além disso, existem apenas algumas intervenções farmacológicas disponíveis, que são limitadas por seus potenciais efeitos adversos (Morley et al., 2017).

Neste cenário, existem vários extratos vegetais e compostos bioativos que são amplamente consumidos por muitas populações e considerados benéficos para a saúde humana (Jung et al., 2023; Kochhar, 2008). E, embora os fitoterápicos também sejam amplamente consumidos no Brasil, nenhum dos extratos de ervas e compostos bioativos de plantas relatados nesta revisão consta no Anexo I da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2024).

De fato, muitos deles demonstraram melhorar a resistência à insulina em indivíduos com intolerância à glicose (Chuengsamarn et al., 2012) e diabetes tipo 2 (Kirkham et al., 2009), e podem representar uma abordagem terapêutica segura e eficaz para resistência à insulina na SOP. Para abordar isso, revisamos sistematicamente a literatura sobre ensaios clínicos randomizados envolvendo extratos de plantas e suas substâncias bioativas. Revisões anteriores abordaram medicamentos fitoterápicos na SOP focados em diferentes resultados, como hiperandrogenemia, hirsutismo (Lakshmi et al., 2023; Manouchehri et al., 2023) e fertilidade (Lakshmi et al., 2023; Manouchehri et al., 2023; Zhou et al., 2016).

Os extratos de ervas e compostos bioativos vegetais mais frequentemente estudados foram curcumina, canela e berberina. A síntese quantitativa indicou que a curcumina teve um efeito neutro na resistência à insulina avaliada por HOMA-IR e QUICKI, enquanto a canela foi marginalmente eficaz na melhora da resistência à insulina avaliada por HOMA-IR. Dados de estudos que examinaram a berberina não puderam ser reunidos em uma meta-análise, mas dois de três estudos relataram que ela melhorou significativamente a resistência à insulina. Um número menor de ensaios clínicos randomizados examinou o efeito de *Linum usitatissimum* (linhaça), romã, quercetina, extrato de espinafre e *Trigonella foenum-graceum* L. (feno-grego), e a análise qualitativa indicou que na maioria dos estudos envolvendo linhaça e extrato de espinafre houve melhora da resistência à insulina na SOP. Em contraste, a análise qualitativa de ensaios que abordaram romã, quercetina e feno-grego não foi conclusiva.

Apesar do efeito neutro da curcumina na resistência à insulina em mulheres com SOP, como mostrado por nossa meta-análise, a análise qualitativa indicou que em quatro dos seis estudos incluídos, o tratamento com curcumina melhorou a resistência à insulina. O efeito da curcumina para melhorar a resistência à insulina, conforme relatado por estudos anteriores envolvendo indivíduos com tolerância anormal à glicose (Chuengsamarn et al., 2012; Kirkham et al., 2009), possivelmente envolve vários mecanismos subjacentes, conforme sugerido por dados de estudos pré-clínicos. Em ratos

Wistar alimentados com uma dieta rica em gordura (Maithilikarpagaselvi, Sridhar, Swaminathan e Sripradha, 2016) ou rica em frutose (Maithilikarpagaselvi, Sridhar, Swaminathan e Zachariah, 2016), a administração de curcumina diminuiu a resistência à insulina. No último estudo, a curcumina melhorou a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, acompanhada pela regulação negativa da expressão da cinase extracelular 1/2 e p38 (Maithilikarpagaselvi, Sridhar, Swaminathan e Sripradha, 2016). Além disso, há evidências de que a curcumina pode atuar em várias células, como adipócitos, miócitos esqueléticos e macrófagos, para regular negativamente a resposta inflamatória (Shehzad et al., 2011). Essas ações podem envolver a ativação da sinalização do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo e a supressão da sinalização Notch-1 (Zhao et al., 2018). Curiosamente, a ação de sensibilização à insulina da curcumina também foi relatada em modelos de roedores com SOP. Abuelezz et al. (2020) mostraram que em ratos com SOP induzida por letrozol, a administração de curcumina melhorou a sensibilidade à insulina, um efeito que foi acompanhado pela resposta inflamatória suprimida (Abuelezz et al., 2020).

A base mecanicista das propriedades de sensibilização à insulina da canela também foi abordada em estudos pré-clínicos. Foi demonstrado que o extrato de canela aumenta a sinalização da insulina em camundongos alimentados com dieta rica em frutose, avaliados pelo clamp euglicêmico, e aumentou a concentração do receptor de insulina estimulado pela insulina e a fosforilação da tirosina IRS-1 (Qin et al., 2004). No mesmo modelo, foi demonstrado que a melhora da resistência à insulina pela canela também foi acompanhada pelo aumento dos níveis de adiponectina (Qin et al., 2010). Além disso, a administração de canela diminuiu a hiperinsulinemia em um modelo de camundongo de SOP induzido por deidroepiandrosterona (Dou et al., 2018). A canela também demonstrou aumentar a sensibilidade à insulina em estudos baseados em células envolvendo adipócitos 3T3-L1 (Cao et al., 2007; Nishikai-Shen et al., 2022; Shen et al., 2014) e miócitos C2C12 (Shen et al., 2014), que são consistentes com suas ações para diminuir a resistência à insulina in vivo.

Apesar da análise qualitativa na revisão sistemática atual indicar um efeito benéfico de muitos extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina na SOP e o efeito biologicamente plausível da curcumina, canela e outros extratos e compostos derivados de plantas na melhora da resistência à insulina, é importante ressaltar que a síntese quantitativa de dados de ensaios clínicos randomizados examinando curcumina e canela indicou um efeito neutro da curcumina e um efeito

marginal da canela na diminuição da resistência à insulina. Além disso, a certeza da evidência foi considerada baixa devido ao pequeno tamanho da amostra de estudos individuais e possível viés de publicação, e os dados de muitos estudos não puderam ser reunidos na meta-análise devido à heterogeneidade em seu desenho metodológico, como a medida da resistência à insulina, o método de preparação do extrato herbal, a duração da intervenção e as intervenções no grupo controle, seja representado por placebo ou outro tratamento para SOP. Esses aspectos apontam para a necessidade de estudos futuros para avaliar mais participantes de forma padronizada para fornecer conclusões definitivas.

Outra limitação desta revisão sistemática e meta-análise é que os achados podem ser restritos a mulheres com SOP e sobrepeso ou obesidade, dado que o IMC médio das participantes estava acima de 25 kg/m² em todos os estudos incluídos. Estudos individuais não relataram os resultados de acordo com o estado nutricional, então não pudemos conduzir análises de subgrupos para examinar o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas de acordo com o peso corporal. Embora o excesso de peso corporal seja comum em mulheres com SOP e exacerbe a resistência à insulina, é bem reconhecido que a resistência à insulina na SOP é independente do peso corporal (Dumesic et al., 2019). Portanto, estudos futuros devem abordar se os efeitos de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas são semelhantes em mulheres com peso corporal normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade. Além disso, a duração do tratamento com extratos de ervas e compostos bioativos de plantas variou de um a seis meses nos estudos incluídos, e estudos futuros devem examinar o efeito de intervenções de longo prazo, uma vez que a SOP é uma condição crônica, ou mesmo se o efeito de extratos derivados de plantas e compostos bioativos persiste após a retirada do tratamento. Por fim, os efeitos adversos do tratamento também devem ser investigados em detalhes, dada a possibilidade de tratamento de longo prazo.

Os pontos fortes desta revisão sistemática incluem a ampla busca bibliográfica por diversos extratos de plantas e compostos bioativos de plantas que foram abordados no tratamento da resistência à insulina em mulheres com SOP. No entanto, as várias limitações mencionadas acima e a baixa certeza das evidências para o efeito da curcumina e da canela impedem o fornecimento de recomendações clínicas sobre o uso de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas para tratar a resistência à insulina na SOP. Não obstante, as limitações levantam várias questões importantes que devem ser abordadas

em estudos futuros que explorem o potencial terapêutico de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na SOP.

4.3 Conclusão

Esta revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliou o efeito de extratos e compostos bioativos de plantas no tratamento da resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. A análise qualitativa indicou que 26 estudos (cúrcuma n=4, canela n=4, berberina n=2, semente de linhaça n=2, extrato de espinafre n=2, fenogrego n=1, quercetina n=1, crocina n=1, manjerona n=1, própolis n=1, *salvia officinalis* n=1, sumagre n=1, alcaçuz n=1, misturas de ervas n=4) relataram efeitos benéficos de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina, enquanto 13 relataram efeitos neutros (cúrcuma n=2, canela n=1, berberina n=1, semente de linhaça n=1, romã n=2, fenogrego n=1, erva-doce n=1, café verde n=1, quercetina n=1, DLBS3233 n=1, mistura de ervas n=1). A síntese quantitativa foi limitada à curcumina e à canela, indicando um efeito neutro da curcumina e um efeito marginalmente benéfico da canela na resistência à insulina.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise qualitativa de estudos abordando o efeito de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas na resistência à insulina em mulheres com SOP indica um efeito benéfico geral. A síntese quantitativa foi limitada à curcumina e à canela, indicando um efeito neutro da curcumina e um efeito marginalmente benéfico da canela na resistência à insulina. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, dada a baixa certeza das evidências. Apesar de não fornecer recomendações definitivas a favor ou contra o uso de extratos de ervas e compostos bioativos de plantas para tratar a resistência à insulina em mulheres com SOP, os resultados desta revisão sistemática e meta-análise levantam vários pontos que devem ser abordados em estudos futuros para melhorar a qualidade das evidências para permitir a tradução dos resultados de ensaios clínicos em recomendações clínicas.

REFERÊNCIAS

- Abbasi, E., Bagherniya, M., Soleimani, D., Ghasemi-Tehrani, H., Abbaspour, M., Clark, C. C. T., & Askari, G. (2023). The effects of propolis supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, testosterone hormone, and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*, 37(11), 5366-5377. doi:10.1002/ptr.7977
- Abedini, M., Ghasemi-Tehrani, H., Tarrahi, M. J., & Amani, R. (2021). The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytother Res*, 35(1), 442-451. doi:10.1002/ptr.6820
- Abuelezz, N. Z., Shabana, M. E., Abdel-Mageed, H. M., Rashed, L., & Morcos, G. N. B. (2020). Nanocurcumin alleviates insulin resistance and pancreatic deficits in polycystic ovary syndrome rats: Insights on PI3K/Akt/mTOR and TNF- α modulations. *Life Sci*, 256, 118003. doi:10.1016/j.lfs.2020.118003
- Afandak, F., Aryaeian, N., Kashanian, M., Janani, L., Namizadeh, T., Karimi, M. Y., & Morvaridi, M. (2023). Effect of sumac powder on clinical symptoms, hyperandrogenism, inflammation, blood glucose, lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Phytother Res*, 37(6), 2315-2325. doi:10.1002/ptr.7744
- Ainehchi, N., Khaki, A., Farshbaf-Khalili, A., Hammadeh, M., & Ouladsahebmadarek, E. (2019). The Effectiveness of Herbal Mixture Supplements with and without Clomiphene Citrate in Comparison to Clomiphene Citrate on Serum Antioxidants and Glycemic Biomarkers in Women with Polycystic Ovary Syndrome Willing to be Pregnant: A Randomized Clinical Trial. *Biomolecules*, 9(6). doi:10.3390/biom9060215
- Amini, L., Mojab, F., Jahanfar, S., Sepidarkish, M., Raoofi, Z., & Maleki-Hajiagha, A. (2020). Efficacy of *Salvia officinalis* extract on the prevention of insulin resistance in euglycemic patients with polycystic ovary syndrome: A double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*, 48, 102245. doi:10.1016/j.ctim.2019.102245
- An, Y., Sun, Z., Zhang, Y., Liu, B., Guan, Y., & Lu, M. (2014). The use of berberine for women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(3), 425-431. doi:10.1111/cen.12294
- Arentz, S., Smith, C. A., Abbott, J., Fahey, P., Cheema, B. S., & Bensoussan, A. (2017). Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytother Res*, 31(9), 1330-1340. doi:10.1002/ptr.5858
- Asan, S. A., Bas, M., Eren, B., & Karaca, E. (2020). The effects of curcumin supplementation added to diet on anthropometric and biochemical status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Progress in nutrition*, 22(4). doi:10.23751/pn.v22i4.10460
- Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., . . . Zaza, S. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 328(7454), 1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
- Barker, T. H., Stone, J. C., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Leonardi-Bee, J., . . . Munn, Z. (2023). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of

- risk of bias for randomized controlled trials. *JBIM Evid Synth*, 21(3), 494-506. doi:10.11124/jbies-22-00430
- Berni, T. R., Morgan, C. L., & Rees, D. A. (2021). Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(9), e3369-e3380. doi:10.1210/clinem/dgab392
- Borzoei, A., Rafrat, M., & Asghari-Jafarabadi, M. (2018). Cinnamon improves metabolic factors without detectable effects on adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr*, 27(3), 556-563. doi:10.6133/apjcn.062017.13
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 Dec;31(12):2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27664216
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2024 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.
- Cao, H., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2007). Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraproline, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*, 459(2), 214-222. doi:10.1016/j.abb.2006.12.034
- Carmina, E., & Longo, R. A. (2023). Semaglutide Treatment of Excessive Body Weight in Obese PCOS Patients Unresponsive to Lifestyle Programs. *J Clin Med*, 12(18). doi:10.3390/jcm12185921
- Cassar, S., Misso, M. L., Hopkins, W. G., Shaw, C. S., Teede, H. J., & Stepto, N. K. (2016). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*, 31(11), 2619-2631. doi:10.1093/humrep/dew243
- Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., Luechapudiporn, R., Phisalaphong, C., & Jirawatnotai, S. (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(11), 2121-2127. doi:10.2337/dc12-0116
- Dantas WS, Murai IH, Perandini LA, Azevedo H, Moreira-Filho CA, Camara NO, Roschel H, Gualano B. Acute exercise elicits differential expression of insulin resistance genes in the skeletal muscle of patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 May;86(5):688-697. doi: 10.1111/cen.13307
- Dastgheib, M., Barati-Boldaji, R., Bahrampour, N., Taheri, R., Borghei, M., Amooee, S., . . . Mazloomi, S. M. (2022). A comparison of the effects of cinnamon, ginger, and metformin consumption on metabolic health, anthropometric indices, and sexual hormone levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Front Nutr*, 9, 1071515. doi:10.3389/fnut.2022.1071515
- DeFronzo RA, et al. (1992). Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 15(12), 1739-1748.

- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034.
- Di Pierro, F., Sultana, R., Eusaph, A. Z., Abrar, S., Bugti, M., Afridi, F., . . . Khan, A. (2023). 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. *Front Pharmacol*, 14, 1269605. doi:10.3389/fphar.2023.1269605
- ANJOS, E. G. dos .; EDUARDO, G. N.; FIGUEIREDO, K. B. C. L.; BRITO, S. A. .; LUCENA, G. T. S. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em uma instituição de ensino superior da cidade de Cajazeiras – PB. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 4, p. e58310414412, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.14412.
- Dou, L., Zheng, Y., Li, L., Gui, X., Chen, Y., Yu, M., & Guo, Y. (2018). The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol*, 16(1), 99. doi:10.1186/s12958-018-0418-y
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, 36(5), 487-525. doi:10.1210/er.2015-1018
- Dumesic, D. A., Phan, J. D., Leung, K. L., Grogan, T. R., Ding, X., Li, X., . . . Chazenbalk, G. D. (2019). Adipose Insulin Resistance in Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(6), 2171-2183. doi:10.1210/jc.2018-02086
- Esmaeilinezhad, Z., Babajafari, S., Sohrabi, Z., Eskandari, M. H., Amooee, S., & Barati-Boldaji, R. (2019). Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: A randomized, triple blind, controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 29(2), 201-208. doi:10.1016/j.numecd.2018.07.002
- Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2000 Autumn;2(3):401-13. doi: 10.1089/15209150050194279
- Ge, J. J., Wang, D. J., Song, W., Shen, S. M., & Ge, W. H. (2022). The effectiveness and safety of liraglutide in treating overweight/obese patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 45(2), 261-273. doi:10.1007/s40618-021-01666-6
- Ghanbarzadeh-Ghashti, N., Ghanbari-Homaie, S., Shaseb, E., Abbasalizadeh, S., & Mirghafourvand, M. (2023). The effect of Curcumin on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 40. doi:10.1186/s12902-023-01295-5
- Haidari, F., Banaei-Jahromi, N., Zakerkish, M., & Ahmadi, K. (2020). The effects of flaxseed supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized open-labeled controlled clinical trial. *Nutr J*, 19(1), 8. doi:10.1186/s12937-020-0524-5
- Haj-Husein, I., Tukan, S., & Alkazaleh, F. (2016). The effect of marjoram (*Origanum majorana*) tea on the hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled pilot study. *J Hum Nutr Diet*, 29(1), 105-111. doi:10.1111/jhn.12290

- Hajimonfarednejad, M., Nimrouzi, M., Heydari, M., Zarshenas, M. M., Raei, M. J., & Jahromi, B. N. (2018). Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytother Res*, 32(2), 276-283. doi:10.1002/ptr.5970
- Hassanzadeh Bashtian, M., Emami, S. A., Mousavifar, N., Esmaily, H. A., Mahmoudi, M., & Mohammad Poor, A. H. (2013). Evaluation of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L.), Effects Seeds Extract on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iran J Pharm Res*, 12(2), 475-481.
- Heshmati, J., Moini, A., Sepidarkish, M., Morvaridzadeh, M., Salehi, M., Palmowski, A., . . . Shidfar, F. (2021). Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 80, 153395. doi:10.1016/j.phymed.2020.153395
- Hidayat, S. T., Mulyantoro, I., Damas, S., & Tjandrawinata, R. R. (2023). The Effect and Safety Assessment of Metformin and DLBS3233 (A Bioactive Fraction of *Lagerstroemia speciosa* and *Cinnamomum burmannii*) on Improving Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health*, 15, 971-985. doi:10.2147/ijwh.S409685
- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839. PMID: 33211867.
- Hooshmandi, H., Ghadiri-Anari, A., Ranjbar, A. M., Fallahzadeh, H., Hosseinzadeh, M., & Nadjarzadeh, A. (2024). Effects of licorice extract in combination with a low-calorie diet on obesity indices, glycemic indices, and lipid profiles in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ovarian Res*, 17(1), 157. doi:10.1186/s13048-024-01446-9
- Hosseini Marnani, E., Ghadiri-Anari, A., Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., abdollahi, N., Namayandeh, S. M., . . . Nadjarzadeh, A. (2020). Effect of fennel supplementation along with high-protein, low-carbohydrate weight-loss diet on insulin resistance and percentage of fat and muscle mass in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Functional Foods*, 67, 103848. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103848>
- Jamilian, M., Foroozanfard, F., Kavossian, E., Aghadavod, E., Shafabakhsh, R., Hoseini, A., & Asemi, Z. (2020). Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*, 36, 128-133. doi:10.1016/j.clnesp.2020.01.005
- Jung, W., Choi, H., Kim, J., Kim, J., Kim, W., Nurkolis, F., & Kim, B. (2023). Effects of natural products on polycystic ovary syndrome: From traditional medicine to modern drug discovery. *Heliyon*, 9(10). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e20889
- Khorshidi, M., Moini, A., Alipoor, E., Rezvan, N., Gorgani-Firuzjaee, S., Yaseri, M., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2018). The effects of quercetin supplementation on metabolic and hormonal parameters as well as plasma concentration and gene expression of resistin in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *Phytother Res*, 32(11), 2282-2289. doi:10.1002/ptr.6166
- Kirkham, S., Akilen, R., Sharma, S., & Tsiami, A. (2009). The potential of cinnamon to reduce blood glucose levels in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11(12), 1100-1113. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01094.x>

- Kochhar, K. P. (2008). Dietary spices in health and diseases (II). *Indian J Physiol Pharmacol*, 52(4), 327-354.
- Kort, D. H., & Lobo, R. A. (2014). Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 211(5), 487.e481-486. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.009
- Lakshmi, J. N., Babu, A. N., Kiran, S. S. M., Nori, L. P., Hassan, N., Ashames, A., . . . Shaik, A. B. (2023). Herbs as a Source for the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *BioTech (Basel)*, 12(1). doi:10.3390/biotech12010004
- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48. doi: 10.1055/s-2001-18576. PMID: 11460565.
- Li, J., Bai, L., Wei, F., Zhao, J., Wang, D., Xiao, Y., . . . Wei, J. (2019). Therapeutic Mechanisms of Herbal Medicines Against Insulin Resistance: A Review. *Front Pharmacol*, 10, 661. doi:10.3389/fphar.2019.00661
- Liang, R., Liu, Z., Li, P., Fan, P., Xu, L., Sun, X., . . . Zhang, M. (2019). Kuntai capsules improve glucolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 98(39), e16788. doi:10.1097/md.00000000000016788
- Luo, J., Feldman, R., Rothenberger, S., Korytkowski, M., Fischer, M. A., & Gellad, W. F. (2022). Incidence and Predictors of Primary Nonadherence to Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide 1 Agonists in a Large Integrated Healthcare System. *J Gen Intern Med*, 37(14), 3562-3569. doi:10.1007/s11606-021-07331-1
- Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., & Sripradha, R. (2016). Preventive effect of curcumin on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in high-fat fed obese rats. *J Complement Integr Med*, 13(2), 137-143. doi:10.1515/jcim-2015-0070
- Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., & Zachariah, B. (2016). Curcumin prevents inflammatory response, oxidative stress and insulin resistance in high fructose fed male Wistar rats: Potential role of serine kinases. *Chem Biol Interact*, 244, 187-194. doi:10.1016/j.cbi.2015.12.012
- Manouchehri, A., Abbaszadeh, S., Ahmadi, M., Nejad, F. K., Bahmani, M., & Dastyar, N. (2023). Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assist Reprod*, 27(1), 85-91. doi:10.5935/1518-0557.20220024
- Mejia-Montilla, J., Reyna-Villasmil, N., Reyna-Villasmil, E., Domínguez-Brito, L., Naranjo-Rodríguez, C., Noriega-Verdugo, D., . . . Villavicencio-Yanos, C. (2019). Efectos del aceite de linaza sobre las concentraciones de resistina plasmática en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 84, 263-276.
- Melin, J., Forslund, M., Alesi, S., Piltonen, T., Romualdi, D., Spritzer, P. M., . . . Teede, H. (2023). The impact of metformin with or without lifestyle modification versus placebo on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol*, 189(2), S37-S63. doi:10.1093/ejendo/lvad098
- Mirmasoumi, G., Fazilati, M., Foroozanfard, F., Vahedpoor, Z., Mahmoodi, S., Taghizadeh, M., . . . Asemi, Z. (2018). The Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic

- Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 126(4), 222-228. doi:10.1055/s-0043-119751
- Moran, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd007506. doi:10.1002/14651858.CD007506.pub2
- Morin-Papunen, L. C., Vauhkonen, I., Koivunen, R. M., Ruokonen, A., & Tapanainen, J. S. (2000). Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 15(6), 1266-1274. doi:10.1093/humrep/15.6.1266
- Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), Cd003053. doi:10.1002/14651858.CD003053.pub6
- Mousavi, A., Saedisomeolia, A., Yekaninejad, M., Ildarabadi, A., Meshkani, M., & Vahid-Dastjerdi, M. (2020). Effect of green coffee supplementation on androgens level in women with polycystic ovary syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Obesity Medicine*, 20, 100298. doi:<https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100298>
- Nikrad, N., Mokhtari Ardekani, A., Farhangi, M. A., Zahiri Tousi, A., Pourteymour Fard Tabrizi, F., Vaezi, M., & Hemmati, S. (2023). The Effect of Thylakoid Membranes of Spinach Extract Supplementation on Atherogenic, Glycemic, and Anthropometric Indices and Renal Function in Obese PCOS Women under a Hypo-Caloric Diet: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Journal of Food Biochemistry*, 2023(1), 9408072. doi:<https://doi.org/10.1155/2023/9408072>
- Nishikai-Shen, T., Hosono-Fukao, T., Ariga, T., Hosono, T., & Seki, T. (2022). Cinnamon extract improves abnormalities in glucose tolerance by decreasing Acyl-CoA synthetase long-chain family 1 expression in adipocytes. *Scientific Reports*, 12(1), 12574. doi:10.1038/s41598-022-13421-9
- Ollila, M. M., Hoek, A., & Piltonen, T. T. (2023). The association between polycystic ovary syndrome and early cardiovascular disease morbidity strengthens. *Eur J Endocrinol*, 189(1), R4-r5. doi:10.1093/ajendo/lvad083
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Paulukinas RD, Penning TM. Insulin-Induced AKR1C3 Induces Fatty Acid Synthase in a Model of Human PCOS Adipocytes. *Endocrinology*. 2023 Mar 13;164(5):bqad033. doi: 10.1210/endocr/bqad033. PMID: 36799021; PMCID: PMC10282923.
- Poehlman, E. T., Dvorak, R. V., DeNino, W. F., Brochu, M., & Ades, P. A. (2000). Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2463-2468. doi:10.1210/jcem.85.7.6692
- Pourteymour Fard Tabrizi, F., Abbasalizad Farhangi, M., Vaezi, M., & Hemmati, S. (2021). Changes of body composition and circulating neopterin, omentin-1, and chemerin in response to thylakoid-rich spinach extract with a hypocaloric diet in

- obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytother Res*, 35(5), 2594-2606. doi:10.1002/ptr.6999
- Qin, B., Nagasaki, M., Ren, M., Bajotto, G., Oshida, Y., & Sato, Y. (2004). Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm Metab Res*, 36(2), 119-125. doi:10.1055/s-2004-814223
- Qin, B., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2010). Cinnamon extract regulates plasma levels of adipose-derived factors and expression of multiple genes related to carbohydrate metabolism and lipogenesis in adipose tissue of fructose-fed rats. *Horm Metab Res*, 42(3), 187-193. doi:10.1055/s-0029-1242746
- Rahimi, G., Shams, S., & Aslani, M. R. (2022). Effects of crocin supplementation on inflammatory markers, lipid profiles, insulin and cardioprotective indices in women with PCOS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 36(6), 2605-2615. doi:10.1002/ptr.7474
- Rezvan, N., Moini, A., Janani, L., Mohammad, K., Saedisomeolia, A., Nourbakhsh, M., . . . Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2017). Effects of Quercetin on Adiponectin-Mediated Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Horm Metab Res*, 49(2), 115-121. doi:10.1055/s-0042-118705
- Rouhani, M., Motavasselian, M., Taghipoor, A., Layegh, P., Asili, J., Hamed, S. S., & Badiie Avval, S. (2019). Efficacy of a Persian Herbal Remedy and Electroacupuncture on Metabolic Profiles and Anthropometric Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Galen Med J*, 8, e1389. doi:10.31661/gmj.v8i0.1389
- Shehzad, A., Ha, T., Subhan, F., & Lee, Y. S. (2011). New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr*, 50(3), 151-161. doi:10.1007/s00394-011-0188-1
- Shen, Y., Honma, N., Kobayashi, K., Jia, L. N., Hosono, T., Shindo, K., . . . Seki, T. (2014). Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One*, 9(2), e87894. doi:10.1371/journal.pone.0087894
- Singh, A., Gainder, S., Banerjee, P., Goel, A., Kumar, P., Mondal, B., . . . Bagchi, D. (2023). Efficacy of a Proprietary Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum*, Furocyst®) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Nutr Assoc*, 42(7), 651-659. doi:10.1080/27697061.2022.2126410
- Sohaei, S., Amani, R., Tarrahi, M. J., & Ghasemi-Tehrani, H. (2019). The effects of curcumin supplementation on glycemic status, lipid profile and hs-CRP levels in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*, 47, 102201. doi:10.1016/j.ctim.2019.102201
- Sohrevardi, S. M., Heydari, B., Azarpazhooh, M. R., Teymourzadeh, M., Simental-Mendía, L. E., Atkin, S. L., . . . Karimi-Zarchi, M. (2021). Therapeutic Effect of Curcumin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Receiving Metformin: A Randomized Controlled Trial. *Adv Exp Med Biol*, 1308, 109-117. doi:10.1007/978-3-030-64872-5_9
- Stein IF, Leventhal mL. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries (1935) *Am J Obstet Gynecol*, 29(2):181-91. Doi:10.1016/S0002-9378(15)30642-6
- Stener-Victorin, E., Teede, H., Norman, R. J., Legro, R., Goodarzi, M. O., Dokras, A., . . . Piltonen, T. T. (2024). Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 10(1), 27. doi:10.1038/s41572-024-00511-3

- Stepito, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F., & Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod*, 28(3), 777-784. doi:10.1093/humrep/des463
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., . . . Joham, A. E. (2023). Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 108(10), 2447-2469. doi:10.1210/clinem/dgad463
- Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes*. 2011 Mar 15;2(3):33-40. doi: 10.4239/wjd.v2.i3.33. PMID: 21537458; PMCID: PMC3083905.
- Wang, J. G., Anderson, R. A., Graham, G. M., 3rd, Chu, M. C., Sauer, M. V., Guarnaccia, M. M., & Lobo, R. A. (2007). The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*, 88(1), 240-243. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.082
- Wei, W., Zhao, H., Wang, A., Sui, M., Liang, K., Deng, H., . . . Guan, Y. (2012). A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 166(1), 99-105. doi:10.1530/eje-11-0616
- Wiweko B, Susanto CA. The Effect of Metformin and Cinnamon on Serum Anti-Mullerian Hormone in Women Having PCOS: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Jan-Mar;10(1):31-36. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_90_16. PMID: 28479753; PMCID: PMC5405645.
- Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Jan;294(1):E148-56. doi: 10.1152/ajpendo.00211.2007. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17971514; PMCID: PMC2464622
- Yu, L., Liao, Y., Wu, H., Zhao, J., Wu, L., Shi, Y., & Fang, J. (2013). Effects of electroacupuncture and Chinese kidney-nourishing medicine on polycystic ovary syndrome in obese patients. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 33(3), 287-293. doi:[https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(13\)60166-1](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(13)60166-1)
- Zhao, N. J., Liao, M. J., Wu, J. J., & Chu, K. X. (2018). Curcumin suppresses Notch-1 signaling: Improvements in fatty liver and insulin resistance in rats. *Mol Med Rep*, 17(1), 819-826. doi:10.3892/mmr.2017.7980
- Zhou, K., Zhang, J., Xu, L., Wu, T., & Lim, C. E. (2016). Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), Cd007535. doi:10.1002/14651858.CD007535.pub3

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca com palavras-chave e termos MeSH apropriados para cada base de dados, nos originais em inglês

Base de dados	Estratégia de busca em inglês
PubMed 15 de outubro de 2024 n = 264	#1 = ("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) #2 = (Phytotherapy OR Plant OR plants OR herb OR herbs OR herbal) #3 = ("Insulin Resistance" OR insulin) #4 = #1 AND #2 AND 3#
Scopus 15 de outubro de 2024 n = 267	TITLE-ABS-KEY ("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) AND TITLE-ABS-KEY (phytotherapy OR plant OR plants OR herb OR herbs OR herbal) AND TITLE-ABS-KEY ("Insulin Resistance" OR insulin)
Web of Science 15 de outubro 2024 n = 206	ALL=("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) AND ALL=(Phytotherapy OR Plant OR Plants OR herb OR herbs OR herbal) AND=("Insulin Resistance" OR insulin)
Lilacs 15 de outubro 2024 n = 4	("Polycystic Ovary Syndrome" OR PCOS) [Words] and (Phytotherapy OR Plant OR plants OR herb OR herbs OR herbal) [Words]

Apêndice 2. Resumo de risco de viés, avaliado pelo *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist* para estudos controlados randomizados: julgamentos do autor para cada estudo incluído.

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Total (%)	Risco de viés
Abbasi et al., 2023	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	92	Baixo
Abedini et al., 2020	S	S	S	N	N	S	N	S	PC	S	N	S	S	62	Moderado
Afeak et al., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Ainehchi et al., 2019	S	S	S	N	N	S	N	S	PC	S	PC	S	S	62	Moderado
Amini et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	S	S	92	Baixo
An et al., 2013	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	PC	S	S	85	Baixo
Arentz et al., 2017	S	S	S	N	N	S	S	S	PC	S	S	S	S	77	Baixo
Asan et al., 2020	S	PC	S	S	N	S	N	S	PC	S	PC	S	S	62	Moderado
Bashtian et al., 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	N	PC	S	S	77	Baixo
Borzoei et al., 2018	S	PC	S	S	S	S	PC	S	PC	S	PC	S	S	69	Moderado
Dastgheib et al., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	92	Baixo
Di Pierro et al., 2023	S	PC	S	N	N	S	N	S	PC	S	PC	S	S	54	Moderado
Esmacilinezhad et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	S	S	92	Baixo
Haidari et al., 2020	S	S	S	N	N	S	PC	S	PC	S	PC	S	S	62	Moderado
Haj-Husein et al., 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Hajimonfarednejad et al., 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	S	S	92	Baixo
Heshmati et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Hidaat et al., 2023	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	S	S	92	Baixo
Hooshmei et al., 2024	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	92	Baixo
Jamilian et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	92	Baixo
Khorshidi et al., 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Kort et al., 2014	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Liang et al., 2019	S	PC	S	S	S	N	S	S	PC	S	PC	S	S	69	Moderado
Marnani et al., 2020	S	S	S	S	S	N	S	S	PC	S	PC	S	S	77	Baixo
Mejia-Montilla et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Mirmasoumi et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Mousavi et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Nikrad et al., 2023	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Rahimi et al., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	85	Baixo
Rezvan et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Rouhani et al., 2019	S	PC	S	N	N	S	N	S	S	S	PC	S	S	62	Moderado
Singh et al., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	PC	S	S	85	Baixo
Sohaei et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	92	Baixo

Sohrevardi et al., 2021	S	N	S	N	N	S	N	S	PC	S	PC	S	S	54	Moderado
Tabrizi et al., 2021	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PC	S	S	92	Baixo
Wang et al., 2007	S	S	S	S	S	N	S	S	PC	S	PC	S	S	77	Baixo
Wei et al., 2012	S	S	S	N	N	N	N	S	PC	S	PC	S	S	54	Moderado
Au et al., 2013	S	PC	S	N	N	S	N	S	PC	S	PC	S	S	54	Moderado

Legenda: S= Sim; N= Não; PC= pouco claro; NA= Não aplicável

Q1- A randomização verdadeira foi usada para a atribuição de participantes aos grupos de tratamento?

Q2- A alocação aos grupos foi ocultada?

Q3- Os grupos de tratamento foram semelhantes na linha de base?

Q4- Os participantes estavam cegos para a atribuição do tratamento?

Q5- Aqueles que administraram o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento?

Q6- Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto a intervenção de interesse?

Q7- Os avaliadores de resultados estavam cegos para a atribuição do tratamento?

Q8- Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?

Q9- Os resultados foram medidos de forma confiável?

Q10- O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?

Q11- Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?

Q12 - Foi usada análise estatística apropriada?

Q13 - O desenho do ensaio foi apropriado e desvios do desenho padrão do RCT (randomização individual, grupos paralelos) foram contabilizados na condução e análise do ensaio?

Total (%) = $\Sigma A / \text{Itens Aplicáveis}$ (os itens Não Aplicáveis (NA) foram excluídos da soma).

O risco de viés foi categorizado como alto quando o estudo atingiu até 49% da pontuação 'sim', Moderado quando o estudo atingiu 50% a 69% da pontuação 'sim', e Baixo quando o estudo atingiu mais de 70% da pontuação 'sim'.

Apêndice 3. Estudos excluídos e motivos de exclusão (n = 26).

Autor, ano	Razão de exclusão
Amirkhanloo et al., 2022	2
Bahman et al., 2018	1
Chen et al., 2010	1
Deng et al., 2019	2
Ghavi et al., 2019	2
Hameed et al., 2021	1
Haudum et al., 2020	2
Hestiantoro et al., 2024	2
Kartolo et al., 2016	1
Khan et al., 2019	2
Li et al., 2013	3
Li et al., 2015	2
Li et al., 2021	2
Lu et al., 2016	1
Mirgaloabaaat et al., 2024	2
Mishra et al., 2022	2
Moini Jazani et al., 2018	1
Mombaini et al., 2017	1
Permadi et al., 2021	2
Rodeanelli et al., 2021	2
Sankhwar et al., 2022	2
Shen et al., 2013	1
Wiweko et al., 2017	1
Wu et al., 2017	1
Xu et al., 2020	1
Zhang et al., 2023	2

1. Resultado inapropriado.
2. Design inapropriado.
3. Revisões, editoriais, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros, resumos de conferências, relatos de casos.

(Amirkhanloo et al., 2022; Bahman et al., 2019; Chen et al., 2010; Deng et al., 2019; Ghavi et al., 2019; Hameed et al., 2021; Haudum et al., 2020; Hestiantoro et al., 2024; Kartolo et al., 2016; Khan & Begum, 2019; L. Li et al., 2015; W. Li et al., 2021; A. Li et al., 2013; Lu et al., 2016; Mirgaloabaaat et al., 2024; Mishra et al., 2022; Moini Jazani et al., 2024; Mombaini et al., 2017; Permadi et al., 2021; Rodeanelli et al., 2021; Sankhwar et al., 2023; Shen et al., 2013; Wiweko & Susanto, 2017; Wu et al., 2016; Xu et al., 2020; Zhang et al., 2023)

Referências

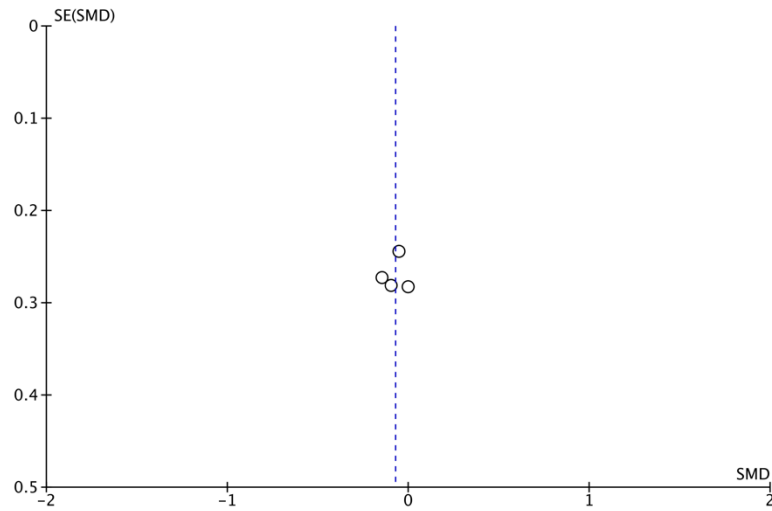
- Amirkhanloo, F., Esmaeilzadeh, S., Mirabi, P., Abedini, A., Amiri, M., Saghebi, R., & Golsorkhtabaramiri, M. (2022). Comparison of Foeniculum Vulgare versus metformin on insulina resistance e anthropometric indices of women with polacastic ovary, an open-label control trial study. *Obesity Medicine*, 31, 100401. doi:<https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100401>
- Bahman, M., Hajimehdipoor, H., Bioos, S., Hashem-Dabaghian, F., Afrakhteh, M., & Tansaz, M. (2019). Effect of Aslagh Capsule, a Traditional Compound Herbal Product on Oligomenorrhea in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Three-Arm, Open-label, Reomized, Control Trial. *Galen Med J*, 8, e1261. doi:10.31661/gmj.v8i0.1261
- Chen, J. T., Tominaga, K., Sato, A., Anzai, H., & Matsuoka, R. (2010). Maitake mushroom (*Grifola frondosa*) extract induces ovulation in patients with polycystic ovary syndrome: a

- possible moNãoherapa e a combination therapa after failure with first-line clomiphene citrate. *J Altern Complement Med*, 16(12), 1295-1299. doi:10.1089/acm.2009.0696
- Deng, A., Xue, W., Wang, A. F., Liu, X. H., Zhu, S. A., Ma, X., . . . Sun, A. J. (2019). Insulina Resistance in Polacastic Ovara Sandrome Improved ba Chinese Medicine Dingkun Pill (): A Reomized Controlado Clinical Trial. *Chin J Integr Med*, 25(4), 246-251. doi:10.1007/s11655-018-2947-1
- Ghavi, F., Taghizadeh, M., Taebi, M., & Abdollahian, S. (2019). Effect of Foeniculum vulgare essence on samptoms of polacastic ovarian sandrome (PCOS): A reomized duplo-blind, placebo-controlado trial. *Journal of Herbal Medicine*, 17-18, 100277. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100277>
- Hameed, L., Farooq, A. D., & Qureshi, T. (2021). Analasis of Unani coded formulation on the hormonal parameters of patients with polacastic ovarian sandrome. *Pak J Pharm Sci*, 34(3), 899-907.
- Haudum, C., Lindheim, L., Ascani, A., Trummer, C., Horvath, A., Münzker, J., & Obermaer-Pietsch, B. (2020). Impact of Short-Term Isoflavone Intervenção in Polacastic Ovara Sandrome (PCOS) Patients on Microbiota Composition e Metidadenomics. *Nutrients*, 12(6), 1622.
- Hestiantoro, A., Permadi, W., Tjerawinata, R. R., Wiweko, B., Ritonga, M. A., Ferrina, A. I., . . . Djuwantono, T. (2024). The Efficaca e Safeta of DLBS3233, A Combined Bioactive Fraction of Cinnamomum burmanii e Lidaderstroemia speciosa Plants on The Endocrine-Metabolic Profile of Women with Polacastic Ovara Sandrome: A Reomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*, 18(Suppl 1), 35-47. doi:10.22074/ijfs.2023.551350.1283
- Kartolo, D., Tjerawinata, R. R., Suparman, E., Susanto, L. W., & Suparman, E. (2016). CLINICAL EXPERIENCE WITH DLBS3233, A COMBINATION OF CINNAMOMMUM BURMANNII E LIDADERSTROEMIA SPECIOSA, FOR POLACASTIC OVARA SANDROME TREATMENT. *Asian Journal of Pharmaceutical e Clinical Research*, 9(2), 40-43.
- Khan, A. A., & Begum, W. (2019). Efficaca of Darchini in the manidadement of polacastic ovarian sandrome: A reomized clinical studa. *Journal of Herbal Medicine*, 15, 100249. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.11.005>
- Li, L., Li, C., Pan, P., Chen, X., Wu, X., Ng, E. H., & Aang, D. (2015). A Simples Arm Pilot Studa of Effects of Berberina on the Menstrual Pattern, Ovulation Rate, Hormonal e Metabolic Profiles in Anovuladora Chinese Women with Polacastic Ovara Sandrome. *PLoS One*, 10(12), e0144072. doi:10.1371/journal.pone.0144072
- Li, W., Hu, H., Zou, G., Ma, Z., Liu, J., & Li, F. (2021). Therapeutic effects of puerarin on polacastic ovara sandrome: A reomized trial in Chinese women. *Medicine (Baltimore)*, 100(21), e26049. doi:10.1097/md.00000000000026049
- Li, A., Kuang, H., Shen, W., Ma, H., Zhang, A., Stener-Victorin, E., . . . Wu, X. (2013). Letrozole, Berberina, or their combination for anovuladora infertilita in women with polacastic ovara sandrome: studa design of a duplo-blind reomised controlado trial. *BMJ Open*, 3(11), e003934. doi:10.1136/bmjopen-2013-003934
- Lu, C., Zhao, X., Li, A., Li, A., Auan, C., Xu, F., . . . Xu, G. (2016). Serum metabolomics studa of Traditional Chinese medicine formula intervenção to polacastic ovara sandrome. *J Pharm Biomed Anal*, 120, 127-133. doi:10.1016/j.jpba.2015.12.020
- Mirgaloabaaat, S., Akbari Sene, A., Jaaerve, F., Vazirian, M., Mohazzab, A., & Kazerooni, M. (2024). Comparison of the Effect of Feno-grego e Metformin on Clinical e Metabolic Status of Cases with Polacastic Ovara Sandrome: A Reomized Trial. *J Reprod Infertil*, 25(2), 120-132. doi:10.18502/jri.v25i2.16040

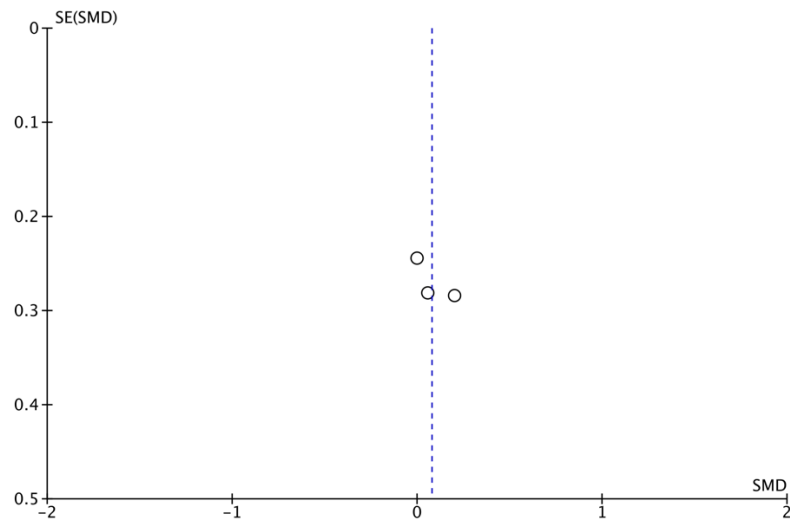
- Mishra, N., Verma, R., & Jadaun, P. (2022). Studa on the Effect of Berberina, Maoinositol, e Metformin in Women with Polacastic Ovara Sandrome: A Prospective Reomised Studa. *Cureus*, 14(1), e21781. doi:10.7759/cureus.21781
- Moini Jazani, A., Nazemiaeh, H., Tansaz, M., Sadeghi Bazargani, H., Fazljou, S. M. B., Nasimi Doost Azgomi, R., & Hamdi, K. (2024). Celera Plus Anise Versus Metformin for Treatment of Oligomenorrhea in Polacastic Ovara Sandrome: A Triple-Blind, Reomized Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal (IRCMJ)*, 20(5), 1-11. doi:10.5812/ircmj.67181.
- Mombaini, E., Jafarirad, S., Husain, D., Haghighizadeh, M. H., & Padfar, P. (2017). The Impact of Green Tea Supplementation on Anthropometric Indices e Inflammatoria Catokines in Women with Polacastic Ovara Sandrome. *Phatother Res*, 31(5), 747-754. doi:10.1002/ptr.5795
- Permadi, W., Hestiantoro, A., Ritonga, M. A., Ferrina, A. I., Iswari, W. A., Sumapraia, K., . . . Tjerawinata, R. (2021). Administration of Canela e Lidadersroemia speciosa Extract on Lipid Profile of Polacastic Ovarian Sandrome Women with High Boda Mass Index. *J Hum Reprod Sci*, 14(1), 16-20. doi:10.4103/jhrs.JHRS_141_20
- Rondanelli, M., Riva, A., Petrangolini, G., Allegrini, P., Giacosa, A., Fazia, T., . . . Perna, S. (2021). Berberina Phospholipid Is an Effective Insulina Sensitizer e Improves Metabolic e Hormonal Disorders in Women with Polacastic Ovara Sandrome: A One-Grupo Pretest-Post-Test Explanatoria Studa. *Nutrients*, 13(10). doi:10.3390/nu13103665
- Sankhwar, P., Jaiswar, S. P., Aadav, S., Awasthi, V., Goel, A., Kumar, P., . . . Bagchi, D. (2023). Beneficial Effects of a Novel Feno-grego Seed Extract (Trigonella foenum-graecum, Furocast®) in Women with Polacastic Ovara Sandrome (PCOS): A FolBaixo-up Compliance Clinical Investigation. *J Am Nutr Assoc*, 42(7), 691-699. doi:10.1080/27697061.2022.2145526
- Shen, W., Zhang, A., Li, W., Cong, J., Zhou, A., Ng, E. H., & Wu, X. (2013). Effects of tanshinone on hapererogenism e the qualita of life in women with polacastic ovara sandrome: protocol of a duplo-blind, placebo-controlado, reomised trial. *BMJ Open*, 3(10), e003646. doi:10.1136/bmjopen-2013-003646
- Wiweko, B., & Susanto, C. A. (2017). The Effect of Metformin e Canela on Serum Anti-Mullerian Hormone in Women Having PCOS: A Duplo-Blind, Reomized, Controlado Trial. *J Hum Reprod Sci*, 10(1), 31-36. doi:10.4103/jhrs.JHRS_90_16
- Wu, X.-K., Wang, A.-A., Liu, J.-P., Liang, R.-N., Xue, H.-A., Ma, H.-X., . . . Stener-Victorin, E. (2016). Reomized controlado trial of letrozole, Berberina, or a combination for infertilita in the polacastic ovara sandrome. *Fertilita e Sterilita*, 106(3), 757-765.e751. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.022>
- Xu, W., Tang, M., Wang, J., & Wang, L. (2020). Clinical effects of Shou-Wu Jiang-Qi Decoction combined acupunctura on the treatment of Polacastic Ovarian Sandrome with kidnea deficiencia, phlegm e blood stasisness: Studa protocol clinical trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)*, 99(12), e19045. doi:10.1097/md.00000000000019045
- Zhang, Q., Ren, J., Wang, F., Li, M., Pan, M., Zhang, H., & Qu, F. (2023). Chinese herbal medicine alleviates the pathogenesis of polacastic ovara sandrome ba improving oxidative stress e glucose metabolism via mitochondrial Sirtuin 3 signaling. *Phatomedicine*, 109, 154556. doi:10.1016/j.phamed.2022.154556

Apêndice 4. Análise do gráfico de funil para avaliar o viés de publicação em (A) o efeito da curcumina na resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR, (B) o efeito da curcumina na resistência à insulina avaliada pelo QUICKI, e (C) o efeito da Canela na resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR.

A



B



C

