



ANÁLISE DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Nayara Giselly de Lima Gomes¹;
nayaralima131@outlook.com

Roseli Barbosa da Costa¹;
roseli.barbosa96@hotmail.com

Douglas Henrique de Holanda Andrade²
douglasvicencia@gmail.com

Samara Rodrigues Bonfim Damasceno Oliveira³;
samararbdamasceno@hotmail.com

RESUMO: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é distúrbio endócrino-metabólico altamente prevalente em mulheres em idade reprodutiva e pós-menopausa. Essa síndrome apresenta vários fatores prejudiciais para a saúde da mulher, como hiperandrogenismo, resistência à insulina, acne, dificuldades para engravidar, ciclos menstruais irregulares, dislipidemia, além de crises de ansiedade e depressão. Este trabalho de revisão de literatura objetiva trazer mais informações sobre a SOP, bem com analisar a relação dos anticoncepcionais orais no tratamento dessa síndrome. Foram selecionados artigos científicos a partir dos últimos dez anos, com a finalidade de trazer pesquisas mais atuais sobre a temática. Com isso, os estudos demonstraram que os anticoncepcionais orais não tratam a raiz do problema, pois o mesmo causa mais malefícios que benefícios para as mulheres com SOP. Ao contrário que os outros medicamentos como Metformina, Letrozol e Citrato de Clomifeno apresentam, trazendo estes resultados mais favoráveis para a saúde da mulher. Além disso, a prática de atividade física e uma boa alimentação, definidos como tratamento não farmacológicos, trouxeram bons resultados nos fatores reprodutivos e metabólicos para mulheres com desta síndrome. Dessa forma, conclui-se que o tratamento para a SOP é multifatorial, em que não existe um único tratamento que abrange todos os pacientes.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos. Anticoncepcionais orais. Tratamento não farmacológico.

ABSTRACT: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic disorder that is highly prevalent in women of reproductive age and postmenopausal women. This syndrome has several factors that are harmful to women's health, such as hyperandrogenism, insulin resistance, acne, difficulties in getting pregnant, irregular menstrual cycles, dyslipidemia, in addition to anxiety and depression crises. This literature review work aims to provide more information about PCOS, as well as to analyze the relationship of oral contraceptives in the treatment of this syndrome. Scientific articles from the last ten years were selected. Thus, studies have shown that oral contraceptives do not address the root of the problem, as it causes more harm than advantage for women with PCOS. Unlike other medications such as Metformin, Letrozole and Clomiphene Citrate, these results are more favorable for women's health. In addition, the practice of physical activity and good nutrition, defined as non-pharmacological treatment, brought good results in reproductive and metabolic factors for women with this syndrome. Thus, it is concluded that the treatment for PCOS is multifactorial, in which there is no single treatment that covers all patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Oral contraceptives. Non-pharmacological treatment.

¹Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Estácio do Recife.

²Farmacêutico da prefeitura do Recife e Jaboatão dos Guararapes.

³Docente dos Cursos de Saúde do Centro Universitário Estácio do Recife.



1. INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal, a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) tem predominância mundial entre 5% a 22% em mulheres no mundo todo, sendo mais comum na idade reprodutiva, apresentando as primeiras manifestações clínicas na adolescência (DE MEDEIROS; BARBOSA; YAMAMOTO, 2015; MCCARTNEY; MARSHALL, 2016). No entanto, a doença pode ter envolvimento genético, pois evidências mostram origem no ambiente intrauterino (MELO; DIAS; CAVALLI, *et al.*, 2015).

A etiologia da SOP ainda é desconhecida, porém acredita-se que seja um distúrbio multifatorial envolvendo fatores genéticos, metabólicos, endócrinos, ambientais e o estilo de vida da paciente (BEN-SHLOMO; YOUNIS, 2014). Existem inúmeras implicações para a saúde que têm sido associadas ao diagnóstico de SOP, muitas delas constituindo dificuldades para a vida toda, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (RAVN, 2015).

As manifestações clínicas vão variar de acordo com fatores mencionados anteriormente. Mulheres com SOP podem apresentar problemas dermatológicos como hirsutismo e acne. Mais de 80% dessas mulheres apresentam sinais e sintomas com excesso de andrógeno, sendo esse o motivo dos problemas enfrentados por elas (SIRMANS; PATE, 2013). Disfunção ovulatória e irregularidades menstruais são comuns entre mulheres com SOP. A anovulação está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de hiperplasia endometrial e câncer, bem como infertilidade (GOODMAN; COBIN; FUTTERWEIT, *et al.*, 2015).

Os distúrbios da ovulação são a causa da infertilidade em cerca de 25% nas mulheres, sendo a SOP a principal causa dessa infertilidade anovulatória, responsável por aproximadamente 70% de todos os casos. Mulheres com diagnóstico de SOP apresentam várias características endócrinas e metabólicas que estão associadas a essa síndrome, como: obesidade, dislipidemia, Resistência à Insulina (RI), hiperinsulinismo, um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (ROYAL, 2013). Além disso, mulheres com SOP podem ter um risco elevado de aborto espontâneo e dificuldades durante a gravidez, como diabetes gestacional (REES; JENKINS-JONES; MORGAN, 2016; BRUYNEEL; CATTEAU- JONARD; DECANter, *et al.*, 2014).

Os anticoncepcionais orais combinados (ACO), contendo estrogênio (etinilestradiol) e progestogênio, são usados como primeira opção de tratamento para mulheres com SOP, principalmente para as que não planejam engravidar no momento. Sua escolha também se dá por seus benefícios farmacológicos como diminuição na secreção pulsátil de hormônio luteinizante (LH), redução na testosterona circulante total e livre, inibição da atividade da enzima 5 α -redutase, aumento nos níveis de globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), diminuição dos níveis de testosterona livre (fT), aumento da sensibilidade do músculo à insulina, regulação da menstruação, eliminação dos sinais clínicos de hiperandrogenismo e proteção do endométrio contra neoplasias (FAUSER; TARLATZIS; REBAR, *et al.*, 2012; DOKRAS, 2016).



Porém, estudos têm mostrado que o uso dos ACO em longo prazo causa alguns efeitos adversos em mulheres, tais como trombose, resistência à insulina e irregularidades na pressão arterial (HICKSIN; MILES; MCDONNELL, *et al.*, 2011). Diante desse fato, considera-se então, que mulheres com SOP tem mais possibilidades de efeitos adversos usando ACO, por causa da existência de comorbidades correlacionadas à síndrome (HALPERIN; KUMAR; STROUP, *et al.*, 2011). Dessa forma, observa-se que existe uma necessidade de estudo a longo prazo sobre os efeitos e possíveis riscos dos anticoncepcionais orais na vida de pacientes com SOP, pois estas já possuem diversos fatores de risco, por isso também, precisa ser analisado o histórico familiar e estilo de vida, para melhor escolha do tratamento.

Deste modo, o presente trabalho propôs realizar uma revisão de literatura sobre o uso de anticoncepcionais orais no tratamento da síndrome dos ovários policísticos, comparar os riscos e benefícios do uso dos anticoncepcionais orais no tratamento da SOP, avaliar a utilização de farmacoterapia alternativa, além da possibilidade de outros métodos não medicamentosos para esta condição patológica e retratar os potenciais aspectos negativos sobre a qualidade de vida das pacientes diagnosticadas com SOP decorrentes da não adesão à farmacoterapia.

2. METODOLOGIA

Este estudo de revisão de literatura caracterizou-se como exploratório, o qual foi elaborado a partir da busca em bases de dados de artigos científicos, como: Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google acadêmico. O estudo baseou-se nos descritores “Síndrome dos Ovários Policísticos”, “Tratamento não farmacológico”, “Definição”, “Anticoncepcionais Orais”, “Infertilidade”, “Obesidade”, “Resistência à insulina”, “Depressão”, “Ansiedade”, “Atividade Física” e “Métodos Naturais”. Foi realizado um cruzamento entre estas palavras-chaves que abordassem a temática do presente trabalho, bem como descritores sinônimos.

Foram realizadas leituras dos artigos relacionados ao tema definido, e avaliadas as principais ideias dos autores, materiais e métodos utilizados na construção do tema. Como critérios de inclusão foram escolhidos apenas artigos dos últimos 10 anos (2011-2021), com exceção dos documentos sobre a mudança do diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, que são datados em 1992 e 2004. Os artigos foram selecionados nos idiomas português, inglês e espanhol, e a inclusão de um artigo no idioma polonês. Foram excluídos da pesquisa, os artigos de difícil acesso ou com informações insuficientes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é considerada o distúrbio endócrino mais comum em mulheres. Estima-se que uma em cada cinco mulheres na idade reprodutiva apresenta esta síndrome (JAYASENA; FRANKS, 2014). Com a prevalência entre 10% –15%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico da síndrome (BOZDAG; MUMUSOGLU; ZENGIN, *et al.*, 2016). Em 1935, Stein e Leventhal, descreveram pela primeira vez essa condição ginecológica com base em sete mulheres que tinham uma combinação de obesidade,



hirsutismo, amenorreia e ovários policísticos aumentados bilateralmente (AZZIZ; ADASHI, 2016).

Em 1990, uma conferência de especialistas patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) estabeleceu que os principais critérios para diagnosticar a SOP, inclui hiperandrogenismo clínico (determinado pela presença de hirsutismo) e/ou excesso de testosterona total no sangue (TT) associado à disfunção ovariana definida pela presença de oligoamenorréia crônica (oligoanovulação crônica), como principal critério para o diagnóstico da síndrome (ZAWADZKI; DUNAIF, 1992). Em 2003, a conferência de especialistas em Rotterdam adicionou um terceiro critério, baseado na aparência morfológica ovariana por ultrassonografia (definida como Morfologia Ovariana Policística - PCOM). Ou seja, para um diagnóstico definitivo de SOP, a mulher precisa apresentar dois dos três critérios definidos, desde que todas as outras doenças caracterizadas por excesso de andrógeno tenham sido descartadas (ZUMBIR, 2004). Atualmente, os critérios de Rotterdam são os mais utilizados para o diagnóstico de SOP em adultos (TEEDE; MISSO; COSTELLO, et al., 2018).

A SOP é acompanhada por extensas comorbidades, como também as pacientes com SOP podem manifestar características endócrinas, reprodutivas, psicológicas e metabólicas (DOKRAS; SAINI; GIBSON-HELM, et al., 2017). As características hormonais e reprodutivas incluem excesso de hormônio luteinizante (LH), hiperandrogenismo, perturbações ovulatória, desenvolvimento folicular aberrante, fertilidade diminuída e um risco aumentado de aborto espontâneo (DUMESIC; OBERFIELD; STENER-VICTORIN, et al., 2015). E, caso a gravidez for atingida, ainda se tem risco de dificuldades durante a gestação, incluindo diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos e parto prematuro (BOYLE; TEEDE, 2016).

A característica do componente metabólico da SOP está ligada à obesidade, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, resistência à insulina, esteatose hepática e dislipidemia, que amplificam o risco de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (DUMESIC; OBERFIELD; STENER-VICTORIN, et al., 2015; JOHAM; PALOMBA; HART, 2016; DOHERTY; NEWNHAM; BOWER, et al., 2015). Apesar do grande impacto que a SOP causa na saúde da mulher, ainda não existe cura para a SOP e nenhum medicamento foi aprovado especificamente para esta síndrome, a maioria dos medicamentos são usados de forma off-label (quando o medicamento não é aprovado para a indicação que está sendo usado) para tratar os sintomas (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

O hiperandrogenismo representa um atributo principal da SOP, ocorrendo em 60% dos pacientes, sendo, então, os níveis elevados de andrógenos a característica mais constante (LIVADAS; PAPPAS; KARACHALIOS, et al., 2014). Mulheres com SOP hiperandrogênica apresentam níveis elevados de vários andrógenos, incluindo testosterona (T) e os pró-andrógenos androstenedionas (A4) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), bem como a enzima necessária para converter pró- andrógenos em andrógenos bioativos, 3 β - hidroxisteróide desidrogenase (3 β - HSD) no soro (KEEFE; GOLDMAN; ZHANG, et al., 2014; PALOMBA; FALBO; CHIOSSI, et al., 2014). O excesso de andrógenos pode ser induzido pela resistência à insulina e hiperinsulinemia, pois eles causam uma redução nos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais, o que leva a um aumento subsequente de andrógenos livres e perfis metabólicos desfavoráveis (PAPPALARDO; VITA; BARI, et al., 2017).



3.2. QUALIDADE DE VIDA DAS PACIENTES COM SOP

Mulheres com diagnóstico de SOP têm predomínio de comorbidades em comparação com as mulheres sem SOP (GILBERT; TAY; HIAM, et al., 2018; GLINTBORG; ANDERSEN, 2017). As pesquisas clínicas envolvendo indivíduos com SOP durante as últimas quatro décadas, têm sido dominadas pela infertilidade e subfertilidade, fornecendo evidências para o aumento da prevalência de complicações na gravidez e resultados menos favoráveis da gravidez em comparação com mulheres sem SOP, incluindo parto prematuro, como também, desenvolvimento de diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos (YU; CHEN; RAO, et al., 2016; QIN; PANG; LI, et al., 2013; KJERULF; SANCHEZ- RAMOS; DUFFY, 2011).

Além disso, mulheres com SOP são mais propensas à baixa autoestima, imagem corporal negativa, ansiedade e depressão. Isso por causa das preocupações com a infertilidade e a saúde em longo prazo, juntamente, com as mudanças corporais como acne, hirsutismo e obesidade (DEEKS; GIBSON-HELM; TEDE, 2010). A infertilidade anovulatória, provoca menstruações irregulares, infrequentes ou ausentes, como também, menstruação abundante e prolongada, mesmo em mulheres que não estão tentando engravidar. Em consequência disso, estima-se mulheres com SOP tenham um número limitado de filhos, sendo um número médio de até dois filhos (WEST; VAHASARJA; BLOIGU, 2014).

O hirsutismo é uma condição definida como crescimento excessivo de pelos e geralmente mais pronunciado no queixo, pescoço, parte inferior da face e costeletas. O hirsutismo tende a se desenvolver gradualmente e se intensifica com o ganho de peso (GOODMAN; COBIN; FUTTERWEIT, et al., 2015). Além disso, mulheres com sobrepeso ou com obesidade apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória (GAMBINERI; PATTON; ALTIERI, et al., 2012). No entanto, por mais que a resistência à insulina seja intensificada com a obesidade, observou-se utilizando a técnica padrão ouro de hiperinsulinêmico glicêmico, que a SOP exibe resistência à insulina mesmo entre pacientes magros com SOP (STEPTO; CASSAR; JOHAM, et al., 2013).

Em 2015, foi publicado um estudo polonês sobre depressão em mulheres com SOP, feito pelo Departamento de Infertilidade e Endocrinologia Reprodutiva da Universidade Médica de Poznań. Foram encontradas características de depressão em 50% do total de 84 pacientes com SOP, que responderam ao questionário Beck Depression Inventory (BDI), onde 32 mulheres tinham intensidade leve, 8 eram moderadas e 2 eram graves (GLOWINSKA; ZIELONA-JENEK; PAWELCZYK, et al., 2016). Uma meta-análise mais recente de 11 estudos, publicada em 2017, realizada em uma grande amostra representativa de pacientes com SOP (3.050 indivíduos e 3.858 mulheres do grupo controle) de 10 países diferentes, mostrou que os sintomas de depressão, independentemente de sua gravidade, ocorrem quase quatro vezes mais frequentemente em mulheres com SOP (CESTA; MÅNSSON; PALM, 2016).

As mulheres com SOP têm maiores riscos de desenvolvimento de tumores dependentes de estrogênio, devido à oligovulação ou anovulação crônica que causa exposição prolongada ao estrogênio. Entre os possíveis cânceres, estão o câncer endometrial (CE), ovário e de mama, sendo o CE mais possível nessa situação. Outros fatores de risco bem conhecidos para esses cânceres é a obesidade, diabetes mellitus tipo 2, nuliparidade, primeiro nascimento em idade avançada, também são mais comuns entre mulheres com SOP (DUMESIC; LOBO, 2013).



3.3. ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NO TRATAMENTO DA SOP

Os anticoncepcionais orais (ACO) são usados como primeira linha para o tratamento de controle em longo prazo da SOP, para tratar a regularidade menstrual, acne e hirsutismo (YILDIZ, 2015). Essas pílulas possuem dois componentes principais, o estrogênio e a progesterona. A ação do estrogênio é impedir a formação e maturação dos folículos ovarianos ao inibir o FSH e a progesterona, que não apenas suprime a ovulação inibido o LH, mas também aumenta a viscosidade do muco cervical e impede que o espermatozoide e fertilize o óvulo (CHRISTIN-MAITRE, 2013). Além disso, pode aumentar a concentração de globulina ligada aos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de testosterona livre e do papel periférico dos andrógenos, permitindo que a privação de andrógenos ocorra (YILDIZ, 2015).

Já o progestógeno, age principalmente através do espessamento do muco cervical evitando a penetração do esperma. Além disso, inibem a ovulação em graus alteráveis, reduzem a atividade dos cílios nas trompas de Falópio e alteram o endométrio (HATCHER, 2011). Alguns exemplos de ACO clínicos atuais são desogestrel/ etinilestradiol (Marvelon), acetato de ciproterona/etinilestradiol (Diane- 35) e drospirenona/etinilestradiol (Yasmin). Alguns estudos descobriram que o etinilestradiol tem efeitos mais fortes no metabolismo do fígado do que o estradiol natural, incluindo a síntese de SHBG, angiotensina e alguns fatores de coagulação sanguínea dependentes de estrogênio.

No entanto, estudiosos começaram a estudar outros tipos de estrogênio que são fisiologicamente semelhantes em forma ao estrogênio endógeno, incluindo 17- estradiol, valerato de estradiol e estetrol, os quais como objetivo, transpor os efeitos metabólicos da terapia com ACO (SITRUK-WARE; NATH, 2013). O tratamento com ACO pode restaurar o ciclo menstrual, melhorar o hiperandrogenismo e a contracepção e proteger o endométrio, ajudando assim a prevenir o câncer (YILDIZ, 2015). HARRIS et al (2017), publicou um estudo no qual descobriu que pacientes com SOP e ciclos menstruais irregulares possuem um risco reduzido de tumor seroso ovariano, mas para aquelas pacientes que nunca usaram o tratamento com ACO ou estão com sobrepeso, o risco de tumor de borda serosa ovariana será maior.

Os ACO estão associados a hipertensão, dislipidemia e elevação de proteína C reativa (PCR-us), um marcador de inflamação, além do risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica. Além disso, o uso de ACO aumenta o risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), principalmente, dependendo do peso e idade da paciente (DE BASTOS; STEGEMAN; ROSENDAAL, et al., 2014). Do ponto de vista clínico, muitas mulheres usam ACO por curtos períodos e devido à juventude dessas pacientes, o risco cardiovascular adicional provavelmente é clinicamente irrelevante.

No entanto, estudos sugerem que o uso de longo prazo em pacientes obesos mais velhos com SOP pode não ser benéfico para o risco cardiovascular. Na utilização dos ACO para o tratamento da SOP, se faz necessário analisar os prós e os contras, de acordo com o perfil da paciente. Pois, este medicamento pode reduzir o risco de câncer endometrial em 50-70% na população com SOP, em contrapartida, também pode apresentar risco de efeitos cardiometabólicos, que já são acentuados em mulheres com SOP, principalmente se forem obesas (DUMESIC; LOBO, 2013).



3.4. OUTRAS OPÇÕES FARMACOLÓGICAS

O medicamento Citrato de Clomifeno (CC) é utilizado como primeira linha de solução para a indução da ovulação. O CC é um modulador do receptor de estrógeno, quando administrado concorre com o estrógeno através dos receptores tanto na hipófise quanto do hipotálamo, impedindo que haja o mecanismo de ação do feedback negativo. A proliferação endometrial fica inadequada por estar relacionada ao efeito antiestrogênico do CC, com isso, ocorre baixa chance de implantação do embrião, visto que a penetração do espermatozoide se torna mais difícil (BROWN; FARQUHAR; BECK, et al., 2011).

Já, a metformina, reduz a hiperinsulinemia e decaimento aos níveis séricos da testosterona cerca de 20% a 25% de mulheres portadoras desta síndrome. Estudos afirmam que o uso da metformina é benéfico para a função ovulatória. Em um estudo de meta-análise para paciente portador desta síndrome, foi relatado um crescimento nos níveis de gravidez, este índice de nascidos vivos recebeu a metformina (TANG; LORD; NORMAN, et al., 2012).

Entretanto, o uso desta medicação não é indicado como primeira linha para tratamento de infertilidade ovulatória para mulheres com SOP (GOODMAN; COBIN; FUTTERWEIT, et al., 2015). Por outro lado, o letrozol é utilizado em mulheres com SOP, sendo administrado como escolha para impedir o efeito antiestrogênico no endométrio. Além do que, ajuda o feedback da hipófise ovariana, contendo um risco menor para o progresso de múltiplos folículos, se comparada ao antiestrogênico, em que diminui a conversão periférica de androgênio e estrogênio nas células granulosa ovariana, havendo um bloqueio do inibidor aromatase (PALOMBA, 2015). O letrozol foi a primeira linha de tratamento para a indução ovulatória em mulheres com a SOP, em que seu índice de massa corporal superior a 30kg correspondente com maior índice de nascidos vivos em comparação ao ano anterior (LEGRO; ARSLANIAN; EHRMANN, et al., 2013).

3.5. ALTERNATIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Diante do exposto, é importância avaliar métodos de tratamento para esta doença, não sendo exclusivamente anticoncepcional, mas uma dieta com baixo nível de carboidratos é fundamental, principalmente, para os pacientes que tem resistência à insulina. A prática de atividade física minimiza a obesidade e níveis de colesterol. A utilização de chás, medicamentos diuréticos, vitamina D e acupuntura, também podem ser aliados para o tratamento da síndrome (ROCHA; SILVEIRA; RODRIGUES, et al., 2013).

Em um preparo de exercício aeróbico com intervalo (atividades alternadas, com intensidade de esforço moderado, a alta atividade com pouco esforço em fase de recuperação) foi notório que houve uma redução no índice da obesidade central, na qual se teve melhoria nos níveis de testosterona. Como também, outras práticas de atividade física como exercícios aeróbicos combinados ou sozinhos sem redução dietética (não havendo restrição), diminuem a gordura abdominal e corporal, ocasionando uma melhoria na ovulação e no fluxo menstrual (BENHAM, YAMAMOTO, FRIEDERINCHE, et al., 2018).

Além do mais, os medicamentos fitoterápicos melhoram o ciclo menstrual, que tem uma atribuição considerável para o equilíbrio no estado hormonal e reestabelece a melhoria na disfunção reprodutiva. Ademais, o uso de suplementos vitamínicos e o uso de chás entre o período de seis meses também controla o ciclo menstrual (KORT; LOBO, 2014). Também existem opções de medicamentos bioativos como a canela, no qual, o seu uso mostrou como



resultado a redução do hormônio antimulleriano (encarregado por células presente no óvulo, responsável por regular o processo e o desenvolvimento dos folículos), se comparado à metformina apresentou menos efeitos colaterais (WIWEKO; SUSANTO, 2017).

Relacionado com o tratamento com ervas medicinais, são aplicados a um longo tempo, como recursos terapêuticos para problemas de infertilidade em pacientes portadores desta síndrome e problemas ginecológicos. Através de estudos abordados, se tem um abrangente espectro de ervas, podendo melhorar aspectos relacionado à SOP, *Cinnamomum verum*, *Trigonella foenum-graecum* L, e a *Vitex agnus-castus*, são exemplos de ervas que são capazes de controlar a obesidade, a resistência insulínica, excesso de androgênio, e problemas menstruais ovulatórios (DOU, ZHENG, LI, et al., 2018).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados foram feitos através de tabelas, nas quais foram relacionados os resultados dos trabalhos de autores distintos sobre o tema abordado. Foram analisados um total de 68 trabalhos, os quais foram dispostos de acordo com os dados relacionados às diversas alternativas terapêuticas sobre a SOP.

Os anticoncepcionais orais na maioria dos casos são utilizados como tratamento de primeira linha, porque as pacientes são diagnosticadas com SOP ainda na adolescência, devido a isso, torna-se um manejo de longo prazo em pacientes sem necessidades reprodutivas. No entanto, modificação do estilo de vida é considerada o tratamento de primeira linha, independentemente do estado de fertilidade, e mesmo sem adição de metformina.

As estratégias de tratamento utilizadas para a SOP, focam principalmente no controle da sintomatologia em vez de agir na etiologia subjacente com a implementação de intervenção no estilo de vida e o uso de pílulas anticoncepcionais orais (OCP) ou metformina (LEGRO; ARSLANIAN; EHRMANN, *et al.*, 2013; TEEDE; MISSO; COSTELLO, *et al.*, 2018; CONWAY; DEWAILLY; DIAMANTI-KANDARAKIS, *et al.*, 2014; AUBLE; ELDER; GROSS, *et al.*, 2013). No entanto, essa abordagem normalmente não consegue obter uma boa resposta e não ameniza o risco de desenvolver complicações a longo prazo (AL KHALIFAH; FLOREZ; DENNIS, *et al.*, 2016). O quadro 1 abaixo aborda uma análise geral dos estudos contemplados na presente pesquisa.

Quadro 1. Análise conceitual dos estudos analisados nesta revisão. A associação da síndrome dos ovários policísticos com o desencadeamento de outras condições à saúde da mulher.

Autor(es), ano	Resultados
Yu, <i>et al.</i> , (2016); Qin, <i>et al.</i> , (2013); Kjerulf; Sanchez- Ramos; Duffy, (2011)	A SOP está relacionada à infertilidade, complicações na gravidez, parto prematuro, diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos.
Dumesic; Lobo, (2013)	As mulheres com SOP têm maiores riscos de desenvolvimento de tumores dependentes de estrogênio. Entre os possíveis cânceres, estão o câncer endometrial (CE), ovário e de mama, sendo o (CE) o mais comum
Jayasena, <i>et al.</i> , (2014)	A SOP se manifesta em mulheres que estão em idade reprodutiva, 1 em cada 5 é diagnóstica com SOP.
Livadas, <i>et al.</i> , (2014)	O hiperandrogenismo é a característica mais constante, representando 60% das pacientes.
West; Vahasarja;	Pacientes diagnósticas com SOP apresentam ciclos menstruais



Bloigu, (2014)	irregulares, podendo ser ausentes ou abundantes. Por causa disso, estima-se que mulheres com SOP temos um número máximo de 2 filhos
Dumesic, <i>et al.</i> , (2015); Joham; Palomba; Hart, (2016); Doherty <i>et al.</i> , (2015)	A SOP está ligada a obesidade, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, resistência à insulina, esteatose hepática e dislipidemia, que amplificam o risco de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular
Dumesic, <i>et al.</i> , (2015)	As mulheres com SOP podem apresentar excesso de hormônio luteinizante (LH), hiperandrogenismo, perturbações ovulatória, alto desenvolvimento folicular, fertilidade diminuída e um risco aumentado de aborto espontâneo.
Boyle, <i>et al.</i> , (2016)	Mulheres com SOP que conseguem engravidar, corre o risco de ter dificuldades na gravidez, como diabetes gestacional, desregularidades na hipertensão e parto prematuro
Cesta; Månsson; Palm, (2016)	Destaca que os sintomas de depressão, independentemente de sua gravidade, ocorrem quase quatro vezes mais frequentemente em mulheres com SOP.
Glowinska; Zielona-Jenek; Pawelczyk, <i>et al.</i> , (2016)	Foram encontradas características de depressão em 52% do total de 84 pacientes com SOP.
Dokras, <i>et al.</i> , (2017)	Destaca que a SOP causa inúmeros problemas para as mulheres, sendo eles endócrinos, reprodutivos, psicológicos e metabólicos.

Análise 1:

Um estudo realizado com 90 pacientes recém diagnosticadas com SOP, entre 23 e 28 anos de idade, no qual foram divididos em três grupos: Grupo 1 (ACO), Grupo 2 (Metformina) e Grupo 3 (Metformina + ACO). Todos os pacientes foram explicados sobre medidas de estilo de vida saudáveis e conselhos dietéticos para redução de peso. A dose inicial de metformina foi de 500mg/dia, que foi aumentada até 2.000 mg/dia gradualmente ao longo de 1 mês. O ACO usado foi uma pílula de combinação padrão composta de etinilestradiol 35mcg e acetato de ciproterona 2mg. Irregularidades menstruais, hirsutismo e ganho de peso foram os sintomas de apresentação mais comuns em todos os três grupos. Os pacientes do Grupo 3 apresentaram IMC (Índice de Massa Corporal) e RI (resistência à insulina) maiores em comparação aos outros grupos (Quadro 2).

Quadro 2. Análise dos anticoncepcionais orais combinados, a metformina de forma individual e a junção dos dois medicamentos utilizados para a síndrome do ovário policístico, assim como os resultados e reações adversas desses medicamentos. Obtido de fonte adaptada de (KUMAR, KV. S HARI, *et al.*, 2018).

Farmacoterapia	Resultados	Reações adversas
Anticoncepcionais Orais Combinados (ACO)	O uso de ACO resultou em redução do hirsutismo e RI, e aumento do percentual de gordura corporal.	Um paciente desenvolveu erupção cutânea



		autolimitada após ACO.
Metformina	A metformina isoladamente mostrou redução de hiperandrogenismo, dislipidemia, inflamação e gordura corporal. Porém, mostrou uma melhora insignificante na redução do número de pacientes com hirsutismo grave. O uso de metformina resultou em uma tendência definitiva de mudança no ambiente metabólico do paciente.	Dois pacientes desenvolveram intolerância gastrointestinal transitória.
Metformina + ACO	O grupo de combinação também mostrou resultados semelhantes aos do Grupo 2.	
Sobre todos os grupos	Parâmetros hormonais, inflamatórios e de composição corporal não foram significativamente diferentes entre os três grupos. A irregularidade menstrual e o hirsutismo melhoraram significativamente em todos os grupos.	

Análise 2:

Um outro estudo retrospectivo investigou a eficácia e segurança do letrozol para pacientes com SOP, com idade entre 18 e 45 anos. No total, foram analisados 136 casos de mulheres com infertilidade com SOP, sendo que 68 pacientes receberam 2,5mg de letrozol por dia, e os outros 68 casos receberam 50mg de citrato de Clomifeno (CC) por dia. Em ambos os grupos, as pacientes foram submetidas a letrozol ou CC começando no dia 3 do ciclo por 5 dias consecutivos por até 5 ciclos menstruais. Caso não houvesse resposta ou ocorresse uma resposta ovulatória pobre, a dose era aumentada nos ciclos subsequentes. A dose diária máxima de letrozol foi de 7,5 mg e de CC foi de 150 mg (Quadro 3).

Quadro 3. Análise dos medicamentos letrozol e citrato de clomifeno, usados para o tratamento da SOP, tais como seus resultados e reações adversas. Obtido de fonte adaptada de (GUANG; HUI-JUAN; LI, *et al.*, 2018).222

Farmacoterapia	Resultados	Reações adversas
Letrozol	O Letrozol não apresentou melhores resultados no desfecho primário de nascidos vivos, peso ao nascer e sexo do bebê. Como também, em desfechos secundários do número de mulheres com concepção, gravidez, perda de gravidez, perda de gravidez no primeiro trimestre e ovulação, em comparação com indivíduos no grupo de clomifeno.	Os eventos adversos entre 2 grupos, não teve diferença significativa. Nenhuma morte relacionada ao tratamento em mulheres ocorreu em nenhum dos grupos, exceto 1 morte fetal no grupo de clomifeno.
Citrato de Clomifeno	Desempenha um papel no tratamento de mulheres com infertilidade com SOP.	

Análise 3:

Ainda para analisar o uso de anticoncepcionais orais combinados no tratamento da SOP, um estudo experimental, de fase 3, prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego



com setenta mulheres com SOP clássica (hirsutismo grave, oligoanovulação e morfologia ovariana policística ovariana). Receberam ACO + bicalutamida (BC) (50 mg / d) ou ACO + placebo (P) por 12 meses (Quadro 4).

Quadro 4. Resultados da análise do anticoncepcional oral mais bicalutamina e o anticoncepcional mais um placebo, mostrando o efeito colateral. Obtido de fonte adaptada de (GUANG; HUI-JUAN; LI, *et al.*, 2018).

Resultados	Efeito colateral
O grupo ACO + BC teve uma redução maior de hirsutismo grave em comparação com o grupo ACO + P. A combinação de ACO + BC foi significativamente mais eficaz do que apenas o ACO.	As mulheres que receberam ACO + BC apresentaram: cefaléia, ganho de peso, sensibilidade mamária, náusea, perda da libido, edema, hepatotoxicidade, fadiga, aumento de colesterol total, aumento de lipoproteína de baixa densidade e alterações do humor.
	ACO + P teve valores de bilirrubina ligeiramente fora da faixa normal registrados apenas na linha de base.

Análise 4:

Um outro estudo de revisão sistemática analisou o uso de alguns medicamentos no tratamento da SOP em pacientes entre 12 a 35 anos. Os medicamentos desse estudo foram: metformina, anticoncepcionais orais (ACO), espironolactona, flutamida, pioglitazona, metformina-ACO, metformina-espironolactona, metformina-flutamida, intervenção no estilo de vida, metformina-estilo de vida, metformina-OCP-flutamida e metformina-flutamida-pioglitazona. Vários tipos de progestágenos foram usados em formulações de OCP, incluindo drospirenona, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrel, progestina e noretindrona. As intervenções no estilo de vida foram implementadas em 10 ensaios clínicos randomizados, nos quais 6 estudos forneceram conselhos sobre modificação do estilo de vida no momento da inscrição dos pacientes e 4 estudos implementaram uma intervenção ativa no estilo de vida, que incluiu um nutricionista e/ou terapia com exercícios. Entre os estudos incluídos, 2.400 pacientes foram randomizados. O IMC médio foi de 27,6 kg/m², e 19 estudos (43%) incluíram pacientes com sobrepeso ou obesos; 8 desses estudos envolveram pacientes com resistência à insulina como critério de inclusão. Os critérios diagnósticos para SOP variaram de acordo com o estudo. Em 19 (43,2%) estudos, uma ultrassonografia documentando ovários policísticos foi necessária para a inscrição. A disglícemia foi diagnosticada com base nos resultados da glicose em 2 horas após a carga de glicose oral com base na definição da American Diabetes Association. A duração mediana do tratamento foi de 6 meses, variando de no mínimo 3 a 24 meses (Quadros 5 e 6).

Quadro 5. Resultados dos métodos utilizados no tratamento da SOP, de acordo com a condição clínica do paciente. Obtido de fonte adaptada de (AL KHALIFAH; FLOREZ; ZORATTI, *et al.*, 2020).

Causa clínica	Resultados
Regulação menstrual	Esta evidência foi identificada a partir de 10 ensaios em que 607 pacientes foram randomizados para 8 intervenções. A regulação do ciclo



	<p>menstrual foi definida como o número de ciclos por mês. A evidência de Meta-Análise de Rede (NMA) não mostrou nenhuma mudança estatisticamente importante na regulação menstrual em todas as intervenções. Evidências de qualidade moderada de evidências diretas provenientes de 1 Ensaio Clínico Randomizado (RCT) com 18 pacientes mostraram aumento da regulação menstrual por metformina-estilo de vida versus estilo de vida (diferença média [MD], 0,33 ciclo / mês; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,02-0,64), e evidências de baixa qualidade mostraram aumento da regulação menstrual por metformina versus estilo de vida (MD, 0,14; IC 95%, 0,04-0,25), ACO versus placebo (MD, 0,58; IC 95%, 0,49-0,67), ACO versus intervenção no estilo de vida (MD, 0,62; IC 95%, 0,71-0,53).</p>
Hirsutismo	<p>Vinte e cinco ensaios (n = 1401) de 13 intervenções relataram hirsutismo usando o sistema de pontuação de Ferriman-Gallwey. Monoterapia com intervenção no estilo de vida, metformina, ACO, espironolactona, flutamida, pioglitazona ou terapia combinada com metformina-ACO, metformina-espironolactona, metformina-flutamida foram associados a reduções estatisticamente importantes no hirsutismo em relação ao placebo. Toda a terapia combinada levou a uma maior redução nos escores de hirsutismo em comparação com a monoterapia.</p>
Disglicemia	<p>Os resultados da disglicemia estavam disponíveis para 7 intervenções em 10 RCTs (n = 639). Evidências de qualidade moderada sugerem que o tratamento com monoterapia com ACO resulta em aumentos estatisticamente importantes na disglicemia em comparação com monoterapia com metformina OR 2,98 (95% CrI, 1,02-8,96). Isso significa que o risco absoluto de disglicemia é de 57 por 100 pacientes entre os usuários de ACO (IC 95%, 1-100 pacientes a mais), dado o risco basal de 24% entre os controles. Não houve diferença estatisticamente importante entre outras intervenções na rede.</p>
Índice de Massa Corporal (IMC)	<p>A evidência de alteração do valor basal no IMC estava disponível em 34 RCTs (n = 1798). Não foram observadas diferenças estatisticamente importantes entre as intervenções.</p>
Perfil Lipídico	<p>Colesterol total: Vinte e dois ensaios clínicos randomizados (n = 1.017) relataram colesterol total. Evidências de qualidade moderada a alta sugerem que uma diminuição estatisticamente importante no colesterol total foi observada em pacientes tratados com monoterapia com metformina em comparação com monoterapia com ACO (MD, -28,74 mg / dL; 95% CrI, -48,66 a -8,82), com um efeito estatístico aumento importante no nível de colesterol total para a comparação da monoterapia com ACO em comparação com o placebo (MD, 41,52 mg / dL; 95% CrI, 3,75-77,43).</p> <p>Triglicerídeo: A evidência sobre triglicerídeos estava disponível em 27 RCTs (n = 1056). Não foram observadas diferenças estatisticamente importantes entre as intervenções.</p> <p>LDL: A evidência sobre o LDL foi relatada em 28 ensaios clínicos randomizados (n = 1197). Uma redução estatisticamente importante,</p>



	<p>com base em evidências de qualidade moderada a alta, foi observada para pacientes tratados com terapia combinada de metformina-flutamida em comparação com monoterapia ACO (MD, -22,43 mg / dL; 95% CrI, -42,31 a -2,75). Nenhuma diferença estatisticamente importante foi estimada para qualquer intervenção em comparação com o placebo.</p> <p>HDL: Evidências sobre HDL foram relatadas em 30 ensaios clínicos randomizados (n = 1255 pacientes). Evidências de qualidade moderada a alta sugerem que o tratamento com espironolactona foi associado a um aumento de HDL em comparação com placebo (MD, 22,01 mg / dL; IC 95%, 0,15-43,63) e comparado com flutamida (MD, -31,89 mg / dL; 95% CrI, -58,25 a -5,78).</p> <p>Testosterona: Evidências sobre testosterona foram relatadas em 34 estudos (n = 1811). Todas as intervenções, com exceção do estilo de vida, flutamida e pioglitazona, foram estimadas para reduzir os níveis totais de testosterona em relação ao placebo.</p>
Acne	<p>Oito ensaios (n = 478) relataram resultados de acne. Os ensaios não usaram uma escala validada para medir a acne; alguma contagem de lesão ativa implementada por paciente, número de pacientes com acne ou acne grave. Portanto, a heterogeneidade nas definições de resultados impediu uma síntese quantitativa das evidências. No geral, os pacientes em uso de metformina, ACO e intervenção no estilo de vida mostraram redução da acne por DM 0,5 a 2 desde o início.</p>

Quadro 6. Efeitos adversos dos métodos utilizados no tratamento da SOP. Obtido de fonte adaptada de (AL KHALIFAH; FLOREZ; ZORATTI, *et al.*, 2020).

Efeitos adversos
<p>Quatorze estudos envolveram 1.133 pacientes. Seis estudos relataram eventos adversos menores, 7 eventos adversos gastrointestinais e 2 eventos adversos graves para pacientes randomizados para receber metformina, ACO, metformina-espironolactona, metformina-ACO, ACO-espironolactona ou placebo. No entanto, a heterogeneidade no relatório de resultados impediu a síntese quantitativa das evidências. No geral, os pacientes experimentaram eventos adversos menores ou gastrointestinais com metformina e ACO mais do que com espironolactona. Embora poucos pacientes desenvolveram eventos adversos graves com ACO. BHATTACHARYA <i>et al.</i> relataram 1 paciente no grupo de etinilestradiol 30mcg + desogestrel 150mg que desenvolveu hipertensão e 1 paciente no grupo de etinilestradiol 30mcg + drospirenona 3mg que desenvolveu teste de função hepática alterado. HAGAG <i>et al.</i> relataram que 3 pacientes desenvolveram sintomas depressivos menores e 1 paciente desenvolveu menorragia que recebeu etinilestradiol 35 mcg + acetato de ciproterona 10 mg. KRIPLANI <i>et al.</i> relatou suspeita de trombose. O paciente foi randomizado para receber etinilestradiol 30 mcg + desogestrel 150 mcg. O paciente tinha fortes dores no membro inferior esquerdo. A avaliação Doppler não mostrou evidências de trombose.</p>

Tendo como objetivo analisar o uso dos ACO no tratamento da SOP, os resultados mostram que os ACO são bastante eficazes na redução do hirsutismo grave, restauração do ciclo menstrual e acne. Principalmente, se este for utilizado juntamente com o medicamento



bicalutamida. No entanto, apresentam inúmeros efeitos colaterais, o que fez com que muitas pacientes do estudo da análise 3, desistissem do tratamento.

O medicamento letrozol não apresenta eficácia superior ao citrato de clomifeno para as mulheres com infertilidade com SOP. Sendo então, sua eficácia inconsistente se comparada ao CC, faz-se necessário um estudo a longo prazo de ambos os medicamentos para o tratamento dessa síndrome.

A metformina apresentou resultados mais benéficos e sem inúmeros efeitos colaterais que dificultasse a continuidade das pacientes no tratamento. Por ter resultados mais satisfatório para à saúde da mulher, a metformina demonstrou ser a melhor escolha comparada aos outros medicamentos citados. No entanto, é preciso saber quais sintomas se faz necessário tratar primeiro, e se a paciente estará disposta a enfrentar os efeitos colaterais, para que só assim se tenha a melhor escolha do medicamento para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

Além disso, em relação à saúde da mulher com SOP, mudanças no estilo de vida fazem muita diferença como a prática de atividade física e dieta com uma boa alimentação. Pois, perda de peso é recomendada como terapia de primeira linha para o controle da infertilidade em mulheres com sobrepeso e obesas com SOP. Estudos têm mostrado que essas mudanças influenciam no melhoramento dos fatores reprodutivos e metabólicos das mulheres com SOP. Na classificação da associação médica brasileira, a prática de atividade física tem um grau de recomendação do tipo A. O processo de emagrecimento obtido por mudanças, tem o potencial de auxiliar significativamente na diminuição dos graus circulante de esteroides sexuais e como consequência a volta dos ciclos ovulatórios (BARONI; REIS, 2011; CALIXTO; DOMINGUES; PAULA, *et al.*, 2012).

A prática de atividade física auxilia na redução de peso e diretamente na resistência à insulina, com esta prática as células musculares colocam as catecolaminas na função de regulador da glicose do meio extracelular para fibras musculares, limitando a necessidade de células musculares. Como o efeito disso, há uma evolução relacionada à resistência insulínica (CAMBIAGHI, 2014). Os exercícios físicos são adequados para mulheres com SOP, com a finalidade de conter a diabetes mellitus tipo 2 e a resistência insulínica, os quais estão entre os principais sintomas apresentados por estas mulheres. Essa mudança no estilo de vida traz um amplo benefício na sensibilização da insulina, em que o quadro declina, ocorrendo assim, um domínio glicêmico e reduzindo a taxa de gordura corporal (ANWAR; SAFA; SHIKALGAR, *et al.*, 2017).

Por conseguinte, o uso de anticoncepcionais orais é uma escolha individual para cada paciente, dependendo do seu quadro clínico. Se faz necessário orientar a paciente para os riscos e benefícios dos ACO para o tratamento da SOP. Visto que, o uso prolongado de ACO pode levar a risco de trombose e/ou doenças cardiovasculares. O profissional de saúde deve procurar mostrar escolhas que envolva o uso de métodos naturais ou outros tipos de medicamentos que tenham ação benéfica na maioria dos sintomas causados pela SOP, e que tenham o mínimo de reações adversas, com isso, busca-se sempre a alternativa que traga um melhor efeito para a saúde da mulher.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como conclusão da presente pesquisa foi possível analisar os riscos e benefícios que os anticoncepcionais orais causam em mulheres com a SOP, e o quanto esta síndrome prejudica a saúde da mulher, além disso, também foram apresentados outros tipos de medicamentos, como a metformina e alternativas não farmacológicas que podem ser utilizados no tratamento desta síndrome e que melhoram os sintomas da SOP, de maneira até mais significativa que os ACO, sem causar tantos efeitos adversos curtos e de longo prazo. Todavia, até o presente momento nenhum estudo definiu um tratamento ideal para a SOP, uma vez que, todos esses medicamentos são usados de forma off-label (quando o medicamento não é aprovado para a indicação que está sendo usado). No entanto, essa pesquisa pode contribuir facilitando e melhorando a aquisição de conhecimentos sobre esta temática e abrindo portas para estudos futuros.

REFERÊNCIAS

AL KHALIFAH R, FLOREZ I, ZORATTI M, DENNIS B, THABANE L, BASSILIOUS E. Efficacy of Treatments for Polycystic Ovarian Syndrome Management in Adolescents, **Journal of the Endocrine Society**, Vol. 5, n 1, p 1-11, 2021.

AL KHALIFAH RA, FLOREZ ID, DENNIS B, THABANE L, BASSILIOUS E. Efficacy of treatments for polycystic ovarian syndrome management in adolescents: a systematic review and network meta-analysis, **Pediatrics**, Vol 137, maio 2016.

ANWAR, SAFA; SHIKALGAR, NIGAR, Prevention of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: A review. **sciencedirect**, Vol 11, n 2, p S913-S917, Dez 2017.

AUBLE B, ELDER D, GROSS A, HILLMAN JB. Differences in the management of adolescents with polycystic ovary syndrome across pediatric specialties. **Sciencedirect** Vol 26, n 4, p 234-238. Ago 2013.

AZZIZ; ADASHI EY. STEIN E LEVENTHAL: 80 anos depois. **Am J Obstet Gynecol**. 214: 247, p 1-247, e11, 2016.

BARONI, A.L.L.R.; REIS, F.M. Disfunções ovulatórias. In: CAMARGOS, A.F.; PEREIRA, F.A.N. CRUZEIRO, I.K.D.C. MACHADO, R.B. Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade: soluções para as questões da ciclicidade feminina. Belo Horizonte: Coopmed, 2011. Capítulo 128.

BEN-SHLOMO I; YOUNIS JS. Pesquisa básica em SOP: estamos alcançando novas fronteiras? **Reprod. Biomed**. Linha 28 (6), p 669 – 683, 2014.



BOYLE JA; TEEDE HJ SOP: Refinando recursos de diagnóstico em SOP para otimizar os resultados de saúde. **Endocrinol.** p 630–631, Nov 2016.

BOZDAG G; MUMUSOGLU S; ZENGİN D; *ET AL.* The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction.** Vol.31, n12, p 2841–2855, set 2016.

BROWN J; FARQUHAR C; BECK J; BOOTHROYD C *ET AL.*; 2009 Clomiphene and anti-estrogens for ovulation induction in PCOS. **Cochrane Database Syst Rev.** 2011.

BRUYNEEL A; CATTEAU-JONARD S; DECANter C *ET AL.* Síndrome dos ovários policísticos: quais são os riscos obstétricos? **Gynecol Obstet Fertil.** Vol 42, p 104–111, 2014.

CALIXTO, C. F. S.; DOMINGUES, T. M.; PAULA, A. L. C.; RODRIGUES, A. M.S.; SANTOS, L. C.; FERREIRA, A. V. M.; OLIVEIRA, D. R. Estado nutricional e consumo alimentar de pacientes portadoras de síndrome de ovários policísticos. **Rev. Min. Enferm.;** v.16, No. 2, p. 159-165, abr/jun 2012.

CAMBIAGHI, A.S. SOP - Síndrome do Ovário Policístico. Centro de Reprodução Humana do IPGO - Instituto Paulista de Ginecologia e Obstetrícia, 2014.

CESTA CE; MÅNSSON M; PALM C; *ET AL.* SOP - Síndrome do Ovário Policístico. **Psychoneuroendocrinology.** Vol 73, p 196–203, 2016.

CHRISTIN-MAITRE S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** Vol 27, n 1, p 3–12, Fev 2013.

CONWAY G, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, *ET AL.*, ESE PCOS Special Interest Group European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. **Eur J Endocrinol.** Vol 171, p 489-498, 2014.

D.A. DUMESIC; R.A. LOBO; **Cancer risk and PCOS, Steroids.** Vol 78, p 782–785, 2013.

DE BASTOS M.; STEGEMAN BH; ROSENDAAL FR *ET AL.* Contraceptivos orais combinados: trombose venosa. **Cochrane DatabaseSystRev.** 2014.

DE MEDEIROS SF; BARBOSA JS; YAMAMOTO MMW. Comparação das vias esteroidogênicas entre pacientes com síndrome dos ovários policísticos normoandrogênicos e hiperandrogênicos e mulheres com ciclos normais. **J ObstetGynaecol Res.** Vol 41, p 254–63, 2015.



DEEKS A; GIBSON-HELM M; TEEDE H; Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome (PCOS): a comprehensive investigation. **FertilSteril**. Vol 93, n 7,1, p 2421-2423, Maio 2010.

DOHERTY DAP; NEWNHAM JP; BOWER C; *ET AL* Implications of Polycystic Ovary Syndrome for Pregnancy and for the Health of Offspring. **Obstet Gynecol**. Vol 125, p 1397-1406, 2015.

DOKRAS A. Uso não contraceptivo de anticoncepcionais hormonais combinados orais na síndrome dos ovários policísticos – riscos versus benefícios. **FertilSteril**. 2016.

DOKRAS A; SAINI S; GIBSON-HELM M; *ET AL*. Lacunas no conhecimento entre médicos a respeito dos critérios diagnósticos e gestão da síndrome do ovário policístico. **FertilSteril**. Vol 107, p 1380–1386, 2017.

DOU L; ZHENG Y; LI L; *ET AL*. The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. **Reprod Biol Endocrinol**. Vol 99, Out 2018.

DUMESIC DA; OBERFIELD SE; STENER-VICTORIN E; *ET AL* Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocr**. Vol 36, n 5, p 487–525, out 2015.

ESCOBAR-MORREALE HF. Síndrome dos ovários policísticos: definição, etiologia, diagnóstico e tratamento. **Nat.Endocrinol**. Vol 14, p 270–284; 2018.

FAUSER BC; TARLATZIS BC; REBAR RW; *ET AL*. Consenso sobre os aspectos de saúde da mulher na síndrome do ovário policístico (SOP): o 3o Grupo de Workshop de Consenso de SOP patrocinado pela ESHRE / ASRM de Amsterdã. **FertilSteril**. Vol 97, p 28–38; 2012.

FRANCIANE ROCHA DE FARIA; LAÍS SILVEIRA GUSMÃO; ELIANE RODRIGUES DE FARIA; *ET AL*. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa (UFV)**. Vol 59, n 4, p 341-346, ago 2013.

GAMBINERI A; PATTON L; ALTIERI P *ET AL*. A síndrome do ovário policístico é um fator de risco para diabetes tipo 2: resultados de um estudo prospectivo de longo prazo. **Diabetes**, 2012.

GILBERT EW; TAY CT; HIAM DS; *ET AL*. Comorbidades e complicações da síndrome dos ovários policísticos: uma visão geral de revisões sistemáticas. **ClinEndocrinol (Oxf)**. Vol 89, 2018.



GLINTBORG D; ANDERSEN M. Comorbidade médica na síndrome dos ovários policísticos com foco especial nas doenças cardiometabólicas, autoimunes, hepáticas e oncológicas: uma revisão atualizada. **CurrOpinObstet Gynecol**. Vol 29, p 390-396, 2017.

GLOWINSKA A; ZIELONA-JENEK M; PAWELCZYK A; *ET AL*. Determinants of emotional problems and mood disorders in women with polycystic ovary syndrome. **Ginekol**. Vol 87, No 6, p 405–410, 2016.

GOODMAN NF; COBIN RH; FUTTERWEIT W; *ET AL*. Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, Colégio Americano de Endocrinologia e Revisão Clínica do Estado de Doença da Sociedade de Excesso de Andrógenos e PCOS: Guia para as Melhores Práticas na Avaliação e Tratamento da Síndrome do Ovário Policístico - Parte 1. **Prática de Endocrino**. Vol 21, p 1291–300, 2015.

GUANG, HUI-JUAN; LI, FENG; SHI, JUN. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome. **Medicine, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)**. Vol 97, n 44, p 1-4, nov 2018.

HAI-FENG YU , HONG-SU CHEN, DA-PANG RAO, JIAN GONG. Associação entre a síndrome do ovário policístico e o risco de complicações na gravidez: uma revisão sistemática e meta-análise compatível com prisma. **Medicine (Baltimore)**. Vol 95, 2016.

HALPERIN IJ; KUMAR SS; STROUP DF; *ET AL*. A associação entre a pílula anticoncepcional oral combinada e resistência à insulina, disglícemia e dislipidemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. **Hum Reprod**. Vol 26, p 191–201, 2011.

HARRIS HR; TITUS LJ; CRAMER DW *ET AL*. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population- based case-control study. **Int J Cancer**. Vol 140, p 285–91, 2017.

HATCHER RA. **Technologic contraceptive**. New York: Ardent Media; 2011.

HICKSIN SS; MILES KL; MCDONNELL BJ; *ET AL*. investigadores do estudo ENIGMA O uso da pílula anticoncepcional oral está associado ao aumento da rigidez das grandes artérias em mulheres jovens: o estudo ENIGMA. **J Hypertens**. Vol 29, p 1155– 1159, 2011.

JAYASENA; CN; FRANKS; S. A gestão de pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Nat. Rev. Endocrinol**. Vol 10, p 624 – 636, 2014.

JL BENHAM; JM YAMAMOTO; CN FRIEDENREICH, *ET AL*. papel do treinamento físico na síndrome dos ovarios policisticos: uma revisão sistemática e meta- análise. **Epub**. Ago 2018.



JOHAM AE; PALOMBA S; HART R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. **Reprod Med.** Vol 34, p 93–101, 2016.

KANSRA AR. Síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. **J Clin Outcomes Manage.** Vol 23, 2016

KEEFE CC; GOLDMAN MM; ZHANG K.; *ET AL.* Medição de Treze Hormônios Esteroides em Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico e Controle de Mulheres Usando Espectrometria de Massa Cromatografia Líquida-Tandem. **PLoS ONE.** 2014;

KJERULFF LE; SANCHEZ-RAMOS L; DUFFY D. Resultados da gravidez em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma meta-análise. **Am J ObstetGynecol.** Vol 204, 2011.

KORT DH; LOBO RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicality in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **American journal of obstetrics and gynecology.** Vol 211 No 5: p 487, Nov 2014.

KUMAR, Kv. s Hari et al. A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. **Journal Of Family Medicine And Primary Care.** Vol 7, No 3, p 551-556, Jun 2018

LEGRO RS; ARSLANIAN AS; EHRMANN DA, *ET AL.* Diagnóstico e tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. **J ClinEndocrinolMetab.** Vol 98, p 4565–4592, 2013.

LIVADAS S; PAPPAS C; KARACHALIOS A *ET AL.* Prevalência e impacto da hiperandrogenemia em 1218 mulheres com ovário policístico síndrome. **Endócrino.** Vol 47, p 631–638, 2014.

MCCARTNEY CR; MARSHALL JC. Síndrome dos ovários policísticos. **New Engl J Med.** Vol 375, p 54–64, 2016

MELO AS; DIAS SV; CAVALLI RC; *ET AL.* Patogênese da síndrome dos ovários policísticos: avaliação multifatorial da fase fetal à menopausa. **Reprodução.** Vol 150, n 1, p 11-24, 2015.

MORETTI, COSTANZO *ET AL.* Combined Oral Contraception and Bicalutamide in Polycystic Ovary Syndrome and Severe Hirsutism: a double-blind randomized controlled trial. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism.** Vol 103, n 3, p 824-838, Dez 2017.

PALOMBA S. Inibidores da aromatase para indução da ovulação. **J Clin Endocrinol Metab.** Vol 100, p 1742–1747, 2015.



Palomba S; Falbo A; Chiossi G; *ET AL.* Perfil lipídico em mulheres grávidas não obesas com ovário policístico síndrome: Um estudo clínico prospectivo controlado. **Esteróides**. Vol 88, p 36– 43, 2014.

PAPPALARDO MA; VITA R; DI BARI F; *ET AL.* Gly972Arg de IRS-1 e Lys121Gln de polimorfismos de PC-1 atuam de maneira oposta na síndrome dos ovários policísticos. **J Endocrinol Investig**. Vol 40, p 367–376, 2017.

QIN JZ; PANG LH, LI MJ; *ET AL.* Complicações obstétricas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise. **Reprod Bio Endocrinol**. Vol 11, n 56, 2013.

RAVN P. Novos paradigmas na SOP: tolerância à glicose diminuída e risco cardiovascular. **Abordagem clínica. Minerva Ginecol**. Vol 67, n 2, p 217-223, 2015.

REES DA, JENKINS-JONES S, MORGAN CL. Resultados reprodutivos contemporâneos para pacientes com síndrome dos ovários policísticos: um estudo observacional retrospectivo **J Clin Endocrinol Metab**. Vol 10, p 1664– 1672, 2016.

ROYAL COLLEGE, Centro Nacional de Colaboração para a Saúde da Mulher e da Criança Fertilidade no Reino Unido: Avaliação e Tratamento para Pessoas com Problemas de Fertilidade. **OfObstetricians&Gynecologists**. London: 139, 2013.

SIRMANS SM; PATE KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Epidemiol**. Vol 6, p 1–13, 2013.

SITRUK-WARE R; NATH A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. Vol 27, p 13–24, 2013.

STEPTO NK; CASSAR S; JOHAM AE *ET AL.* Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance in the euglycemic-hypersulemic clamp. **Hum Reprod**. Vol 28, n 3, p 777-784, Mar 2013.

TANG T; LORD JM; NORMAN RJ; *ET AL.* Medicamentos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-qui-ro-inositol) para mulheres com síndrome dos ovários policísticos, oligo amenorreia e subfertilidade. **Cochrane Database Syst Rev**. Vol 16, n 5, 2012.

TEEDE HJ; MISSO ML; COSTELLO MF; *ET AL.* Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para a avaliação e tratamento da síndrome do ovário policístico. **Clin. Endocrinol**. Vol 89, p 251–268, 2018.



WEST, S, VAHASARJA, M, BLOIGU, A. O impacto de oligoamenorréia auto-relatada e hirsutismo na fertilidade e sucesso reprodutivo ao longo da vida: resultados da Coorte de Nascimentos da Finlândia do Norte. *Zumbir*. 1966; *Reprod*. Vol 29, n 3, p 628 – 633, 2014.

WITCHEL SF; OBERFIELD S; ROSENFELD RL; *ET AL*. O diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. *Horm Res Paediatr*. 2015.

WIWEKO B; SUSANTO CA. The effect of metformin and cinnamon on serum anti-mullerian hormone in women having PCOS: A Double-blind, randomized, controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. Vol 10, n 1, p 31– 6, Jan/Mar 2017.

YILDIZ BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol 100, p 794–802, 2015.

ZAWADZKI; JK; DUNAIF; A. Critérios de diagnóstico para síndrome dos ovários policísticos. In: *Síndrome do Ovário Policístico*. **dunaif, a, givens, jr., haseltine, fp, merriam, gr (eds)**. **blackwell, ma, EUA**; p 377 – 384, 1992.

ZUMBIR. The PCOS consensus workshop group sponsored by ESHRE / ASRM rotterdam. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reprod*. Vol 19, n 1, p 41 – 47, 2004.