

# **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E MUDANÇAS NOS HÁBITOS DE VIDA NO MANEJO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MÜLLER, Susan Fischer<sup>1</sup>  
BRIANCINI, Amanda Ebert<sup>2</sup>  
LODI, Luíze Marques<sup>3</sup>  
SPONHOLZ, Yohanna<sup>4</sup>  
PESCADOR, Marise Vilas Boas<sup>5</sup>

## **RESUMO**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina muito prevalente em mulheres, afetando de forma significativa a saúde reprodutiva e metabólica. Esta revisão sistemática aborda a complexidade multifatorial da desordem, explorando, principalmente, as limitações de cada tratamento existente. O objetivo do trabalho foi avaliar quais as intervenções terapêuticas existentes para o manejo da SOP atualmente, analisando as opções disponíveis e comparando sua eficácia com relação às diferentes manifestações sintomáticas da síndrome, sendo a pesquisa realizada através de revisão de artigos publicados em bases de dados públicas. Para este trabalho, foram incluídos estudos publicados entre os anos 2019 e 2023, sendo avaliadas desde intervenções medicamentosas, como metformina e contraceptivos orais, até modificações nos hábitos de vida, como dieta e exercícios físicos regulares. Como resultado, a revisão sugere que a melhor abordagem de tratamento para a SOP se baseia na individualização das pacientes, considerando as diversas apresentações clínicas que a síndrome pode exibir, além dos desejos e necessidades das pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** ovários policísticos. SOP. hiperandrogenismo. tratamento. infertilidade.

## **EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS AND LIFESTYLE HABITS CHANGES IN THE MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW**

## **ABSTRACT**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a highly prevalent endocrine condition in women, significantly affecting reproductive and metabolic health. This systematic review addresses the multifactorial complexity of the disorder, primarily exploring the limitations of each existing treatment. The objective of this work is to evaluate the current therapeutic interventions for managing PCOS, analyzing the available options and comparing their efficacy concerning the different symptomatic manifestations of the syndrome. The research was conducted through articles published in public databases. For this work, studies published between 2019 and 2023 were included, evaluating interventions ranging from medications such as metformin and oral contraceptives to lifestyle modifications like diet and regular physical exercise. As a result, the review suggests that the best treatment approach for PCOS is based on individualizing patients, considering the various clinical presentations that the syndrome may exhibit, in addition to the preferences and needs of the patients.

**KEYWORDS:** polycystic ovaries. PCOS. hyperandrogenism. treatment. infertility.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [sfmuller@minha.fag.edu.br](mailto:sfmuller@minha.fag.edu.br). ORCID: 0009-0003-7513-3123

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [aebriancini@minha.fag.edu.br](mailto:aebriancini@minha.fag.edu.br). ORCID: 0009-0008-1180-3411

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [lmloidi@minha.fag.edu.br](mailto:lmloidi@minha.fag.edu.br). ORCID: 0009-0002-9730-9831

<sup>4</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [ysponholz@minha.fag.edu.br](mailto:ysponholz@minha.fag.edu.br). ORCID: 0009-0007-0169-754X

<sup>5</sup> Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, endocrinologista e docente nas disciplinas de Endocrinologia e Pediatria do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [marisevilasboas@hotmail.com](mailto:marisevilasboas@hotmail.com). ORCID: 0000-0003-3718-1063

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição multifacetada muito prevalente em mulheres em idade fértil, causando tanto repercussões reprodutivas quanto metabólicas. Anteriormente denominada de Síndrome de Stein-Leventhal por ginecologistas norte-americanos que primeiro a descreveram (Benetti-Pinto, 2019), a SOP é uma condição especialmente endócrina, na qual as pacientes afetadas podem apresentar: ovários com morfologia policística, hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) e anovulação crônica (normalmente manifestada pela irregularidade menstrual) (Rashid *et al.*, 2022).

Essa pesquisa tratou-se de uma revisão sistemática acerca do problema de pesquisa previamente estabelecido “Avaliação da eficácia da abordagem medicamentosa no tratamento da Síndrome dos Ovários policísticos (SOP) comparada à mudança nos hábitos de vida, em mulheres em menacme, durante os anos de 2019 a 2023” e teve como objetivo analisar, através dos artigos selecionados, as abordagens terapêuticas mais utilizadas, tendo em vista as queixas individuais de cada paciente, e se existem opções mais eficientes para o manejo da SOP, suas manifestações e complicações a longo prazo.

A justificativa do estudo fundamentou-se no fato da SOP, sendo uma condição endócrina muito comum, afetar milhares de mulheres em idade fértil no mundo, não possuindo cura e trazendo consigo diversos sintomas indesejados, como anovulação e infertilidade, hiperandrogenismo e irregularidade menstrual, causando impactos consideráveis na qualidade de vida e saúde reprodutiva da mulher (Rashid *et al.*, 2022). O descontrole dessas manifestações pode, ainda, promover o desenvolvimento de doenças a longo prazo, como a resistência à insulina, que se não controlada com medicações, dieta e exercícios, pode evoluir para um quadro de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2), e a hiperproliferação do endométrio por anovulação crônica, que pode levar ao desenvolvimento de carcinoma endometrial se não manejada corretamente. Esse estudo também teve como objetivo contribuir positivamente com o conhecimento dos profissionais de saúde em relação à síndrome e seus fenótipos, visto que a SOP ainda permanece uma desordem pouco compreendida, sem padronização de tratamento, que, combinada com a falta de domínio no conteúdo, também promove dificuldade no seu manejo acertadamente (Barbieri; Ehrmann, 2022a).

O estudo consistiu em uma pesquisa bibliográfica e foi dividido em dois capítulos, sendo a revisão de literatura (capítulo 2) e análise dos resultados encontrados (capítulo 4). O capítulo 2 faz uma revisão histórica e geral da condição, suas manifestações clínicas e laboratoriais, diagnóstico, opções terapêuticas e seus objetivos dentro de cada manifestação. Já o capítulo 4 faz uma revisão das formas de tratamento encontradas nos artigos de base, dispostas de acordo com as queixas relatadas

pelas pacientes. O capítulo 4 se divide em terapias baseadas na mudança do estilo de vida (dieta, atividade física), tratamento e prevenção de anormalidades metabólicas que podem acompanhar a síndrome (*diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares e câncer endometrial), tratamento das manifestações hiperandrogênicas em pacientes que não desejam engravidar, bem como o manejo dessas manifestações em pacientes que desejam engravidar, manejo da infertilidade e da irregularidade menstrual. Por fim, a revisão apresentou as melhores opções, encontradas com base na leitura dos estudos utilizados, para o tratamento de cada manifestação e condição específica das pacientes, bem como seu desejo.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

A SOP foi primeiramente descrita em 1935 pelos ginecologistas norte-americanos Irving Freiler Stein e Michael Leo Leventhal, sendo inicialmente batizada de síndrome de Stein-Leventhal (De Sá; De Medeiros, 2021). Stein e Leventhal (1935), citados por Nicolaides *et al.* (2020), reportaram a presença de oligo ou amenorreia, infertilidade, obesidade e hirsutismo em sete pacientes, sendo que a maioria delas apresentava também ovários policísticos. De acordo com os autores, para que se houvesse o diagnóstico, duas condições deveriam estar associadas: evidência clínica ou através de exames laboratoriais de excesso de androgênios e oligo-anovulação (ovulação irregular).

Com a evolução da medicina, a síndrome de Stein-Leventhal passou a ser chamada de síndrome dos ovários policísticos, em especial por envolver uma gama de apresentações variadas. A SOP, como é chamada, é a desordem endócrino-metabólica mais comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por desbalanço hormonal, inflamação crônica de baixo grau (resposta inflamatória persistente e de baixa intensidade no organismo), associada a várias doenças crônicas; resistência insulínica e hiperandrogenismo, os quais inferem prejuízo à foliculogênese e aumentam o risco de doenças como DM2 e câncer endometrial (Singh *et al.*, 2023).

A patofisiologia da síndrome é multifatorial e complexa, bem como sua etiologia exata não é conhecida, mas acredita-se que inclua principalmente fatores genéticos, epigenéticos, endócrinos e ambientais (Nicolaides *et al.*, 2020). Como a SOP tem uma apresentação variada, muitos fatores contribuem para o seu desenvolvimento. Com relação ao fator endócrino, uma das hipóteses de maior significado é a de que a resistência insulínica e por conseguinte a hiperinsulinemia compensatória tenham um papel importante no desenvolvimento dos sintomas. Elevados níveis de insulina no organismo diminuem a secreção da Globulina Ligadora de Hormônio Sexual (SHBG – *sex hormone-*

*binding globulin*) pelo fígado, a consequência da queda dessa proteína é o aumento de testosterona livre na circulação, causando uma concentração elevada no organismo (hiperandrogenismo) (Rashid *et al.*, 2022). Além disso, os tecidos musculoesquelético, adiposo e fígado apresentam menor sensibilidade à insulina na SOP, enquanto as glândulas adrenais e os ovários apresentam maior sensibilidade. Tanto a insulina como o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) demonstraram promoção da síntese de androgênios através do aumento da produção e ação do LH (hormônio luteinizante) (Nicolaidis *et al.*, 2020), hormônio o qual é mimetizado pela insulina, aumentando os níveis de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) (Singh *et al.*, 2023).

Quanto aos fatores ambientais, existem os químicos desreguladores endócrinos (EDC – *endocrine-disrupting chemicals*), sendo considerado qualquer substância a qual o paciente pode ser exposto, que é capaz de interagir modulando negativamente o metabolismo normal e os mecanismos hormonais. Comidas processadas, glúten, pesticidas, produtos com lactose, todos apresentam características capazes de interferir no sistema, desde aumento dos efeitos da insulina, como as comidas processadas e contendo lactose, até o aumento da produção de estrogênio, como em pesticidas ou produtos com glúten. Ademais, existem outros químicos relevantes, como medicamentos (betabloqueadores, por exemplo) e Bisfenol A, uma importante substância facilmente encontrada em plásticos, reconhecida como um mediador do excesso de androgênios, especialmente se o contato ocorrer na infância (Rashid *et al.*, 2022).

O diagnóstico da síndrome segue os critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam, realizado em 2003, em conjunto pelas associações europeia e norte americana de medicina reprodutiva, sendo os critérios lá estabelecidos os mais utilizados até o presente. Os critérios definidos para o diagnóstico da SOP incluem a presença de pelo menos duas das três características a seguir: hiperandrogenismo (seja clínico ou laboratorial), disfunção ovulatória (normalmente manifestada através da irregularidade menstrual) e ovários com morfologia policística através de exame ultrassonográfico (Rocha *et al.*, 2019). Além disso, as diretrizes recomendam o uso da divisão da SOP em fenótipos, com base nas características manifestadas pelas pacientes, sendo apresentados 4 tipos de fenótipos (A ao D), conforme demonstrado no Quadro 1 (Hoeger; Dokras; Piltonen, 2021).

**Quadro 1** – Fenótipos de SOP baseando-se nos Critérios de Rotterdam

| Fenótipos | Excesso de androgênio | Disfunção ovulatória | Ovário com morfologia policística |
|-----------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| A         | ✓                     | ✓                    | ✓                                 |
| B         | ✓                     | ✓                    | -                                 |
| C         | ✓                     | -                    | ✓                                 |
| D         | -                     | ✓                    | ✓                                 |

Fonte: Adaptado de Hoeger, Dokras e Piltonen (2021, p. 3).

## 2.2 OBJETIVOS DO TRATAMENTO

A SOP possui potencial para causar consequências sérias à saúde, por conta disso, o tratamento deve não apenas focar em aliviar os sintomas, mas também prevenir a ocorrência de complicações a longo prazo. Como já visto, há associação entre a SOP e inflamação crônica, além disso, estudos recentes ainda demonstraram uma relação entre mulheres com a síndrome e o risco aumentado de desenvolver doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Rocha *et al.*, 2019; Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020).

As principais metas do tratamento dessa enfermidade visam o controle do excesso de androgênios e suas manifestações (hirsutismo, acne, alopecia androgenética), manejo das alterações metabólicas e redução do risco do desenvolvimento de doença cardiovascular e DM2, prevenção de hiperplasia e câncer de endométrio (que pode ocorrer devido à anovulação crônica), contracepção adequada para pacientes que não desejam engravidar e indução da ovulação para as pacientes que desejam gestar (Barbieri; Ehrmann, 2022a).

### 2.2.1 Objetivo do tratamento do Hiperandrogenismo e Anovulação

O hiperandrogenismo causa redução dos níveis de SHBG, levando a níveis aumentados de testosterona livre no sangue, que pode ser convertida a estrona no tecido adiposo. O aumento da conversão de estrona em estradiol afeta o crescimento folicular e aumenta o LH em relação ao FSH (hormônio folículo estimulante), causando disfunção ovulatória. Além disso, o hiperandrogenismo contribui para o aumento da resistência insulínica, inflamação e estresse oxidativo (Sadeghi *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas desta alteração são acne, hirsutismo e alopecia androgenética, enquanto as manifestações laboratoriais incluem aumento dos níveis de testosterona total, livre e biodisponível. Cerca de 70 a 80% das mulheres afetadas pela SOP queixam-se de hirsutismo, 22.4% apresentam alopecia e 15-25% acne, representando em números a importância da abordagem terapêutica desses sintomas (Rababa'h; Matani; Yehya, 2022).

A anovulação crônica está associada a um risco aumentado de hiperplasia do endométrio e, possivelmente, o desenvolvimento de carcinoma endometrial (Barbieri; Ehrmann, 2022a), devido à hiperestimulação estrogênica (Spritzer, 2022).

### 2.2.2 Hiperinsulinemia, fatores de risco cardiovascular e endócrino

A resistência insulínica (RI) é o fator metabólico mais proeminente na SOP, afetando em média 70% das pacientes. Como consequência da RI nos tecidos periféricos, um valor maior de insulina é necessário para produção da ação efetiva, fazendo com que as células beta-pancreáticas precisem produzir e secretar mais hormônio, gerando hiperinsulinemia. (Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020).

Segundo Singh *et al.* (2023, p. 4, tradução nossa) “como a insulina mimetiza diretamente a ação do LH e indiretamente aumenta o GnRH, a hiperinsulinemia é a causa primária do excesso de produção de androgênios.”. O excesso de insulina estimula a secreção de androgênios tanto pelo ovário quanto pela glândula adrenal, além de reduzir a síntese de SHBG pelo fígado, essas ações juntas caracterizam o aumento de hormônios masculinos livres circulantes pelo organismo. O excesso da produção pelo ovário leva à atresia prematura do folículo, com consequente anovulação, além das demais manifestações causadas pelo excedente de andrógenos. (Fraison *et al.*, 2020). Nesse sentido, Sadeghi *et al.* (2022, p. 4, tradução nossa) afirma o mesmo:

A hiperinsulinemia reduz a SHBG hepática, aumentando os níveis de testosterona livre no sangue. Além disso, a hiperinsulinemia inibe a produção de proteínas ligadoras do IGF-1 no fígado. O IGF-1 é responsável por desencadear a produção de andrógenos nas células da teca. A inibição da produção de proteínas ligadoras do IGF-1 leva a uma maior concentração dessa substância na circulação sanguínea e, conseqüentemente, a uma maior produção de andrógenos nas células da teca. Além disso, a regulação positiva do IGF-1 diminui um miRNA específico e, assim, acelera a apoptose das células da granulosa e inibe a foliculogênese. Hiperandrogenismo e hiperinsulinemia desempenham um papel na interrupção do crescimento dos folículos. Esta interrupção é atribuída à irregularidade menstrual, subfertilidade anovulatória e acúmulo de folículos imaturos.

A resistência insulínica, como já mencionado, reduz a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação do hormônio. Nas mulheres com SOP, essa sensibilidade reduzida provocaria deterioração da função das células beta do pâncreas, levando a um risco aumentado de desenvolver DM2. Ademais, a RI causa aumento da liberação de ácidos graxos livres pelos adipócitos, e menor supressão na síntese de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL - *Very-low-density lipoprotein*), com liberação excessiva dessa lipoproteína rica em triglicerídeos, com queda de lipoproteína de alta densidade (HDL - *high-density lipoprotein*), contribuindo para o desenvolvimento de síndrome metabólica relacionada à SOP. A prevalência de síndrome metabólica em mulheres com SOP varia de 1,6 a 43%, aumentando na presença de obesidade (Soares Júnior *et al.*, 2019).

### **3. METODOLOGIA**

Essa pesquisa utilizou bases de dados disponíveis na internet, fazendo um levantamento e leitura de todos os artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos no projeto de pesquisa. Utilizando-se do método revisional sistemático, essa pesquisa caracteriza-se em qualitativa, de natureza bibliográfica e a abordagem se enquadrou no hipotético-dedutivo. A coleta dos dados se deu através da leitura de 31 artigos acerca da área proposta, levantados através das bases eletrônicas MEDLINE, PUBMED, Lilacs, Cochrane, The Lancet e UP TO DATE. Após a leitura do título, resumo e palavras-chave, e baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, 9 estudos foram descartados.

A pesquisa incluiu dados de artigos produzidos entre os anos de 2019 a 2023 (últimos 5 anos) e mulheres em idade fértil, acima dos 20 anos. Sendo artigos publicados antes de 2019 excluídos da pesquisa.

O objetivo desta pesquisa foi de analisar a eficácia dos tratamentos disponíveis, comparando se abordagens farmacológicas apresentam superioridade em relação a terapia conservadora para o manejo da síndrome dos ovários policísticos, de acordo com cada apresentação da síndrome. A análise foi feita através da leitura dos artigos.

### **4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Este estudo analisou e comparou todas as abordagens terapêuticas apresentadas nos artigos revisados, separando-as de acordo com as suas principais indicações, de acordo com os sintomas e queixas mais típicas da síndrome.

É certo afirmar que todos os estudos utilizados na construção desta análise concordaram no quesito de que a escolha da terapêutica deve ser baseada nas necessidades específicas apresentadas por cada paciente, seja normalização dos ciclos menstruais, perda de peso, tratamento do hirsutismo ou desejo de engravidar. Além disso, também há unanimidade entre os autores de que a primeira intervenção a ser indicada é a mudança no estilo de vida (MEV).

A MEV propõe perda de peso, atividade física regular e restrição dietética. Segundo Sadeghi *et al.* (2022) a concentração elevada de androgênios promove o ganho de peso, com acúmulo na área abdominal; a perda de peso reduz as altas concentrações de testosterona livre no organismo e diminui o risco de síndrome metabólica. O autor também afirma que uma dieta adequada, rica em fibras e baixa em gorduras saturadas e carboidratos, sendo os carboidratos mais recomendados aqueles com baixo índice glicêmico, tais como brócolis, cereais e pães integrais, sendo os de alto índice glicêmico,

como arroz branco, bolos e batatas fritas os menos indicados. Além disso, o estudo indica que a prática de atividade física regular pode, além de melhorar a sensibilidade à insulina, também restaurar os ciclos menstruais. A Associação Americana do Coração (AHA – *American Heart Association*) recomenda aproximadamente 150 minutos de atividade física por semana.

A dieta mais recomendada para quem deseja uma boa qualidade de vida é a dieta do Mediterrâneo. A dieta do mediterrâneo é considerada o modelo dietético mais saudável por incluir características únicas, como consumo de gorduras insaturadas, fibras, carboidratos com baixo índice glicêmico (LGI – *Low-glycemic index*), antioxidantes, vitaminas e quantidades adequadas de proteína de origem animal. Inúmeros estudos demonstraram que a adoção desse padrão dietético pode proteger de doenças relacionadas à resistência insulínica, como DM2, obesidade, doença cardíaca, esteatose hepática não alcoólica, entre outras. O mecanismo envolvido se baseia na redução do estresse oxidativo e inflamatório, melhora do perfil lipídico, sensibilidade à insulina, além de propriedades antitrombóticas. A dieta é particularmente rica em resveratrol, um polifenol natural encontrado em uvas, vinho e frutas vermelhas, esse composto é capaz de reduzir a produção de androgênios e melhorar o hiperandrogenismo. Considerando que a SOP tem íntima relação com a obesidade, inflamação crônica e resistência à insulina, a dieta do Mediterrâneo representa uma indicação adequada à essa população (Che *et al.*, 2021).

#### 4.1. ANORMALIDADES METABÓLICAS

A síndrome metabólica inclui obesidade abdominal (gordura visceral), alteração do metabolismo de carboidratos, dislipidemia, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão. A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada (Soares Júnior *et al.*, 2019).

A indicação inicial para o manejo das anormalidades metabólicas, como obesidade, pré-diabetes e DM2, segue sendo a modificação do estilo de vida (Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020; Soares Júnior *et al.*, 2019). Entretanto, a maioria das pacientes não consegue atingir uma perda de peso considerável através das mudanças nos hábitos. Para essas pacientes deve ser considerada uma terapia adjuvante.

O uso de medicações sensibilizadoras da insulina, sendo a Metformina o maior exemplo, é a opção mais adequada, com o objetivo de reduzir os níveis de insulina circulantes no organismo e diminuir o estímulo da insulina na produção de androgênios no ovário. Em pacientes que possuem RI, o uso da medicação pode regular os ciclos menstruais e a ovulação. (Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020; Barbieri; Ehrmann, 2022) Apesar disso, a Metformina apresenta baixa capacidade na

redução de peso, da circunferência abdominal e dos níveis séricos de triglicerídeos (Rocha *et al.*, 2019).

Os inositóis, especialmente o mio-Inositol, são empregados na resistência à insulina e na intolerância a glicose em mulheres com SOP (Soares Júnior *et al.*, 2019). O mio-Inositol age como segundo mensageiro na sinalização da insulina, mediando sua atividade. Essa molécula vem sendo estudada como substituta para o tratamento das disfunções metabólicas no lugar da metformina, em especial para mulheres que não toleram as manifestações gastrointestinais da biguanida (Rocha *et al.*, 2019).

Outra classe de medicações usadas no controle do DM2 são os agonistas do GLP-1, exemplos são a Semaglutida (*Ozempic*<sup>®</sup>) e Liraglutida (*Victoza*<sup>®</sup> e *Saxenda*<sup>®</sup>). Esses fármacos apresentam capacidade de melhorar o controle glicêmico, a resistência à insulina e, além disso, provocar perda de peso. Estudos recentes revelaram que o tratamento com esses compostos é capaz de promover melhora na frequência menstrual, causar redução no peso corporal e diminuir os níveis circulantes de androgênios (Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020; Rocha *et al.*, 2019). Uma metanálise recente evidenciou que a terapia com agonistas do GLP-1 pode ser mais efetiva que a metformina no tratamento da insensibilidade à insulina e em outros parâmetros metabólicos, sugerindo que essa classe possa ser considerada uma opção mais razoável no manejo de pacientes obesas com SOP (Sanchez-Garrido; Tena-Sempere, 2020).

Outras medicações antidiabéticas vêm sendo estudadas e comparadas com a metformina para o manejo da SOP, sendo elas os Inibidores do DPP-4 (sitagliptina), Inibidores do SGLT2 (empaglifozina) e tiazolidinedionas (pioglitazona). Quando comparada à metformina, a empaglifozina, usada na dose de 25mg (miligramas), uma vez ao dia por 12 semanas, demonstrou maior perda de peso, melhora no Índice de Massa Corporal (IMC), razão cintura/quadril do que a biguanida (Rashid *et al.*, 2022).

A Dislipidemia é uma associação muito frequente na SOP, representando um preditor de doença cardiovascular devido aos níveis elevados de colesterol LDL, triglicerídeos, e baixos níveis de colesterol HDL. As estatinas (atorvastatina, sinvastatina) são consideradas adjuvantes no tratamento da SOP pois diminuem a produção de hormônios esteroides sexuais e a produção de androgênios pelo ovário, melhoram a inflamação e a dislipidemia (Singh *et al.*, 2023). A atorvastatina demonstrou bons resultados na redução da resistência insulínica e do hiperandrogenismo comparada ao placebo (Islam *et al.*, 2022).

A alteração da microbiota intestinal também tem sido apontada como uma das causas de inflamação no organismo (Singh *et al.*, 2023). Os probióticos foram considerados como boa opção

para a restauração da flora intestinal, apresentando qualidades anti-inflamatórias, regularizando a microbiota, além de aliviar a resistência à insulina (Islam *et al.*, 2022).

A vitamina D apresenta um papel importante na reprodução, participando do desenvolvimento folicular e a homeostase da glicose, sua deficiência pode agravar alguns sintomas da SOP, como resistência à insulina, irregularidades na menstruação e ovulação. Pacientes com baixos níveis de vitamina D se beneficiam da reposição desse composto (Singh *et al.*, 2023).

#### 4.2. HIPERANDROGENISMO E SUAS MANIFESTAÇÕES (HIRSUTISMO, ACNE)

Segundo Benetti-Pinto (2019), os androgênios aumentam o tamanho dos folículos pilosos, o diâmetro da fibra e a proporção de tempo na fase anágena (fase de rápido crescimento dos pelos), o seu excesso leva ao aumento dos pelos em áreas mais sensíveis ao hormônio, mas à sua perda em região capilar. O tratamento visa reduzir a produção dos hormônios e sua ação na unidade pilossebácea.

##### 4.2.1. Mulheres que não desejam engravidar

Em pacientes que não desejam engravidar, o tratamento considerado como primeira linha para o hirsutismo (manifestação mais comum do excesso de androgênios) é o uso de contraceptivos orais combinados (COCs) (Barbieri; Ehrmann, 2022; Singh *et al.*, 2023; Rashid *et al.*, 2022.). O mecanismo dos COCs funciona através da promoção de *feedback* negativo na secreção de LH, assim levando a uma menor síntese de androgênios pelos ovários, reduzindo a concentração desses hormônios na corrente sanguínea e aumentando a produção de SHBG pelo fígado. Além disso, também são capazes de inibir a conversão periférica de testosterona em di-hidrotestosterona (Singh *et al.*, 2023; Rashid *et al.*, 2022). Enquanto outro estudo apresentou não haver inferioridade entre os COCs com progestógenos mais atuais e os com compostos mais antigos, o uso de contraceptivos com acetato de ciproterona, comparados àqueles contendo levonorgestrel, demonstrou melhora na qualidade de vida total das pacientes após 6 meses de uso (Amiri *et al.*, 2020).

Rashid *et al.* (2022) argumenta que a escolha do progestágeno presente no contraceptivo é importante, uma vez que alguns progestógenos possuem efeitos androgênicos, sendo uma forma de avaliar esse critério o grau de androgenicidade do progestágeno. Os contraceptivos orais combinados mais novos contêm progestinas com menor efeito androgênio (desogestrel, por exemplo) ou até, de ocupar função de antagonista de receptor androgênico (como o acetato de ciproterona e a drospirenona) (Singh *et al.*, 2023).

Após seis meses de tratamento com COCs e, obtendo um resultado não satisfatório, pode ser associado um antiandrogênico para o tratamento do hirsutismo. Já para o tratamento da acne, medidas específicas como cremes são frequentemente prescritas (Benetti-Pinto, 2019). As drogas antiandrogênicas, como a espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida e finasterida vem sendo utilizadas com o objetivo de reduzir o hiperandrogenismo e seus sintomas associados. Tais medicações agem em uma entre três possibilidades, através da a inibição competitiva dos receptores que se ligam aos androgênios; diminuição da produção androgênica; ou inibição da enzima 5-alfa-redutase na pele – a qual converte a testosterona em sua forma ativa – melhorando, assim, a apresentação do hirsutismo. A recomendação é de que seu uso seja considerado após contraindicação ou falha na terapia com COCs após seis meses de tratamento ou falha em terapias cosméticas (como depilação a laser) (Alesi *et al.*, 2023).

Mulheres com contraindicação ao uso de COCs e que evoluem para a utilização de antiandrogênicos devem, porém, garantir uma medida contraceptiva adicional, uma vez que o uso de espironolactona pode gerar, em caso de gravidez, desenvolvimento anormal de genitália externa de feto masculino (Alesi *et al.*, 2023). Uma alternativa anticoncepcional aos COCs seriam terapia cíclica com progesterona, terapia contínua com progesterona (minipílulas), ou dispositivo intrauterino com liberação de progestágeno (DIU) (Barbieri; Ehrmann, 2022a), além do implante subcutâneo, o qual libera etonogestrel (Spritzer, 2022), todas essas terapias também são recomendadas para regularização dos ciclos ovulatórios e diminuição do risco de desenvolvimento de hiperplasia e câncer endometrial, visto que a anovulação crônica promove proliferação exacerbada do endométrio (Barbieri; Ehrmann, 2022a).

A metformina, um sensibilizador da insulina, tem sido usada para o tratamento das manifestações androgênicas devido à correlação entre a hiperinsulinemia e o desenvolvimento de distúrbio da maturação do folículo ovariano e do hiperandrogenismo. Acredita-se que, por reduzir a insulina e os androgênios séricos, poderia regularizar os ciclos menstruais e melhorar o aspecto da acne e hirsutismo, uma vez que o excesso de insulina estimula a secreção androgênica pelos ovários. Todavia, quando comparada aos COCs no tratamento de hirsutismo em mulheres adultas, apresentou menor eficácia em mulheres com IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>, além de apresentar maior risco de efeitos gastrointestinais, porém, quando se comparou o uso de COCs isoladamente, com o uso associado a metformina, o seu uso isolado comprovou ser menos eficaz na abordagem do hirsutismo do que sua associação à biguanida (Fraison *et al.*, 2020).

Não existe atualmente evidência adequada que recomende a associação de metformina e COCs para o tratamento do hirsutismo, visto que ainda é incerto se essa combinação de fármacos apresenta vantagens metabólicas ou cosméticas relevantes. Entretanto, um estudo clínico randomizado dividiu

40 mulheres não obesas em dois grupos, tratadas com COCs exclusivamente, ou COCs em associação a metformina por 4 meses. Como resultado, obteve-se que o grupo que fez uso da associação com a metformina apresentou uma maior redução nos níveis de androstenediona sérica e melhora mais significativa nos níveis de SHBG. Apesar disso, a metformina não é mais indicada como primeira opção no tratamento do hirsutismo e nem outras manifestações da síndrome, embora possa ser usada ocasionalmente, analisando individualmente cada paciente (Barbieri; Ehrmann, 2022b).

#### 4.3. IRREGULARIDADE MENSTRUAL E INFERTILIDADE

##### 4.3.1. Controle da irregularidade menstrual e proteção endometrial

Para pacientes que se apresentam com oligomenorreia decorrente da SOP e que necessitam de proteção endometrial (bem como método contraceptivo ou controle do hirsutismo), a primeira-linha de tratamento são os já comentados COCs. Em casos de impossibilidade de uso de COCs, a recomendação é terapia contínua ou cíclica com progesterona, dispositivo intrauterino com liberação de levonorgestrel (DIU-LNG) (Barbieri; Ehrmann, 2022b) ou implante subcutâneo com liberação de etonogestrel (Spritzer, 2022) para proteção do endométrio.

A opção terapêutica de segunda-linha encontrada é a Metformina, especialmente em pacientes que possuem contraindicação ao uso de contraceptivos orais combinados. Acredita-se que a metformina seja capaz de regularizar os ciclos menstruais de cerca de 50% das portadoras da síndrome (Barbieri; Ehrmann, 2022b). A metformina inibe a gliconeogênese hepática, reduzindo os níveis de insulina circulantes, dessa forma, reduz produção de androgênios e promove a maturação folicular, restaurando o ciclo menstrual (Nicolaidis *et al.*, 2020). Apesar disso, a dose necessária para a regulação dos ciclos menstruais não é determinada, ficando a critério do médico responsável e da individualidade das pacientes, no entanto, usualmente são indicadas doses diárias entre 1500mg a 2000mg da droga (Barbieri; Ehrmann, 2022b).

##### 4.3.2. Infertilidade e indução da ovulação

A disfunção ovulatória é um dos três critérios a serem utilizados quando do diagnóstico, segundo os Critérios de Rotterdam, e a indução da ovulação é uma medida efetiva no tratamento de pacientes com SOP que apresentam essa queixa. A anovulação na SOP ocorre por baixos níveis de FSH e a interrupção da maturação do folículo antral devido à altos níveis de LH, androgênios e insulina (Singh *et al.*, 2023).

Pacientes acima do peso ou obesas que desejam engravidar devem, antes das intervenções medicamentosas, modificar seus hábitos de vida e perder peso. Uma perda de peso de 5 a 7% já é tida como suficiente para regularizar os ciclos menstruais e obter ovulação de forma espontânea. Após falha em atingir os objetivos acima, medicamentos podem ser considerados para o manejo da infertilidade (Rocha *et al.*, 2019).

As opções terapêuticas atuais para o tratamento da infertilidade são: Metformina, Citrato de Clomifeno (CC), Inibidores da Aromatase (Letrozol) e fertilização *in vitro* (FIV).

O CC é um modulador seletivo do receptor de estrogênio e sua atividade antiestrogênica no hipotálamo induz uma mudança na frequência de pulso do GnRH, levando à uma liberação aumentada de FSH pela glândula pituitária, o que estimula o crescimento e maturação do folículo (Rababa'h; Matani; Yehya, 2022; Rashid *et al.*, 2022). Após exclusão de gravidez, o citrato de Clomifeno é iniciado entre o segundo ao quinto dia do ciclo menstrual e administrado por cinco dias, com doses iniciais de 50mg até 250mg por dia (Rashid *et al.*, 2022; Sharpe *et al.*, 2019). Segundo Sharpe *et al.*, (2019) todas as pacientes em uso de CC devem ser avaliadas regularmente através de ultrassonografia para avaliar o crescimento folicular devido às altas taxas de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana associadas ao método.

Inibidores da Aromatase, como o Letrozol, inibem a aromatização dos androgênios em estrogênio, ou seja, bloqueiam a conversão de testosterona e androstenediona em estradiol e estrona, respectivamente. Através da sua ação na redução da atividade estrogênica e aumento da liberação de FSH pelo hipotálamo promovem a estimulação, maturação do folículo e, por fim, a ovulação (Rababa'h; Matani; Yehya, 2022; Rashid *et al.*, 2022; Sharpe *et al.*, 2019). A terapia com Letrozol normalmente é feita nos dias três a sete do ciclo menstrual, com doses diárias de 2,5 a 7,5mg via oral (Salles; Ribeiro; Colodetti, 2021). Rababa'h, Matani e Yehya (2022) sugerem que atualmente o Letrozol seja preferível ao CC no manejo da anovulação, primeiro por ter maiores índices de ovulação (61,7% contra 48,3%) e nascimentos (27,5% contra 19,1%), segundo por apresentar menor tempo de meia-vida e consequentemente menos efeitos adversos. Apesar disso, o seu uso tem sido *off-label*, uma vez que não tem aprovação do FDA para essa indicação. Barbieri; Ehrmann, (2022a) sugeriram recentemente o Letrozol como primeira-opção para indução da ovulação em comparação ao citrato de clomifeno, todavia, recomendam orientação às pacientes acerca do produto não ter aprovação para esse propósito clínico, além de que o CC continua sendo uma alternativa viável e eficaz.

A Metformina tem sido amplamente indicada para o manejo da anovulação na SOP pois, acredita-se que, devido à sua ação capaz de diminuir a resistência à insulina e por conseguinte os androgênios circulantes, ela seja capaz de interferir na maturação folicular (Salles; Ribeiro; Colodetti, 2021). Esse medicamento pode ser usado tanto em monoterapia quanto associada ao letrozol ou

citrato de clomifeno, entretanto, estes fármacos apresentam superioridade em monoterapia na taxa de nascidos vivos quando comparados a metformina em monoterapia. Além disso, atualmente há indicação contrária à sua prescrição rotineira em pacientes com SOP, com exceção às pacientes com intolerância conhecida à glicose e que já falharam na MEV (Barbieri; Ehrmann, 2022a).

Além disso, Notaro; Neto (2022) alega benefício do uso da metformina como medicação adjuvante na indução da ovulação, com aumento nos índices de ovulação e queda nas complicações que essa abordagem pode apresentar, porém os autores sugerem que as pacientes mais beneficiadas por tal prática serão as que apresentam algum grau de resistência à insulina.

Os inositóis são substâncias também utilizadas com o objetivo de reduzir a resistência à insulina e os níveis de testosterona (Rashid *et al.*, 2022). Estudos recentes indicaram que o mio-inositol apresentou melhora na maturação do oócito, além do desenvolvimento folicular, aumentando as probabilidades de gestação (Singh *et al.*, 2023).

Se todas as alternativas acima não apresentarem sucesso desejado, a Fertilização *in vitro* (FIV) é o próximo passo (Barbieri; Ehrmann, 2022a; Nicolaides *et al.*, 2020)

Uma comparação entre as terapêuticas apresentadas, baseada no seu custo e capacidade de gerar gravidez múltipla pode ser vista no Quadro 2

#### 4.3.2.1. Letrozol *versus* Citrato de Clomifeno

No estudo randomizado apresentado por Salles; Ribeiro; Colodetti (2021), a taxa de ovulação do grupo em monoterapia com Letrozol (71,5%) foi significativamente maior ao grupo em monoterapia com o CC (taxa de 49,7%).

#### 4.3.2.2. Letrozol em associação ao Citrato de Clomifeno *versus* Letrozol

De acordo com Salles; Ribeiro; Colodetti (2021, p. 4), dentre as 70 as pacientes participantes do estudo clínico randomizado, as mulheres em terapia combinada (CC mais Letrozol) obtiveram uma taxa de ovulação relativamente maior (77%) em relação àquelas que fizeram tratamento com Letrozol em monoterapia (43%).

#### 4.3.2.3. Letrozol em associação à Metformina *versus* Letrozol

A taxa de ovulação obtida na terapia combinada foi de 75,4%, enquanto na monoterapia com Letrozol foi de 71,5%. Entretanto, também foi encontrada uma taxa maior de aborto na terapia

combinada em relação à terapia isolada, sugerindo então que a monoterapia tenha alcançado uma maior taxa de ovulação efetiva (Salles; Ribeiro; Colodetti, 2021).

#### 4.3.2.4. Citrato de Clomifeno associado à Metformina *versus* Citrato de Clomifeno

Através dos estudos realizados, não foi possível chegar à uma certeza de qual opção terapêutica seja mais eficaz, além disso, foi comprovado que os efeitos colaterais são mais comuns na terapia combinada, pois saltam de 9% para até 37% na associação entre os medicamentos. A taxa de nascidos vivos na monoterapia com CC foi de 24%, entretanto, na associação ela variou de 23 a 34%, portanto os resultados ainda são inconclusivos (Sharpe *et al.*, 2019).

#### 4.3.2.5. Metformina *versus* placebo

Com o placebo, a taxa de nascidos vivos encontrada foi de 19%, já com a Metformina, variou entre 19 a 37%, contudo, pacientes em uso da medicação tem maior risco de desenvolverem sintomas gastrointestinais indesejados (de 19% no placebo para até 40% na monoterapia) (Sharpe *et al.*, 2019).

#### 4.3.2.6. Metformina + Letrozol *versus* Metformina + Citrato de Clomifeno

A associação Metformina + Letrozol resultou em taxas mais altas de gravidez química e clínica (8 e 8,3%, respectivamente), enquanto a Metformina associada com o citrato de clomifeno resultou em gravidez química 4% das vezes e clínica em 2%. Além disso, uma metanálise de 2017 encontrou uma taxa de nascidos vivos maior na terapia combinada entre metformina e letrozol, sugerindo maior eficácia dessa combinação para o propósito (Salles; Ribeiro; Colodetti, 2021).

Quadro 2 – Comparação entre tratamentos para indução da ovulação e o risco da ocorrência de gravidez múltipla

| Indicação      | Tratamento                             | Custo     | Risco de gravidez múltipla                          |
|----------------|----------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------|
| Primeira-linha | Perda de peso                          | Baixo     | Não aumentado                                       |
| Primeira-linha | Letrozol ou Citrato de Clomifeno       | Baixo     | Baixo                                               |
| Segunda-linha  | Injeções de FSH                        | Alto      | Alto                                                |
| Segunda-linha  | Ovarian Drilling (perfuração ovariana) | Alto      | Não aumentado                                       |
| Terceira-linha | Fertilização in vitro (FIV)            | Altíssimo | Alto, porém reduzido se utilizado apenas um embrião |

Fonte: Adaptado de Barbieri e Ehrmann, (2022a, p. 32).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo teve por objetivo conhecer as abordagens terapêuticas usadas no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos, comparando as diferentes frentes de tratamento, suas indicações e resultados.

Devido à natureza não precisamente estabelecida da SOP e sua apresentação multifacetada, com diversas manifestações diferentes, tais como hiperandrogenismo clínico (como hirsutismo e acne), infertilidade, irregularidade menstrual, obesidade, entre outros. Esse estudo considerou então, que, o manejo da síndrome deve ser individualizado de acordo com os desejos, manifestações clínicas e contraindicações apresentadas pelas pacientes. Além disso, após a análise dos estudos pesquisados, foi concluído que não há superioridade até o momento comprovada entre os tratamentos, tanto entre a otimização do estilo de vida, quanto entre as medicações apresentadas no capítulo 4 deste estudo, mas sim que, cada abordagem deve ser indicada de acordo com as manifestações e queixas, com vistas a melhorar a qualidade de vida de cada paciente individualmente.

Outrossim, faz-se necessário a realização de novos estudos relacionados ao manejo terapêutico da SOP, que objetivem comparar, por meio de ensaios clínicos randomizados, as abordagens atuais e novas disponíveis para o tratamento, uma vez que ainda não exista droga aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) – entidade estadunidense que, entre outras funções, aprova as drogas farmacêuticas para os tratamentos específicos – para esta finalidade.

## REFERÊNCIAS

ALESI, S. et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

**eClinicalMedicine**, v. 63, 1 set. 2023. Disponível em:

<<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2823%2900339-5>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

AMIRI, M. et al. Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: A crossover randomized controlled trial. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, n. 1, 31 ago. 2020. Disponível em: <<https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-020-01544-4>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

BARBIERI, R. L.; EHRMANN, D. A. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. **Up To Date**, 10 maio 2022a. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults/print?search=treatment+of+polycystic+ovary+syndrome&s%E2%80%A6>>. Acesso em: 13 abr. 2024.

BARBIERI, R. L.; EHRMANN, D. A. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. **Up To Date**, 1 dez. 2022b. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome/print?search=treatment+of+polycystic+ovary+syn%E2%80%A6>>. Acesso em: 13 abr. 2024.

BENETTI-PINTO, C. L. Tratamento das manifestações androgênicas. In: Síndrome dos ovários policísticos. **Femina**, v. 47, n. 9, p. 535–45, 2019. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/04/1425747/femina-2019-tratamentodasmanifestacoes.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2024.

CHE, X. et al. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 77, n. 6, p. 313–323, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://karger.com/anm/article-pdf/77/6/313/3702436/000519302.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2024.

DE SÁ, M. F. S.; DE MEDEIROS, S. F. Síndrome dos ovários policísticos: Muito além da anovulação hiperandrogênica. **Femina**, v. 49, n. 9, p. 519, 2021. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/1330-revista-femina-2021-vol-49-n-09>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

FRAISON, E. et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 8, 14 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005552.pub3/epdf/full>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

HOEGER, K. M.; DOKRAS, A.; PILTONEN, T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 106, n. 3, p. E1071–E1083, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/106/3/e1071/5992309>>. Acesso em: 22 maio 2024.

ISLAM, H. et al. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. **Women's Health**, v. 18, 2022. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17455057221117966>>. Acesso em: 18 ago. 2023.

NICOLAIDES, N. C. et al. Polycystic ovarian syndrome in adolescents: From diagnostic criteria to therapeutic management. **Acta Biomedica**, v. 91, n. 3, p. 1–13, 11 set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921781/>>. Acesso em: 04 out. 2023.

NOTARO, A. L. G.; NETO, F. T. L. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 39, n. 3, p. 573–579, 1 mar. 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-022-02429-9>>. Acesso em: 18 ago. 2023.

RABABA'H, A. M.; MATANI, B. R.; YEHYA, A. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. **Heliyon**, v. 8, n. 10, 1 out. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36267367/>>. Acesso em: 13 abr. 2024.

RASHID, R. et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 61, n. 1, p. 40–50, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455921003132?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

ROCHA, A. L. et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. **F1000Research**, v. 8, p. 565, 26 abr. 2019. Disponível em: <<https://f1000research.com/articles/8-565/v1>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SADEGHI, H. M. et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. **International Journal of Molecular Sciences.**, v. 23, n. 2, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/583>>. Acesso em: 15 ago. 2023.

SALLES, L. C.; RIBEIRO, M. L. M. M.; COLODETTI, L. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura. **Femina**, p. 636–40, 2021. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358198/femina-2021-4910-636-640.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

SANCHEZ-GARRIDO, M. A.; TENA-SEMPERE, M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. **Molecular Metabolism**, v. 35, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221287782030003X?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SHARPE, A. et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 12, 17 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013505/full>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SINGH, S. et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 4, 1 fev. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1454>>. Acesso em: 13 abr. 2024

SOARES JÚNIOR, J. M. et al. Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. In: Síndrome dos ovários policísticos. **Femina**, v. 47, n. 9, p. 529–535, 2019. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/04/1425746/femina-2019-479-repercuoesmetabolicas.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

SPRITZER, P. M. Contraception for Women with Polycystic Ovary Syndrome: Dealing with a Complex Condition. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 44, n. 4, p. 325–326, 1 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-1748036>>. Acesso em: 18 ago. 2023.