

# Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal

## *Polycystic ovary syndrome and its relationship with the intestinal microbiota*

Giovanna Mayumi Righi<sup>1</sup>, Thais Ferreira de Oliveira<sup>1</sup>, Maria Cândida Pinheiro Baracat<sup>2</sup>

### Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Microbiota intestinal; Resistência à insulina; Hormônios sexuais

### Keywords

Polycystic ovary syndrome; Intestinal microbiota; Insulin resistance; Sexual hormones

### Submetido:

10/02/2021

### Aceito:

13/09/2021

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Giovanna Mayumi Righi  
Rua Isabel Schmidt, 349, Santo Amaro, 04743-030, São Paulo, SP, Brasil  
mayumi\_righi@hotmail.com

### Como citar:

Righi GM, Oliveira TF, Baracat MC. Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal. *Femina*. 2021;49(10):631-5.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a implicação e a relação existente entre a microbiota intestinal e a síndrome do ovário policístico (SOP). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de artigos das bases de dados PubMed, Cochrane e Science Direct dos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** A disbiose da microbiota intestinal ativa o sistema imunológico do hospedeiro. Tal ativação interfere na função do receptor de insulina, causando hiperinsulinemia, o que aumenta a produção de androgênio ovariano e dificulta o desenvolvimento de um folículo saudável. Além disso, pacientes com SOP apresentam o perfil taxonômico alterado, o qual se associou inversamente com excesso de andrógenos e inflamação da SOP. Foi evidenciado que o uso de probióticos pode regular a resposta inflamatória, diminuir os níveis totais de testosterona e contribuir para que a SOP não prejudique uma possível gravidez. **Conclusão:** Essa revisão sugere que há íntima associação entre a disbiose microbiana e as alterações patológicas que ocorrem na SOP. Assim, a suplementação de probióticos em tais pacientes pode ter grandes benefícios, como melhora dos sintomas e redução das repercussões da doença.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the implication and the relationship between the intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. **Methods:** This is a systematic review of articles from the PubMed, Cochrane and Science Direct databases, from the last five years, in English, Portuguese and Spanish. **Results:** Dysbiosis of the intestinal microbiota activates the host's immune system. Such activation interferes with the function of the insulin receptor, causing hyperinsulinemia, which increases the production of ovarian androgens and hinders the development of a healthy follicle. In addition, patients with PCOS have an altered taxonomic profile, which is inversely associated with excess androgens and PCOS inflammation. It was evidenced that the use of probiotics can regulate the inflammatory response, decrease the total testosterone levels and contribute so that PCOS does not harm a possible pregnancy. **Conclusion:** This review suggests that there is a close association between microbial dysbiosis and pathological changes that occur in PCOS. Thus, supplementation of probiotics in such patients can have great benefits, such as improving symptoms and reducing the repercussions of the disease.

## INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos, mais conhecida como SOP, acomete uma em cada sete mulheres em idade reprodutiva, sendo considerada um distúrbio endócrino-metabólico. É caracterizada pelo excesso de androgênios, dis-

função ovulatória, ovários de aparência policística, desregulações neuronais hipotalâmicas, secreção irregular de gonadotrofina, aumento da proporção de hormônio luteinizante (LH) para hormônio folículo-estimulante (FSH), aumento dos níveis de testosterona, diminuição da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e inflamação crônica de baixo grau. Suas principais manifestações clínicas incluem ciclos menstruais irregulares, ovulação ou anovulação persistente, hiperandrogenemia e alterações ovarianas policísticas. Por conta disso, pode haver consequência de infertilidade anovulatória, assim as mulheres acometidas têm maior probabilidade de aborto espontâneo e complicações na gravidez.<sup>(1-4)</sup>

Sabe-se que tal patologia é uma condição vitalícia e apresenta às suas portadoras risco elevado de resistência à insulina, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares, câncer endometrial e outras síndromes metabólicas de longo prazo. Devido a isso, a SOP é uma doença que afeta tanto a saúde física quanto a saúde mental das mulheres.<sup>(5,6)</sup>

Apesar de seu mecanismo patogênico ainda ser obscuro, sugere-se que a SOP tenha relações multifatoriais com fatores genéticos e ambientais, como estilo de vida e ambiente intrauterino, assim como a interferência com a microbiota intestinal (MI).<sup>(7)</sup>

Isso porque o corpo humano pode ser considerado um supraorganismo constituído por mais de 100 trilhões de micróbios, os quais residem no intestino grosso e apresentam o potencial de afetar nossa saúde. Embora o microbioma intestinal esteja presente apenas no trato digestivo, seu papel não se relaciona a apenas esse sistema. Uma MI saudável fornece nutrição e imunidade adquirida, além de estar amplamente envolvida no armazenamento de gordura, geração de vasos sanguíneos, regulação do sistema nervoso, densidade óssea, participação do metabolismo de drogas, produção de ácidos graxos de cadeia curta, por meio da fermentação de fibras dietéticas, produção de vitaminas essenciais, como ácido fólico e B12, e modificação de ácidos biliares, neurotransmissores e hormônios.<sup>(2,4,8)</sup>

Dessa maneira, a MI de mulheres saudáveis possui aproximadamente 160 tipos de espécies dominantes. Existem diferenças individuais, mas todas têm *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Clostridium* e *Eubacterium*, sendo *Lactobacilli* e *Bifidobacterium* as principais bactérias benéficas. Em condições normais, a microbiota mantém um equilíbrio dinâmico para prevenir diversas doenças, mas esse mecanismo pode ser prejudicado pela modificação da composição da comunidade microbiana intestinal à medida que a mulher fica mais velha, uma vez que tal composição depende do sexo, etnia, disfunção imunológica, hábitos alimentares e medicamentos.<sup>(2)</sup>

Tendo isso em vista, uma comunidade microbiana intestinal alterada é um grande contribuinte para a aparição de algumas síndromes metabólicas, como diabetes e obesidade, doenças cardiovasculares, doença hepática

ca gordurosa não alcoólica e distúrbios gastroenterológicos. Ademais, foi observado que a disbiose microbiana também está ligada à homeostase energética alterada e ao aumento da permeabilidade intestinal, induzindo uma inflamação sistêmica de baixo grau que interfere com os receptores de insulina, por meio dos quais os níveis aumentados dela aumentam a produção de testosterona nos ovários e induzem a SOP.<sup>(5,8,9)</sup>

Nesse ínterim, foi comprovado que pacientes com SOP apresentam disbiose alfa reduzida e disbiose beta aumentada, com aumento de pró-inflamatórios *Bacteroides* e diminuição de *Prevotellaceae*. Dessa forma, a disbiose alfa da MI contribui para a inflamação crônica de baixo grau, o que pode ser um propulsor para o desenvolvimento de doenças inflamatórias. Além disso, estudos comprovam a correlação entre os níveis abundantes de microrganismos beta e anormalidades metabólicas, tendo como consequência o aumento de LH e FSH.<sup>(8-10)</sup>

Tal disbiose pode ser favorecida pela composição da MI feminina, quando comparada à masculina, tendo em vista que bebês do sexo masculino já contam com uma maior colonização bacteriana pelas bifidobactérias (filo *Actinobacteria*), as quais são conhecidas por fornecer benefícios à saúde do intestino do hospedeiro. Em consonância, estudos realizados na população adulta mostraram que homens e mulheres mantêm diferentes quantidades de filos da MI (*Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria*) durante a vida.<sup>(11)</sup>

Vários estudos recentes evidenciam que as alterações no microbioma intestinal estão associadas à SOP, na qual foram observadas menor diversidade e mudanças na composição microbiana, em comparação com mulheres saudáveis, fora um aumento significativo no nível de dimetilamina sérica, o que sugere que a atividade da MI é maior no grupo de mulheres acometidas pela SOP e confirma que o microbioma delas também está envolvido no desenvolvimento de resistência insulínica e distúrbios menstruais, por afetar a permeabilidade da parede intestinal.<sup>(2,8,9)</sup>

Com isso, pesquisas científicas descobriram que o uso de probióticos e o transplante de microbiota fecal (FMT) podem melhorar os níveis de hormônio FSH e LH em pacientes com SOP, sugerindo, assim, que a modificação da MI e a alteração do metabolismo dos ácidos biliares podem ser de grande importância para o tratamento da SOP.<sup>(5,12)</sup>

## MÉTODOS

Objetivamos com este presente trabalho realizar uma revisão sistemática da literatura para melhor elucidar a relação da MI com o tratamento da SOP. Assim, foram utilizados os seguintes descritores “*polycystic ovary syndrome*”, “*intestinal microbiota*”, “*insulin resistance*” e “*sexual hormones*” nas bases de dados

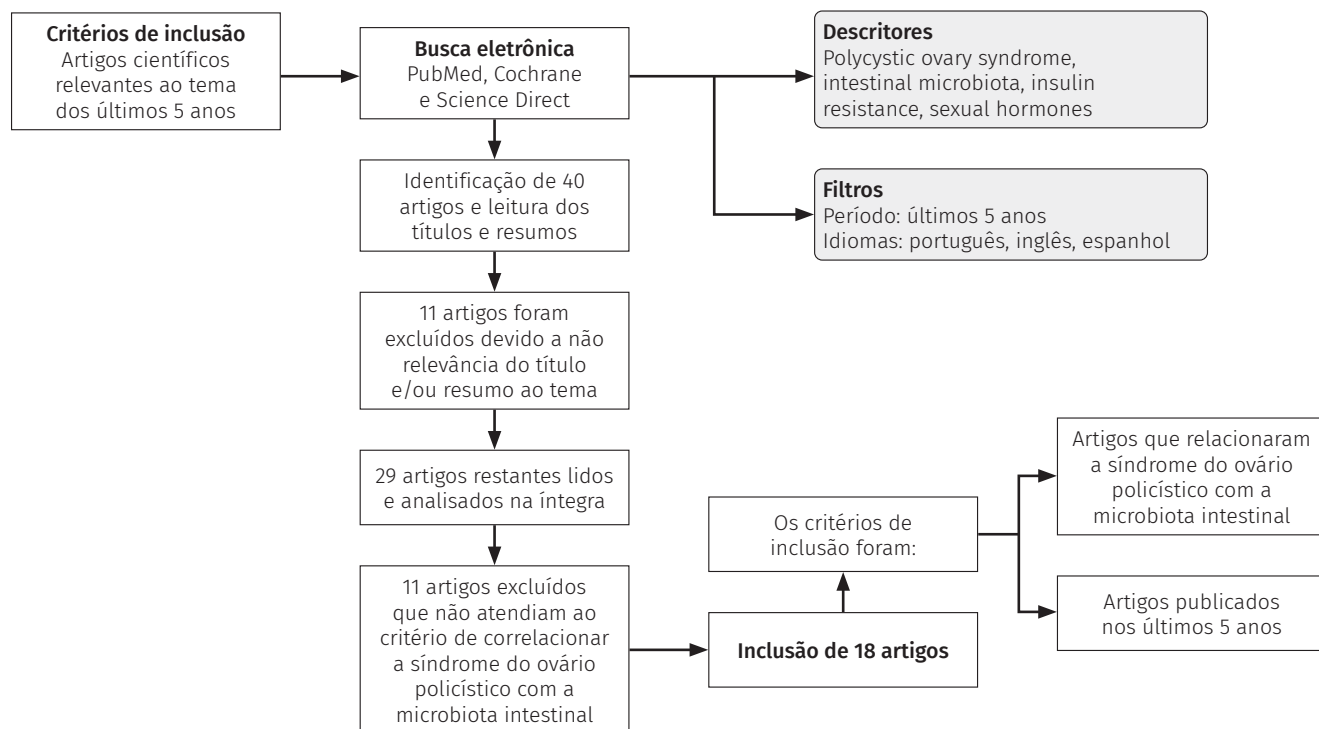


Figura 1. Histórico de busca e análise das evidências científicas

PubMed, Cochrane e Science Direct, entre os dias 20 de novembro de 2020 e 1º de abril de 2021. Dos 35 resultados do PubMed, foram incluídos 14 artigos; foram usados como critério de exclusão artigos que não relacionaram a SOP com a MI e como critério de inclusão, todos os artigos publicados nos últimos cinco anos que relacionaram ambos os temas. Esses mesmos critérios foram utilizados para a inclusão de três dos cinco artigos encontrados no Cochrane e de três artigos encontrados no Science Direct. Na figura 1 está o fluxograma com o histórico de busca e análise das evidências científicas com seus respectivos critérios de inclusão e exclusão para a montagem da presente revisão sistemática.

## RESULTADOS

A SOP é uma doença endócrina e metabólica complexa, e a MI está envolvida em várias atividades metabólicas; assim, pode-se supor que a MI está intimamente associada à patogênese e às manifestações clínicas da SOP. Assim, foram feitos diversos estudos a fim de evidenciar a correlação existente entre a MI e a SOP, uma vez que pacientes acometidas pela doença têm maior uniformidade e menor diversidade na MI.<sup>(2)</sup>

Um dos possíveis mecanismos averiguados por meio desses estudos para elucidar o papel da MI na patogênese da SOP é a disbiose da MI, a qual ativa o sistema imunológico do hospedeiro. Tal ativação interfere na função do receptor de insulina, causando hiperinsulinemia, o que aumenta a produção de androgênio ovariano e dificulta o desenvolvimento de um folículo saudável.

Outro mecanismo é a MI e seus metabólitos, que causam resistência à insulina e hiperinsulinemia, estimulando a secreção de peptídeos intestinais do cérebro e regulando a ativação da via inflamatória. Ademais, os altos níveis de insulina impedem o crescimento normal do folículo a partir de pequenos folículos e causam formações policísticas e irregularidades menstruais nos ovários.<sup>(1,3)</sup>

Em um estudo experimental, foi feito um transplante fecal de mulheres saudáveis e com SOP para, respectivamente, dois grupos de camundongos. Com isso, os camundongos transplantados com amostras fecais de pacientes com SOP tiveram os principais sinais e sintomas de SOP, sendo eles hiperandrogenismo, comprometimento dos ciclos reprodutivos, disfunção ovariana, diminuição dos níveis de ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) e resistência à insulina, além de um número aumentado de folículos semelhantes a cistos ovarianos, corpo lúteo diminuído e níveis mais altos de testosterona e LH. Nos testes de fertilidade, os que receberam transplantes fecais de mulheres com SOP produziram menos filhotes que os ratos saudáveis de controle. Ademais, foi encontrada uma abundância significativa de *Bacteroides vulgatus* na MI de indivíduos com SOP. Essas bactérias são capazes de desconjugar os ácidos biliares conjugados sintetizados no fígado, como o ácido glicodeoxicólico (GDCA) e o TUDCA, que induzem células linfóides inatas do grupo 3 secretoras de IL-22 (ILC3s). O ILC3s mostrou-se reduzido nos camundongos transplantados, e as concentrações séricas de IL-22 diminuíram em camundongos e em humanos com SOP, mostrando,

assim, que grandes quantidades dessas bactérias são suficientes para conduzir as características da doença em camundongos.<sup>(2,13,14)</sup>

Também foi evidenciado, a partir de estudos experimentais, que o tratamento com metformina ou probióticos melhorou os ciclos menstruais das pacientes, diminuiu os níveis de androgênio e aliviou a resistência à insulina. Enquanto isso, houve correlações significativas entre as mudanças nos parâmetros metabólicos e as populações bacterianas deslocadas, reforçando a relação da microbiota com a SOP.<sup>(15)</sup>

Em alguns estudos, notou-se que havia presença de disbiose intestinal nas pacientes, com perfil taxonômico alterado, com maior abundância da bactéria da Família XI e menor abundância da família *Prevotellaceae* e do gênero *Prevotella*. Além disso, foi provado que nessas pacientes havia menor abundância do gênero *Senegalimassilia* e que a presença de tais microrganismos se associou inversamente com marcadores de excesso de andrógenos e inflamação e com a gordura hepatovisceral, provando também o porquê pacientes com SOP têm alterações relacionadas ao excesso de gordura. Dessa forma, várias cepas microbianas foram estatisticamente mais abundantes no grupo SOP, incluindo *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides fragilis* e cepas de *Escherichia* e *Shigella*. Ao comparar táxons raros, as bactérias do filo *Tenericutes* mostraram uma abundância relativa menor, enquanto o soro diamin oxidase (DAO), um marcador de dano epitelial intestinal, foi significativamente maior. Já em relação ao estado inflamatório sistêmico, as pacientes apresentaram mais leucócitos e linfócitos sanguíneos que os controles.<sup>(5,7,10)</sup>

Por conta disso, vários estudos identificaram muitos biomarcadores microbianos relacionados com a SOP, sendo descoberto um mecanismo potencial pelo qual o probiótico *Bifidobacterium lactis* V9 modula os níveis de hormônio sexual em indivíduos com SOP por meio do eixo intestino-cérebro. Outros estudos revelaram que a MI estava correlacionada com fatores inflamatórios e que a insulina e a metformina aliviaram a SOP por meio de anti-inflamação e modulação da MI, o que pode contribuir para o potencial tratamento clínico da doença. Contudo, não foi encontrado um medicamento específico para tratamento, necessitando de mais estudos sobre o tema.<sup>(6,16)</sup>

## DISCUSSÃO

A partir dos estudos selecionados, vê-se que já há um vasto conhecimento sobre a SOP, com todas suas implicações físicas e elementos decorrentes da doença, como sinais e sintomas, fatores de risco e epidemiologia. E também há uma clara e íntima correlação entre a síndrome e a MI, evidenciando um possível tratamento para a SOP utilizando probióticos e medicamentos com ação direta na microbiota.<sup>(1,2)</sup>

Quanto à correlação existente, foi comprovado que pacientes com SOP têm menor diversidade da micro-

biota e prevalência de microrganismos diferente da de pacientes saudáveis. Tal disbiose pode ser representada por diversidade alfa reduzida, diversidade beta aumentada, alterações na composição bacteriana, aumento de *Bacteroides* pró-inflamatórios e a diminuição de *Prevotellaceae*, estando associada a hormônios sexuais, parâmetros antropométricos e parâmetros metabólicos.<sup>(8-10)</sup>

Também foram observadas mudanças no perfil do microbioma filogenético entre as pacientes com SOP e pacientes saudáveis. As pacientes com SOP tiveram uma abundância relativa inferior de três táxons bacterianos: o filo *Tenericutes*, a ordem ML615J-28 (pertencente ao filo *Tenericutes*) e a família S24-7 (pertencente ao filo *Bacteroidetes*). O *Tenericutes* foi identificado como um táxon hereditário entre o grupo saudável, e a ordem ML615J-28 foi identificada como parte de um agrupamento bacteriano. Esses fatores genéticos podem promover o estabelecimento de um microbioma intestinal metabolicamente adverso, que impulsionará ainda mais o fenótipo da SOP.<sup>(6)</sup>

Ademais, foi evidenciado que níveis circulantes de metabólitos relacionados à MI, incluindo o N-óxido de trimetilamina (TMAO) e seus precursores, estão aumentados na SOP. Essas alterações podem contribuir para o aumento do risco cardiometabólico da SOP, além de hiperandrogenismo, anovulação, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, inflamação subclínica e síndrome metabólica.<sup>(1)</sup>

Outro ponto de destaque é a resistência à insulina. A inflamação crônica da mulher com SOP é um dos principais contribuintes para a doença, podendo piorar seu quadro, já que o mecanismo da MI, cuja função é mediar a resistência à insulina, mostra-se presente nas respostas inflamatórias. Estas, por sua vez, são derivadas de microrganismos intestinais, os quais se apresentam de forma reduzida.<sup>(17)</sup>

Os *Lactobacillus acidophilus* são organismos conhecidos por manter a sensibilidade do paciente à insulina; dessa forma, a partir do FMT, pacientes podem reduzir sua resistência à insulina.<sup>(17)</sup>

Como visto, o uso de probióticos contendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e selênio pode regular a resposta inflamatória e diminuir os níveis totais de testosterona, contribuindo positivamente para que a SOP não prejudique uma possível gravidez. Ademais, evidenciou-se que os mecanismos dos probióticos podem melhorar a reconstrução do microbioma intestinal, o aumento da digestão e a absorção de nutrientes da dieta e a interação com o eixo intestino-cérebro.<sup>(6,13,17,18)</sup>

## CONCLUSÃO

Em síntese, essa revisão sugere que há uma íntima associação entre a disbiose microbiana e as alterações patológicas que ocorrem na SOP. Como visto, uma das principais divergências entre pacientes com SOP e mulheres saudáveis é a diminuição da abundância de algumas es-

pécies bacterianas relacionadas ao metabolismo, o que interfere diretamente em manifestações macroscópicas, piorando os sinais e sintomas da doença e promovendo a aparição da resistência insulínica. Com isso, pode-se concluir que tais pacientes podem adquirir grandes benefícios se tratadas com suplementação de probióticos, tendo melhora dos sintomas e redução das repercussões da doença. Contudo, a literatura ainda carece de ensaios clínicos sobre a associação da SOP e alterações hormonais – como o hiperandrogenismo – com a MI. Assim, são necessários estudos mais profundos sobre a temática abordada para maior consolidação de algumas questões inconclusas, como a melhor opção de probióticos a serem utilizados no tratamento e averiguação de possível interferência com outros medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Eyupoglu ND, Guzelce EC, Acikgoz A, Uyanik E, Bjorndal B, Berge RK, et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):810-5. doi: 10.1111/cen.14101
2. Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. Exploration of the relationship between gut microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(2):161-71. doi: 10.1055/a-1081-2036
3. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to Polycystic Ovary Syndrome: gut microbiota. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(4):371-82. doi: 10.1080/07315724.2019.1657515
4. Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, Sau L, Chen A, Kelley ST, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology*. 2019;160(5):1193-204. doi: 10.1210/en.2019-00050
5. Chu W, Han Q, Xu J, Wang J, Sun F, Li W, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1286-98. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.027
6. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in Polycystic Ovary Syndrome patients through the gut-brain axis. *mSystems*. 2019;4(2):e00017-19. doi: 10.1128/mSystems.00017-19
7. Lindheim L, Bashir M, Munzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in gut microbiome composition and Barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390
8. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*. 2019;170(1):43-52. doi: 10.1016/j.resmic.2018.09.002
9. Liang Y, Ming Q, Liang J, Zhang Y, Zhang H, Shen T. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome (PCOS): association with obesity – a preliminary report. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(11):803-9. doi: 10.1139/cjpp-2019-0413
10. Ding X, Liu R, Shen J, Wang X, Yan Q, Greenberg A, et al. The ameliorating effect of gut microbiota-targeted clinical intervention on metabolic disorders of impaired glucose tolerance women with PCOS. *Diabetes*. 2018;65 Suppl 1:A627.
11. Valerie F, Endres K. How biological sex of the host shapes its gut microbiota. *Front Neuroendocrinol*. 2021;61:100912. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100912
12. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2653. doi: 10.3389/fimmu.2019.02653
13. Silva MS, Giacobini P. Don't trust your gut: when gut microbiota disrupt fertility. *Cell Metab*. 2019;30(4):616-8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.09.005
14. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):565. doi: 10.1038/s41574-019-0255-x
15. Zhang B, Shen S, Bi Y, Zhu D. Gut microbiota as a potential target for treatment of polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2018;67 Suppl 1:A638. doi: 10.2337/db18-2454-PUB
16. Xue J, Li X, Liu P, Li K, Sha L, Yang X, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Endocr J*. 2019;66(10):859-70. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0567
17. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and gut microbiota. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153196. doi: 10.1371/journal.pone.0153196
18. Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, González-Torres P, Henares D, Brotons P, et al. Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: effects of randomized treatments. *Pediatr Obes*. 2021;16(4):e12734. doi: 10.1111/ijpo.12734