

## **A importância da melatonina na síndrome dos ovários policísticos: Uma revisão bibliográfica**

**The importance of melatonin in ovarian syndrome polycystic: A bibliographic review**

**La importancia de la melatonina en el síndrome de ovario poliúístico: Una revisión bibliográfica**

Recebido: 25/03/2022 | Revisado: 31/03/2022 | Aceito: 13/04/2022 | Publicado: 17/04/2022

### **Robson Pereira do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5244-2906>  
Universidade Federal do Tocantins, Brasil  
E-mail: [robson.nascimento2010@hotmail.com](mailto:robson.nascimento2010@hotmail.com)

### **Mariana Goes de Souza Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8314-7670>  
Universidade Federal do Tocantins, Brasil  
E-mail: [mariana.goes.souza@gmail.com](mailto:mariana.goes.souza@gmail.com)

### **Lívia Benvindo do Carmo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-1924>  
Universidade Federal do Tocantins, Brasil  
E-mail: [liviabenvindolbc@gmail.com](mailto:liviabenvindolbc@gmail.com)

### **Márcia Cristina Terra de Siqueira Peres**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5774-6597>  
Universidade Federal do Tocantins, Brasil  
E-mail: [m.cris.terra@hotmail.com](mailto:m.cris.terra@hotmail.com)

### **Resumo**

**Introdução:** A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é caracterizada por uma desordem endócrina múltipla e complexa que cursa com hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e pode culminar com infertilidade. Nesta revisão iremos apresentar uma visão geral da SOP, através do resumo da literatura clínica e epidemiológica relativa aos distúrbios dessa síndrome, e realizar a associação dela com a melatonina. **Metodologia:** Trata-se de um estudo qualitativo descritivo, denominado revisão integrativa da literatura, ela é um instrumento relevante na comunicação dos resultados de pesquisas, facilitando o uso desses resultados na prática clínica, pois proporciona uma síntese do conhecimento já produzido e fornece contribuições para a melhoria da assistência à saúde, através de pesquisas em artigos científicos presentes em bases de dados tradicionais do conhecimento médico: PUBMED/MedLine, Scopus, Embase, Cochranne. **Resultados:** A Síndrome do ovário policístico acarreta milhares de mulheres no mundo todo, sendo uma desordem muito complexa de ordem endócrina múltipla, ligada ao hiperandrogenismo e desordem menstrual, que pode causar uma série de complicações que levam a infertilidade. A infertilidade é um problema para mulheres que desejam se reproduzir. Descobrir meios de reverter e recuperar as características da reprodução feminina, diminuiria a angústia de milhões de mulheres no mundo. **Conclusão:** A despeito da influência positiva da melatonina na função reprodutiva, não observamos na literatura estudos randomizados controlados que comparam o seu uso em mulheres com SOP. Mais estudos deverão ser empreendidos nesse intuito. Não há evidências consistentes para o uso sistemático de melatonina em mulheres com SOP ou anovuladoras crônicas.

**Palavras-chave:** Melatonin; Polycystic ovary syndrome; Sleep; Sleep disorders; Ensino de saúde.

### **Abstract**

**Introduction:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is characterized by a multiple and complex endocrine disorder that leads to hyperandrogenism, menstrual irregularity and can lead to infertility. In this review, we will present an overview of PCOS, by summarizing the clinical and epidemiological literature related to the disorders of this syndrome, and associating it with melatonin. **Methodology:** This is a descriptive qualitative study, called an integrative literature review, it is a relevant instrument in the communication of research results, facilitating the use of these results in clinical practice, as it provides a synthesis of the knowledge already produced and provides contributions to the improvement of health care, through research in scientific articles present in databases. traditional medical knowledge data: PUBMED/MedLine, Scopus, Embase, Cochranne. **Results:** Polycystic ovary syndrome affects thousands of women worldwide, being a very complex disorder of multiple endocrine order, linked to hyperandrogenism and menstrual disorder, which can cause a series of complications that lead to infertility. women who want to reproduce. Discovering ways of reversing and recovering the characteristics of female reproduction would reduce the anguish of millions of women in the world. **Conclusion:** Despite the positive influence of melatonin on reproductive function, we did not observe in the literature randomized controlled studies comparing its use in

women with PCOS More studies should be undertaken in this regard. There is no consistent evidence for the systematic use of melatonin in women with PCOS or chronic anovulatory women.

**Keywords:** Melatonin; Polycystic ovary syndrome; Sleep, Sleep disorders; Health teaching.

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por un trastorno endocrino múltiple y complejo que conduce a hiperandrogenismo, irregularidad menstrual y puede conducir a la infertilidad. En esta revisión, presentaremos una visión general del SOPQ, resumiendo la literatura clínica y epidemiológica relacionada con los trastornos de este síndrome y asociándolo con la melatonina. **Metodología:** Este es un estudio cualitativo descriptivo, denominado revisión integrativa de la literatura, es un instrumento relevante en la comunicación de los resultados de la investigación, facilitando el uso de estos resultados en la práctica clínica, ya que proporciona una síntesis del conocimiento ya producido y proporciona contribuciones para la mejora de la atención en salud, a través de la investigación en artículos científicos presentes en bases de datos tradicionales. **datos de conocimiento médico:** PUBMED/MedLine, Scopus, Embase, Cochranne. **Resultados:** El síndrome de ovario poliquístico afecta a miles de mujeres en todo el mundo, siendo un trastorno muy complejo de orden endocrino múltiple, ligado al hiperandrogenismo y al trastorno menstrual, que puede ocasionar una serie de complicaciones que conducen a la infertilidad de las mujeres que desean reproducirse. Descubrir formas de revertir y recuperar las características de la reproducción femenina reduciría la angustia de millones de mujeres en el mundo **Conclusión:** A pesar de la influencia positiva de la melatonina en la función reproductiva, no observamos en la literatura estudios controlados aleatorios que comparen su uso en mujeres con SOP Se deben realizar más estudios al respecto. No hay evidencia consistente para el uso sistemático de melatonina en mujeres con SOP o mujeres con anovulación crónica.

**Palabras clave:** Melatonina; Síndrome de ovario poliquístico; Sueño; Trastornos del sueño; Educación em la salud.

## 1. Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é caracterizada por uma desordem endócrina múltipla e complexa que cursa com hiperandrogenismo, irregularidade menstrual por anovulação e pode culminar com infertilidade. É o distúrbio endócrino reprodutivo mais prevalente em mulheres na idade reprodutiva, acometendo até 20% das mulheres em todo o mundo. Além de apresentar complicações na vida reprodutiva das mulheres acometidas, a SOP implica em outros aspectos tais como endocrinológicos, ginecológicos, dermatológicos, psicológicos e cardíacos. Os sintomas variam desde infertilidade por distúrbio ovulatório a sintomas androgênicos. A etiopatogenia da SOP está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Em verdade não se sabe ao certo se a SOP manifesta-se com obesidade ou se a obesidade impacta na SOP, porém parte das portadoras sofrem com o aumento alarmante de peso (Santos; Álvares, 2018; Mojaverrostami et al., 2019).

Para obter um diagnóstico mais fidedigno e padronizado, foi criado em 2003 o Consenso de Rotterdam, onde foram definidos os critérios mais amplamente aceitos e abrangentes para diagnosticar a SOP. De acordo com Rotterdam, para o diagnóstico da síndrome é necessário que a paciente tenha pelo menos dois dos três critérios: hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, oligo-amenorreia e critérios ultrassonográficos. Além disso, com base nesses critérios é possível observar a formação de quatro fenótipos de SOP: **A:** oligoovulação ou anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos; **B:** oligoovulação ou anovulação e ovários policísticos; **C:** hiperandrogenismo e ovários policísticos; **D:** oligoovulação ou anovulação e hiperandrogenismo. (Rotterdam, 2004).

A fisiopatologia da SOP não tem uma origem bem definida podendo estar associada a uma alteração no padrão de secreção de gonadotrofinas, ou seja, um aumento na liberação de LH que estimula a produção androgênica nas células da teca. Já a resistência insulínica leva ao aumento de insulina que associada com a diminuição da produção de SHBG promove maior disponibilidade de androgênios livres. Estudos correlacionam essas alterações com o estado hiperandrogênico promovido pelo aumento da produção androgênica nas células da teca e nas adrenais (Ostrowska, 2003). Evidências sugerem que a melatonina influencia na ação do hormônio de crescimento e dos fatores insulinóides. Assim como também atua diretamente no ovário, especificamente no desenvolvimento folicular (com a presença de altas concentrações no líquido folicular) e na sua esteroidogênese ovariana (Speroffl, 2005).

A insulina, quando avaliada a nível central, está diretamente envolvida na secreção de LH fora dos padrões normais, a nível periférico, atua na secreção ovariana de androgênios. Dessa forma, contribui para o aumento da expressão do gene *C<sub>1</sub>P17* e a ativação do citocromo *P450c17* apresentando ação sinérgica com o LH e atuando diretamente na secreção do fator de crescimento da insulina (IGF-1). A insulina acaba freando a síntese hepática de IGFBP-1 e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), o que culminará no aumento dos níveis de androgênios livres. Ela está associada também a potencialização, *in vivo*, da produção androgênica adrenal estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e ao aumento do metabolismo do cortisol que eleva a atividade da 5 $\alpha$ -redutase do tipo 1 no fígado (Ehrmann, 2005).

A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal estimulada pelo escuro e é inibida diante da claridade, controlando e adaptando o ciclo circadiano. Ela apresenta atividade antioxidante, além de desempenhar influência no sistema imunológico e na reprodução de forma a afetar a esteroidogênese, foliculogênese e a maturação dos oócitos nos ovários. A melatonina e seus receptores (MT1 e MT2) podem ser produzidos pelos complexos cumulus-oócitos (COCs) em humanos, expressando esses receptores nas membranas das células da granulosa. Foi observado que as mulheres com SOP parecem ter os padrões de secreção de melatonina modificados. Outrossim, há uma associação entre os genes do receptor de melatonina e a resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica, fazendo uma forte relação em mulheres com SOP (Fernandez et al., 2018; Kun Yu et al., 2019).

Há diversos fatores descritos que podem influenciar a sensibilidade do receptor de insulina, dentre eles destacamos a melatonina. Também identificada como indolamina, a melatonina, apresenta como nome farmacológico N-acetil-5-metoxitriptamina, que deriva da serotonina, cujo aminoácido precursor é o triptofano. Sua fonte principal é a pineal, órgão endócrino que recebe estímulos noradrenérgicos do núcleo paraventricular do hipotálamo, originados primeiramente no trato retino-hipotalâmico que, posteriormente, passam pelo núcleo supraquiasmático (relógio biológico, que dita o ritmo circadiano ou ciclo claro-escuro para o organismo), passando pelo gânglio cervical e terminando em receptor na pineal (Maganhin, 2008).

Além disso, a melatonina parece influenciar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, pelo receptor do tipo 2 (MT2), via sinalização de GMPc. Em modelos experimentais, observou-se que ratos pinealectomizados desenvolveram hipoglicemia e hiperinsulinemia, com alteração da sensibilidade do receptor à insulina. Ainda, há registro de diminuição do RNA mensageiro da proteína GLUT-4 dos animais pinealectomizados e da ação da melatonina por via do receptor MT1, induzindo a fosforilação da tirosina do receptor de insulina (Cipolla-Neto, 2014).

No sentido de esclarecer se existe uma associação entre SOP e melatonina e qual o papel da melatonina na fisiopatologia da SOP, surgiu a pergunta norteadora: Qual a importância da melatonina na fisiopatologia da SOP?

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma vez que é apropriada para descrever, discutir e analisar de forma ampla a literatura publicada sobre determinado tema, sob o ponto de vista teórico ou contextual (WINCK; Brüggemann, 2010).

A revisão bibliográfica foi realizada através de pesquisas em artigos científicos contidos em bases de dados tradicionais do conhecimento médico: PUBMED/MedLine, Scopus, Embase, Cochranne, a partir dos seguintes descritores: melatonin, polycystic ovary syndrome, sleep, sleep disorders. Foram pesquisados artigos publicados nos últimos 10 anos.

Inicialmente foi realizada a leitura dos resumos das publicações localizadas a fim de identificar quais atendiam aos seguintes critérios de inclusão: Trabalhos científicos em língua inglesa, pesquisas em humanos, estudos clínicos, estudos controlados randomizados, revisão, revisão sistemática e metanálise. Foram excluídos do trabalho de pesquisa todos os artigos sem base de referência de credibilidade, ou que foram publicados com mais de 10 anos.

Após a busca e seleção do material, este foi submetido a leitura e organizado em forma de tópicos de acordo com as diferentes temáticas encontradas. Nesses tópicos, as ideias entre os diversos autores foram explicitadas e relacionadas de modo a estabelecer uma análise descritiva e reflexiva acerca da temática.

Foram encontrados 136 artigos acerca do tema, sendo realizado um trabalho minucioso de leitura e a seleção de 35 artigos/monografias, onde apenas 21 estavam diretamente ligados à produção deste artigo.

### **3. Resultados e Discussão**

#### **3.1 SOP: Síndrome do Ovário Policístico**

A Síndrome do ovário policístico (SOP) e o envelhecimento natural fisiológico dos ovários são considerados fatores que predispõem à queda da qualidade do folículo e aos distúrbios que envolve a maturação oocitária, ocasionando até mesmo à infertilidade nas mulheres (Azziz, 2006).

De acordo com os Critérios de ROTTERDAM, a SOP é uma síndrome de disfunção ovariana, com hiperandrogenismo de característica cardinal e morfologia de ovário policístico (PCO) (Rotterdam, 2004).

Sabemos que a SOP continua sendo uma síndrome de difíceis critérios diagnósticos, bem como variado quadro de sinais e sintomas que possam ser suficientes para o diagnóstico clínico. Diferentes entidades estabelecem critérios diagnósticos para a SOP, são elas: Critérios de Rotterdam, Androgen Excess Society e NIH. A classificação do NIH (National Institute of Health) considera apenas oligomenorreia, hiperandrogenismo clínico e bioquímico e não considera morfologia policística. Já a Androgen Excess PCOS Society, que considera o hiperandrogenismo central, após avaliados os critérios, podemos citar outras manifestações clínicas que podem auxiliar o profissional, como irregularidades menstruais, sinais de excesso de androgênio, obesidade, resistência à insulina, níveis séricos elevados de LH, risco aumentado de diabetes tipo 2 e eventos cardiovasculares (Eckel, et.al., 2015; Rubin, et.al., 2017).

Uma das causas do surgimento da SOP é a presença de algumas anormalidades específicas no compartimento hipotálamo-hipófise, ovários, glândula adrenal e no compartimento periférico como tecido adiposo. De modo que a gênese da SOP é estabelecida em bases genéticas e ambientais. Uma teoria proposta de relevância é a programação fetal do eixo metabólico endócrino e a exposição precoce (na vida fetal) aos androgênios. (Majumdar & Sharma, 2014).

Em pacientes com SOP, um aumento na frequência de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) aumenta a frequência e amplitude de pulso do hormônio luteinizante (LH). Entretanto apesar da secreção elevada de LH, os níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) permanecem na faixa folicular inferior devido ao feedback negativo de níveis aumentados de estrogênio e inibição folicular (Mccartney et al., 2002).

Essa interação entre o hormônio luteinizante e o folículo estimulante é alterada em mulheres com SOP e a produção de andrógenos pelas células da teca nos ovários é aumentada; entretanto, devido aos baixos níveis de FSH, a maturação folicular é drasticamente prejudicada (Johansson & Stener-Victorin, 2013).

Sabemos que a secreção adrenocortical excessiva de dehidroepiandrosterona é observada em aproximadamente 50-70% das pacientes com SOP. Dessa forma, observa-se hiperandrogenismo de origem tanto ovariana quanto adrenal. (Azziz, et.al., 1999).

É de conhecimento geral que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia desempenham um papel importante na patogênese da SOP. Essa hiperinsulinemia estimula as células da teca ovariana e leva à superprodução de andrógenos. A hiperinsulinemia junto com a hiperandrogenemia e níveis aumentados de IGF-1 inibem a secreção de globulina de ligação ao hormônio sexual, que aumenta os níveis de andrógenos bioativos e piora as manifestações clínicas do excesso de andrógeno em pacientes com SOP (Polak, et.al., 2017).

O manejo clínico da SOP deve incluir mudanças rigorosas no estilo de vida, terapia com insulina e tratamentos com drogas que promovem a sensibilização à insulina (como Metformina), drogas antiandrogênicas, indutoras de ovulação, drogas para o tratamento da obesidade e secreção de insulina (como a Glibenclamida) (Ahmadieh & Azar, 2017; Lew & Wick, 2015).

A síndrome em questão, não é apenas uma doença descrita por manifestações clínicas de hiperandrogenismo e distúrbios menstruais, mas também está ligada à obesidade e sobrepeso, aumento da incidência de diabetes tipo 2, doença hipertensiva, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica. Pacientes com SOP apresentam mais frequentemente um perfil lipídico aterogênico (dislipidemia com aumento de triglicérides, LDL e nHDL e redução de HDL), que são fatores de risco para tais doenças. (Ridker, 2003; Wild, 2000).

Considerada uma das causas mais comuns de distúrbio menstrual e disfunção ovulatória em mulheres em idade reprodutiva, a patologia traz algumas manifestações clínicas que podem cursar para infertilidade, oligomenorreia e hirsutismo, mas a etiologia e patogênese específicas permanecem obscuras. É importante ressaltar que o tecido adiposo em pacientes com SOP exibe secreção aumentada de mediadores inflamatórios via super estimulação androgênica, tendo uma influência no metabolismo e na disfunção ovariana. Verifica-se ainda a hiperproliferação, reconstrução e hipóxia do tecido adiposo que podem causar infiltração de macrófagos agravando o estado de inflamação (Lee, Pratley, 2005; Barber & Franks, 2013).

### **3.2 MELATONINA: A Importância da atuação do Neuro-Hormônio.**

A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal durante a fase escura do ciclo sono ou vigília, trata-se de um tipo de hormônio que regula periodicamente diversas funções fisiológicas importantes do nosso corpo, incluindo a homeostase da glicose e a secreção de insulina e o sono. Quando temos a hipersecreção de melatonina, o receptor envolvido é o (MTNR), o metabolismo em humanos pode ser seriamente danificado. Esse receptor, o MTNR, existe nas membranas das células da granulosa ovariana, portanto, a melatonina, como uma molécula pleiotrópica que atua em um gene específico, tem um efeito direto na função ovariana (Dubocovich et al. 2010; Shabani et al. 2019; Woo et al. 2001).

Alguns estudos revelam que a secreção de melatonina está aumentada em pacientes com síndrome do ovário policístico (SOP) (Tarquini, et al. 1996; Luboshitzky, et al., 2001).

Sendo um neuro-hormônio, a melatonina tem muitas funções fisiológicas importantes e regula diversos tipos de ações centrais e periféricas relacionadas aos ritmos circadianos e à reprodução. Tem função de um antioxidante de amplo espectro, potente eliminador de radicais livres, agente antiinflamatório, imunoregulador potencial, efeito anticarcinogênico, indutor do sono e regulador do ritmo circadiano no corpo (Reiter et al., 2014).

A melatonina em baixos níveis no fluido folicular afeta a qualidade e o número de oócitos e, em última análise, afeta o resultado de uma fertilização *in vitro* (FIV). O tratamento com melatonina também pode ser usado como uma terapia combinada auxiliando o controle do nível de glicose no sangue, retardando o progresso ou melhora do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aumentando as taxas de gravidez e, eventualmente, melhorar os níveis endócrinos (Mokhtari, et al. 2019).

A melatonina está funcionalmente ligada à fisiologia regulatória dos ritmos circadianos e sazonais e atividades hormonais e citocinas, é uma indolamina secretada principalmente pela glândula pineal (Reiter, Tamura, Tan e Xu, 2014).

Em condições fisiológicas e patológicas, a melatonina e o sistema reprodutivo estão intimamente relacionados. Estresse oxidativo, inflamação e desregulação imunológica estão associados à patogênese do sistema reprodutor feminino, que podem causar doenças como a síndrome do ovário policístico (SOP) (Kwak-kin, et al., 2014).

Sendo assim, a melatonina pode ser usada como um marcador valioso para a previsão de SOP. A explicação para tal elevação do número de melatonina sérica, se deve à redução da concentração do líquido folicular. Em pacientes com SOP, o declínio da concentração folicular de melatonina se deve à redução da captação de melatonina da circulação e ao aumento do número de folículos atrofiados. Em pacientes com SOP, podemos observar uma atresia folicular, devido ao aumento do

estresse oxidativo e dano folicular que ocorre como resultado da redução dos níveis de melatonina intra-folicular, ou seja, falta de melatonina ligada ao estresse oxidativo, dano folicular e ambiente hiperandrogênico. (Tamura, et.al., 2009).

A participação da melatonina na maturação oocitária também foi confirmada. A concentração de melatonina nos folículos pré-ovulatórios é maior do que nos folículos imaturos menores, resultando em maior capacidade antioxidante de folículos maiores (Basheer & Rai, 2016).

O oxigênio é essencial para a oxidação de compostos orgânicos e produção de energia para o metabolismo celular (Comhair & Erzurum, 2002). Uma quantidade mínima do oxigênio consumido (2 a 5%) é também reduzido, resultando em uma variedade de substâncias químicas muito reativas, chamadas espécies reativas do oxigênio (ERO) (Halliwell & Gutteridge, 1999; Damasceno et al., 2002).

As ERO podem causar injúria tecidual (Kinnula et al., 1995) e sua grande quantidade pode danificar organelas celulares, ácidos nucleicos, lipídios e proteínas (Valko et al., 2007). Pesquisas mostraram que a geração de ROS e a peroxidação lipídica são significativamente maiores nos casos de SOP. Junto com essas alterações, os níveis de superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase são reduzidos, o que causa intenso estresse oxidativo nos folículos ovarianos (González, et.al., 2006; Gupta, et.al., 2006)

Embora ainda pouco investigado, alguns estudos revelam que os distúrbios do sono dobram em mulheres com SOP. Na verdade, as pacientes com SOP exibiram dificuldades em adormecer ou permanecer adormecido, relatam ainda uma sonolência diurna excessiva sendo maior em mulheres com distúrbios do sono do que em mulheres com SOP sem distúrbios do sono (Moran, et.al., 2015).

Uma relação clara entre distúrbios do sono e disfunção reprodutiva também foi observada em mulheres que não apresentam SOP: aquelas que dormem menos de 6 horas por dia têm ciclos menstruais mais curtos ou mais longo, ou seja, ter poucas horas de sono está diretamente associada a irregularidade menstrual (Lim, et.al., 2016).

Uma nova pesquisa trouxe que há uma interação funcional entre a atividade da melatonina e a sinalização de BMP-6 que pode estar ligada ao estabelecimento de abordagens terapêuticas para vários distúrbios ovarianos representados na síndrome dos ovários policísticos (SOP) (Nakamura et al., 2014).

As proteínas morfogenéticas ósseas, que são pertencentes à família de fator de crescimento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) atuam na regulação de uma série de processos fisiológicos ligados às funções dos folículos ovarianos em muitos estágios de desenvolvimento. O efeito conjunto entre fatores de crescimento, como os pertencentes ao sistema BMP e as gonadotrofinas (FSH e LH), regulam harmoniosamente todo o ciclo reprodutivo feminino (Yoshino et al., 2011).

Essas citocinas apresentam diferentes padrões de expressão e cada uma possui um efeito específico no ovário. A proteína morfogenética óssea do tipo 6 (BMP-6) está presente em oócitos de todas as categorias foliculares, agindo diretamente nos processos de proliferação das células (Erickson & Shimasaki, 2003).

O BMP-6 está ligado especificamente a folículos de GRAAF saudáveis e atua como inibidor luteinizante para foliculogênese, porém nas mulheres com SOP, a quantidade de BMP-6 está elevado inibindo as ações do FSH que suprimem a ação de enzimas esteroidogênicas, contribuindo dessa forma para a seleção dos folículos ovarianos dominantes. Isso justifica a existência de certos distúrbios do desenvolvimento folicular neste grupo.

No contexto de estudo da ação da melatonina aplicada a SOP, a melatonina atua neutralizando a atividade da BMP-6 nas células granulosas e podem agir na redução da progesterona, recuperando o crescimento folicular nas mulheres com SOP (Van houten, 2013).

Ainda sobre as suas funções, a melatonina reproduz informações sazonais que estão envolvidas na definição da duração da noite (Borjigin et al., 2012).

Sabemos que as funções biológicas da melatonina são ligadas por dois tipos de receptores acoplados à proteína G, chamados MT1 e MT2, que são expressos no cérebro, bem como em vários tecidos periféricos (Dubocovich, 2007), funciona participando na formação do ritmo reprodutivo para animais sazonais, agindo na parstuberális da pituitária e expressando uma alta densidade de receptores de melatonina (Hazlerigg et al., 2001; Pevet et al., 2006).

Os dois receptores, MT1 e MT2 são expressos em vários tecidos endócrinos, incluindo neurônios do hormônio liberador de gonadotrofina hipotalâmico e folículos ovarianos, sugerindo que a ação da melatonina está funcionalmente ligada ao sistema reprodutivo composto pelo hipotálamo - pituitária - sistema de ovário (HPO) (Otsuka, 2018).

### **3.3 A Importante relação entre SOP/MELATONINA.**

Como vimos a melatonina tem efeitos abrangentes, a nível de gônadas, em várias células componentes dos folículos ovarianos, particularmente nas células da granulosa e oócitos, atuando como eliminador de radicais livres dos ovários e reduzindo seu estresse oxidativo (Reiter et al., 2013).

O comprometimento na qualidade de oócitos e viabilidade de embriões pode ser causa de infertilidade relacionada à SOP. O estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio (ROS) pode ser responsável pela má qualidade dos oócitos e células da granulosa. Levando-se em consideração que o estresse oxidativo induzido por ROS é o provável responsável pela determinação da qualidade do oócito e células apoptóticas da granulosa na SOP, a prevenção do nível de melatonina no fluido folicular é indispensável para o crescimento folicular, ovulação e manutenção da qualidade do oócito (Reiter et al., 2013, 2014; Saha et al., 2012; Tamura et al., 2013).

A melatonina pode ser um suplemento eficaz para melhorar a função ovariana e a qualidade do oócito em mulheres com SOP (Saha et al., 2012; Tamura et al., 2013).

Ela pode fornecer uma estratégia inovadora na SOP, combinando sua forma cronobiótica com o ritmo circadiano, pois possui propriedades citoprotetoras. A melatonina protege contra várias comorbidades associadas à SOP, como diabetes e danos mediados por oxi- radicais concomitantes, em inflamações, doenças microvasculares, risco aterotrombótico e disfunção ovariana. Atua desde as fases iniciais do tratamento da SOP, até mesmo em casos mais avançados da síndrome. Em conclusão, um tratamento farmacológico clássico apropriado combinado com a melatonina, deve ser considerado em indivíduos com SOP para restaurar as funções endócrino-metabólicas e reprodutivas (Spinedi, et al., 2018.)

A discussão entre a associação da SOP e o aumento do estresse oxidativo em humanos, torna a melatonina uma provável droga para mulheres com SOP. A melatonina pode beneficiar pacientes com SOP, promovendo a maturação oocitária e melhorando a qualidade oocitária. Estudos sugerem que a melatonina exerce ações benéficas na patologia ovariana imunomediada. Ela pode ser um suplemento eficaz para melhorar a função ovariana e a qualidade do oócito em mulheres com SOP (Saha et al., 2012; Tamura et al., 2009).

Um relatório anterior documentou que a melatonina protege contra a falha imunológica do ovário induzida por anticorpos anti ovarianos em camundongos. Nesta pesquisa, o tratamento com melatonina (5 mg / kg de peso corporal, injeção IV 1 hora antes da administração dos anticorpos) restaurou a sobrevivência e a maturação meiótica dos oócitos por meio de seus efeitos antiinflamatórios e anti apoptóticos (Voznesenskaya, et.al., 2007).

Na verdade, o tratamento com melatonina apresentou melhorado estresse oxidativo e dos parâmetros inflamatórios de mulheres obesas, redução da massa gorda e aumento da massa magra em mulheres pós-menopáusicas (Mesri et al.,2016; Amstrup, et.al.2016).

#### 4. Conclusão

A Síndrome do ovário policístico acarreta milhares de mulheres no mundo todo, sendo uma desordem muito complexa de ordem endócrina múltipla, ligada ao hiperandrogenismo e desordem menstrual, que pode causar uma série de complicações que levam a infertilidade.

A infertilidade é um problema para mulheres que desejam se reproduzir. Descobrir meios de reverter e recuperar as características da reprodução feminina, diminuiria a angústia de milhões de mulheres no mundo.

A despeito da influência positiva da melatonina na função reprodutiva, não observamos na literatura estudos randomizados controlados que comparam o seu uso em mulheres com SOP. Mais estudos deverão ser empreendidos nesse intuito. Não há evidências consistentes para o uso sistemático de melatonina em mulheres com SOP ou anovuladoras crônicas.

Neste contexto, este trabalho conclui que a melatonina pode atuar de diversas maneiras no controle da qualidade oocitária, contribuindo com ações antioxidantes e até à nível imunológico nas atividades de reprodução nas mulheres com SOP.

A melatonina atua nas gônadas, nas células dos folículos ovarianos, nas granulocíticas e oócitos, eliminando os radicais livres dos ovários, reduzindo o estresse oxidativo que são responsáveis pela má qualidade desses óvulos.

Ela pode ser acrescentada com o objetivo de promover a estimulação da função ovariana em mulheres com SOP, protegendo contra várias comorbidades associadas à SOP, como diabetes e danos mediados por oxi-radicaís concomitantes, em inflamações, doenças microvasculares, risco aterotrombótico e disfunção ovariana.

#### Referências

- Ahmadiéh, E. S. A. (2017). Efeitos do cotrano de glicose de sódio inibidores do esporter-2 no ácido úrico sérico em diabetes mellitus tipo 2, *Diabetes Technology & Therapeutics*. 19(9), 507-12.
- Amstrup, T., Sikjaer, S. B., Pedersen, L., Heickendor, F. F., Mosekilde, E. & Rejnmark, L. (2016). Redução da massa gorda e aumento da massa magra em resposta a 1 ano de tratamento com melatonina em mulheres pós-menopáusicas: um ensaio randomizado controlado com placebo. *Endocrinologia Clínica*. 84(3), 342-7.
- Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 91:781-5.
- Azziz R, Black V. Y, Knochenhauer E. S, Hines G. A, & Boots L. R. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not pre- dicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 946-950.
- Barber T. M, & Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 373: 68-76.
- Basheer M, & Rai S. Melatonin vs. phytemelatonin: Thera- peutic uses with special reference to polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Cogent Biol* 2016; 2: 1136257.
- Borjigin, J., Zhang, L. S., & Calinescu, A. A. (2012). Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349, 13-19.
- Comhair, S. A. A.; & Erzurum, S. C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 283, L246-L255-<[http:// ajplung.physiology.org/cgi/reprint/283/2/L246](http://ajplung.physiology.org/cgi/reprint/283/2/L246)>. 10.1152/ajplung.00491.2001.
- Dubocovich, M. L. (2007). Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm reg- ulation. *Sleep Medicine*, 8(Suppl. 3), 34-42.
- Dubocovich, M. L., Delagrange, P., Krause, D. N., Sugden, D., Cardinali, D. P. & Olcese, J. (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 62, 343-380, <https://doi.org/10.1124/pr.110.002832>
- Eckel, R. H. C.M Depner, L. Perreault et al. (2015). “Manhã o desalinamento circadiano durante a curta duração do sono afeta a sensibilidade à insulina,” *Biologia Atual*, 25(22), 3004 – 3010
- Erickson G. F, & Shimasaki S. (2003)The spatiotemporal expression pattern of the bone morphogenetic protein family in rat ovary cell types during the estrous cycle. *Reprod Biol Endocrinol*, 1, 9
- Fernandez, R. C. et al. (2018) Sleepdisturbances in womenwithpolycysticovarysyndrome: prevalence, pathophysiology, impactand management strategies. *Natureand Science ofSleep*, 10, 45-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440941/>
- González F, Rote N. S, Minium J, Kirwan J. P. Reactive oxy- gen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 91:336- 340.

- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W. et al. (2015) American association of clinical endocrinologists, American college of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 1. *Endocr. Pract.* 21, 1291–1300.
- Gupta R. K., Miller K. P., Babus J. K., & Flaws J. A. Methoxychlor inhibits growth and induces atresia of antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicol Sci* 2006; 93: 382–389.
- Halliwell, B.; & Gutteridge, J. M. C. Lipid peroxidation: a radical chain reaction. In: Halliwell, B.; & Gutteridge, J. M. C. *Free radical in biology and medicine*. New York: Oxford University, 1999. 189- 276.
- Hazlerigg, D. G., Morgan, P. J., & Messenger, S. (2001). Decoding photoperiodic time and melatonin in mammals: What can we learn from the pars tuberalis? *Journal of Biological Rhythms*, 16, 326–335
- Johansson J, & Stener-Victorin E. (2013) Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med* 762615.
- Lee Y. H., & Pratley R. E. (2005) The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 5:70-75.
- Lew, K. N. E. A. Wick, (2015). “Farmacoterapia de diabetes tipo 2 mellitus: navegando nas terapias atuais e novas,” *Enfermagem Medsurg*, 24, 413 – 419
- Lim, R. Z. Huang, S. E Chua, M S Kramer & EL Yong, “Resultados relacionados à duração do sono, exercícios, turnos de trabalho e síndrome do ovário policístico em uma população saudável: um estudo transversal,” *PLoS One*, 11(11), artigo e0167048, 2016.
- Luboshitzky, R., Qupti, G., Ishay, A., Shen-Orr, Z., Futerman, B. & Linn, S. (2001) Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 76, 506–510.
- Kinnula, V. L. et al. Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung. *Laboratory Investigation*, 73(1), 3-19, 1995.
- Kwak-Kim J, Bao S, Lee S. K, Kim J. W, & Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72:129-140.
- Kahal, I. Kyrou, A. A. Tahrani, AND H. S. Randeve, “Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology,” *Clinical Endocrinology*, 87(4), 313–319, 2017.
- Kun Y. U et al. Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8218650/> Acesso em: 09 de junho 2021.
- Majumdar A, Sharma M. N. Anovulatory Infertility. I. N: Kamini AR. Principles & Practice of Assisted Reproductive Technology. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers LTD., 2014.
- March W. A, Moore V M, Willson K. J, Phillips D. I, Norman R. J, Davies M. J. The pre-valence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod (Oxf Engl)* 2010;25:544–51
- Mesri Alamdari, R. Mahdavi, N. Roshanravan, N. Lotfi Yaghin, A. Ostadrahimi, and E. Faramarzi, “A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women,” *Hormone and Metabolic Research*, 47(7), 504–508, 2015.
- Mccartney, “Maturation of sleep–wake gonadotrophin-releasing hormone secretion across puberty in girls: potential mechanisms and relevance to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome,” *Journal of Neuroendocrinology*, 22(7), 701–709, 2010.
- Mccartney C. R, Eagleson C A, & Marshall J C. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine.* *Semin Reprod Med* 2002; 20: 317–326.
- Mojaver Rostami, S. et al. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 17, edição nº 12, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970309/> Acesso em: 30 maio 2021.
- Moran, W. A. March, M. J. Whitrow, L. C. Giles, M. J. Davies, and V. M. Moore, “Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome,” *Human Reproduction*, 30(2), 466–472, 2015.
- Mokhtari, F., Akbari Asbagh, F., Azmoodeh, O., Bakhtiyari, M. And Almasi-Hashiani, A. (2019) Effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: a randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril.* 13, 225–229.
- Nakamura, E., Otsuka, F., Terasaka, T., Inagaki, K., Hosoya, T., Tsukamoto-Yamauchi, N. et al. (2014). Melatonin counteracts BMP-6 regulation of steroidogenesis by rat granulosa cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 143, 233–239.
- Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Gorski J, et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul.* 2003;37(4):211-24.
- Otzuca.F.(2018). Interaction of Melatonin and BMP-6 in Ovarian Steroidogenesis. *Vitamins and Hormones*.vol.107.
- Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1–8.
- Reiter, R. J., Tamura, H., Tan, D. X., & Xu, X. Y. (2014). Melatonin and the circadian system: Contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*, 102, 321–328.

- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Manchester, L. C., & Tan, D. X. (2013). Peripheral reproductive organ health and melatonin: Ready for prime time. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 7231–7272.
- Ridker P. M, Buring J. E, Cook N. R, & Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391–7.
- Reiter R. J, Tan D. X. & Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*. 2014; 29:325-333.
- ROTTERDAM ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, “Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome,” *Fertility and Sterility*, 81(1), 19–25, 2004.
- Rubin, K. H. K. D. Glintborg, M. & Nybo, B. Abrahamsen, M. Andersen, “Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 102, no. 10, pp. 3848–3857, 2017.
- Santos, R. M; & Álvares, A. C. Revisão de literatura sobre a síndrome do ovário policístico. *RevInicCienteExt.1(Esp.2):261-5,2018*. <https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/92>
- Saha, L., Kaur, S., & Saha, P. K. (2012). Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome—An update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 26, 54–62.
- Shabani, A., Foroozanfar, F., & Kavossian, E. et al. (2019) Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Affect. Disord.* 250, 51–56, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.066>
- Speroff L, Fritz MA. Obesity. The physiology of adipose tissue, and the problem of obesity. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 779-804.
- Spinedi E, Daniel P, Cardinali. The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy. *Hindawi. International Journal of Endocrinology*. 2018.
- Spinedi, V. Mariani, M. Bulfon, M. Colombani-Vidal, & H. Scaglia, “Analysis of the hypothalamic-pituitary-ovary axis in the neonatally-androgenized female rat,” *Journal of Endocrinological Investigation*, 13(6), 481–488, 1990.
- Stanosz, J. Von Mach-Szczypinski, K. Sieja, And J. Koeciuzskiewicz, “Micronized estradiol and progesterone therapy in primary, preinvasive endometrial cancer (1A/G1) in young women with polycystic ovarian syndrome,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), E2472–E2476, 2014.
- Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., et al. (2013). Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocrine Journal*, 60, 1–13.
- Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester Lc, Tan Dx, Sugino N, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril* 2009; 92:328–343.
- Tarquini, R., Bruni, V., Perfetto, F., Bigozzi, L., Tapparini, L. And Tarquini, B. (1996) Hypermelatoninemia in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 1, 349–350
- THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1):41-7.
- Van Houten, E. L., Laven, J. S., Louwers, Y. V., Mcliskey, A., Themmen, A. P., & Visser, J. A. (2013). Bone morphogenetic proteins and the polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 6, 32.
- Valko M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84, 2007.
- Voznesenskaya T, Makogon N, Bryzgina T, Sukhina V, Grushka, N, Alexeyeva I. Melatonin protects against experimental immune ovarian failure in mice. *Reprod Biol*. 2007; 7:207-220.
- Zhang T., Tian F., Huo R., Tang, A., Zeng Y., Duan Y. G. Detection of dendritic cells and related cytokines in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 78:e12717.
- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:595–600.
- Woo, M. M., Tai, C. J., Kang, S. K., Nathwani, P. S., Pang, S. F. & Leung, P. C. (2001) Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4789–4797, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>
- Winck, D. R.; & Brüggemann, O. M. Responsabilidade legal do enfermeiro em obstetrícia. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Brasília, 63(3), 464-469, 2010.
- Yoshino O, Shi J, Osuga Y, Harada M, Nishii O, Yano T, & Taketani Y. The function of bone morphogenetic proteins in the human ovary. *Reprod Med Biol*, 10, 1-7, 2011.