

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Isabella Morais de Oliveira
Rachel Brandão Albuquerque de Almeida

**IMPACTOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NA SAÚDE
FEMININA: UMA REVISÃO**

São Paulo
2023

Isabella Morais de Oliveira
Rachel Brandão Albuquerque de Almeida

**IMPACTOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NA SAÚDE
FEMININA: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo
2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Oliveira, Isabella Morais de

Impactos da síndrome dos ovários policísticos na saúde feminina: uma revisão / Isabella Morais de Oliveira, Rachel Brandão Albuquerque de Almeida. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
48 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Anovulação 2. Hiperandrogenismo 3. Metabolismo 4. Resistência à insulina I. Almeida, Rachel Brandão Albuquerque de II. Xylaras, Beatriz Duarte Palma III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 618.1

Isabella Morais de Oliveira
Rachel Brandão Albuquerque de Almeida

**IMPACTOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NA SAÚDE
FEMININA: UMA REVISÃO**

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho às mulheres portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos, que lutam por um diagnóstico correto por anos e muitas vezes são tratadas incorretamente.

AGRADECIMENTOS - ISABELLA

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar chegar onde estou e conquistar tudo que conquistei. Agradeço aos meus pais, por sempre me incentivarem nos estudos e me apoiarem independentemente de tudo, fazendo sempre o que fosse possível por mim. Ao meu esposo, Marcos, por acreditar em mim mais do que qualquer pessoa e nunca me deixar desistir, sempre querer me ver crescer. Aos meus amigos, que estiveram comigo em toda a jornada da faculdade, em especial à minha dupla Rachel por dividir este trabalho comigo. Aos professores que nos acompanharam nestes anos, por todo o aprendizado e paciência.

AGRADECIMENTOS - RACHEL

Agradeço aos meus pais por todo o amparo e incentivo recebido durante esta jornada e por sempre se esforçarem para me proporcionar o melhor. Aos professores pelo incentivo, conhecimento compartilhado e por todo o auxílio em todas as angústias que surgiram neste período. Aos meus amigos pelo o apoio, força e torcida por mim neste caminho trilhado e em particular à Isabella, minha dupla, que foi um suporte e me acompanhou tão de perto neste momento.

EPÍGRAFE

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”

Max Weber

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença crônica endócrino-ginecológica que acomete cerca de 5% a 20% das mulheres no planeta. É uma doença de difícil diagnóstico, uma vez que apresenta características muito similares a outras doenças, como o hiperandrogenismo, e há diversos critérios para o diagnóstico. É uma síndrome que afeta não só a parte reprodutiva da saúde da mulher, mas também o metabolismo geral, sendo uma de suas principais características a presença de resistência insulínica. O objetivo deste estudo é revisar os mecanismos envolvidos e as diferentes implicações da SOP na saúde feminina. Este estudo inclui abordagens que se aprofundam na fisiopatologia desta doença para compreender a relação das características da SOP e como o metabolismo afeta a fertilidade e vice-versa. Será abordada desde a dificuldade de chegar ao diagnóstico preciso até como essas mulheres são afetadas na reprodução humana assistida, como, por exemplo, com a Síndrome do Hiperestímulo Ovariano devido ao elevado número de folículos. Não há ainda uma cura para a SOP, apenas tratamento para seus sintomas. Estudos revelaram melhora da Síndrome com mudanças no estilo de vida, com implementação de atividade física na rotina e alimentação saudável, com dietas low carb. Nota-se escassez ainda nos estudos da SOP, devido à alta variedade de características, não sendo possível definir um tratamento adequado ou uma fisiopatologia específica.

Palavras-chave: anovulação; hiperandrogenismo; metabolismo; resistência insulínica.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome is a chronic endocrine-gynecological disease that affects approximately 5% to 20% of women worldwide. It is a challenging condition to diagnose, as its characteristics closely resemble those of other diseases, such as hyperandrogenism, and there are several criteria for its diagnosis. This syndrome not only impacts the reproductive aspect of women's health, but also the general metabolism, one of its main features is the presence of insulin resistance. The aim of this study is to understand the various implications of PCOS on women's health. The research encompasses investigations into the pathophysiology of this disease to comprehend the relationship between PCOS characteristics and how metabolism affects fertility and vice versa. It will address the difficulties in reaching an accurate diagnosis and how these women are affected in assisted human reproduction, such as Ovarian Hyperstimulation Syndrome due to the high number of follicles. Currently, there is no cure for PCOS, only treatment for its symptoms. Studies have revealed improvements in the Syndrome with changes in lifestyle, with the implementation of physical activity in the routine and healthy eating habits, including low-carb diets. The scarcity of PCOS studies is notable, due to the high variability of its characteristics, making it challenging to define an appropriate treatment or a specific pathophysiology.

Keywords: anovulation; hyperandrogenism; insulin resistance; metabolism.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOs	Anticoncepcionais orais
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMH	Hormônio Antimulleriano
CHC	Anticoncepcionais hormonais combinados
DCV	Doença Cardiovascular
DHT	Di-hidrotestosterona
FAS	Folículos Antrais
FIV	Fertilização in vitro
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCO	Ovários policísticos
RHA	Reprodução Humana Assistida
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SHO	Síndrome do Hiperestímulo Ovariano
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
T4	Hormônio tireoidiano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	15
3 METODOLOGIA	16
4 DESENVOLVIMENTO	17
4.1 FISIOLOGIA MENSTRUAL	17
4.2 A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	21
4.2.1 Diagnóstico	23
4.2.1.1 Diagnóstico em adolescentes	25
4.2.2 Anovulação e distúrbios menstruais	26
4.3 SOP E METABOLISMO	27
4.4 TRATAMENTO	30
4.4.1 Tratamento não farmacológico	30
4.4.2 Tratamento farmacológico	32
4.4.2.1 Anticoncepcionais orais	33
4.4.2.2 Espironolactona	33
4.4.2.3 Metformina	34
4.4.2.4 Eflornitina	34
4.5 IMPACTO NA REPRODUÇÃO HUMANA	34
4.5.1 Citrato de clomifeno	35
4.5.2 Letrozol	35
4.5.3 Gonadotrofinas	36
4.5.4 Fertilização in vitro	36
4.5.5 Gravidez múltipla	37
4.5.6 Síndrome do Hiperestímulo Ovariano	37

5 CONCLUSÃO

39

REFERÊNCIAS

40

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) acomete cerca de 5% a 20% das mulheres em idade reprodutiva. A SOP possui três características marcantes: hiperandrogenismo, que é o aumento dos níveis de andrógenos, ovários com múltiplos e pequenos cistos e disfunção ovulatória/menstrual. O diagnóstico é difícil de ser fechado, uma vez que há diversas características diferentes em cada mulher e os sintomas são semelhantes a outras doenças que possuem o hiperandrogenismo. Atualmente, o critério de diagnóstico mais utilizado é o de Rotterdam, no qual é fechado pelo médico caso a mulher tenha pelo menos duas dessas três características: hiperandrogenismo, ovários com aspecto policístico à ultrassonografia e alteração na menstruação. A SOP está relacionada a vários problemas que podem influenciar a qualidade de vida destas mulheres, dentre eles transtornos no metabolismo – como a resistência insulínica; hiperinsulinemia; possível obesidade e hipertensão ou qualquer distúrbio que altere reações químicas no organismo; problemas cardiovasculares; problemas psicológicos como ansiedade e depressão; e infertilidade. Devido à sua complexidade, fatores interferentes e sua etiologia não muito bem definida, ainda não existe uma cura ou tratamento eficaz comprovado (BARTHELMESS, 2014).

Dois dos principais problemas relacionados ao metabolismo, causados pela SOP, são a resistência à insulina e a hiperinsulinemia. Por isso, um dos exames solicitados pelo médico é a curva insulínica. A insulina pode estar envolvida na secreção anormal do hormônio luteinizante (LH), que é um hormônio produzido pela adenohipófise e é responsável pelo amadurecimento dos folículos, além de ser responsável pela secreção ovariana de andrógenos (hormônios masculinos). Ainda, a insulina é capaz de diminuir a síntese hepática da Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais (SHBG), assim, aumenta a quantidade de andrógenos livres – o que leva ao hiperandrogenismo (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

Estudos mostram que uma melhor qualidade de vida, ligada à atividade física constante e à alimentação saudável, reduz os sintomas da SOP e pode até regular a ovulação, o que mostra que o metabolismo realmente influencia na patologia da doença (KOLITSKI, 2022).

Um dos principais sintomas da SOP é a anovulação crônica – ou seja, a mulher pode passar meses sem ovular e, portanto, sem menstruar. Esse é um fator que

contribui na preocupação de quem é acometido pela síndrome, uma vez que a falta de ovulação pode gerar dificuldade para engravidar, fazendo com que essas mulheres procurem especialistas em Reprodução Humana Assistida (RHA) (FERREIRA, 2006).

A RHA pode ajudar essas mulheres com a indução da ovulação por meio de medicamentos como o Letrozol. Em casos em que a mulher fará estímulo ovariano para congelamento de oócitos, é necessário cuidado para não causar Síndrome do Hiperestímulo Ovariano (SHO), que é uma complicação decorrente do uso de medicamentos de estímulo, caracterizada por uma resposta ovariana exagerada e podendo levar a graves complicações, já que causa risco de rompimento dos ovários. Essa síndrome geralmente aparece em mulheres com alta reserva ovariana – como as mulheres acometidas pela SOP (PEREIRA, 2021). É importante manter uma dieta rica em proteínas, evitar exercícios físicos para não causar torção dos ovários e fazer o uso correto dos medicamentos prescritos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo é realizar um levantamento retrospectivo de informações em bibliotecas virtuais e bases de dados, para analisar e discutir as informações mais recentes referente ao impacto da Síndrome dos Ovários Policísticos na saúde da mulher.

2.2 Objetivo específico

Objetiva-se caracterizar a Síndrome dos Ovários Policísticos, analisando o aspecto da fertilidade e da saúde da mulher, desde a anovulação até uma possível Síndrome do Hiperestímulo Ovariano. Além disso, descrever como o metabolismo, principalmente da glicose, pode influenciar esse cenário, visto que ele é a soma de reações químicas que ocorre internamente no organismo para suprir as necessidades tanto estruturais quanto energéticas do corpo e possui algumas funções como degradação de nutrientes para obtenção de energia e síntese e degradação de biomoléculas, processos conhecidos como anabolismo e catabolismo respectivamente.

3 METODOLOGIA

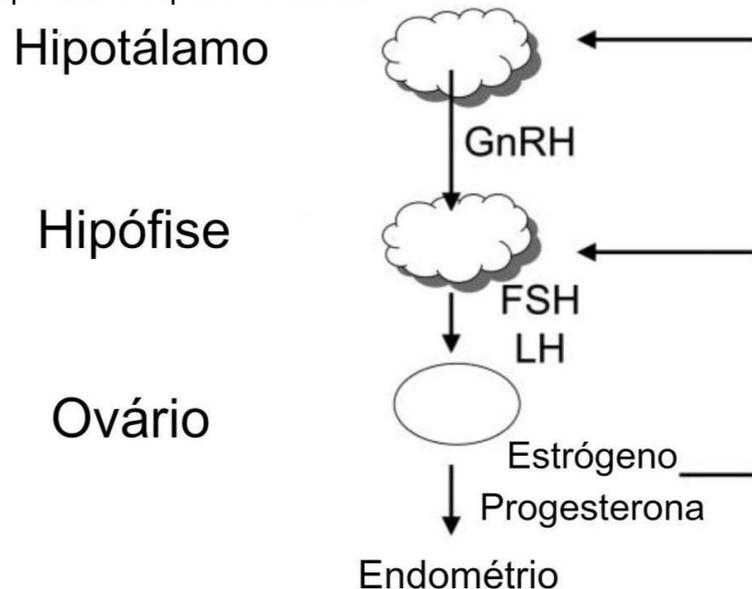
Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados e bibliotecas eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico por artigos científicos e teses de mestrado e doutorado, além de livro com foco em Reprodução Humana Assistida. Para a pesquisa eletrônica, foram utilizados os termos “hiperandrogenismo”, “anovulação”, “resistência insulínica”, “metabolismo”, “fertilização in vitro”, “diagnóstico”. Foram selecionados 64 artigos, com datas de 2002 até o ano de 2023, nos idiomas português e inglês e utilizando como critério exclusão de artigos por meio da utilização de palavras chaves e limite de data.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Fisiologia menstrual

O ciclo menstrual tem em média 28 dias, porém pode ter variações entre 17 a 35 dias (GRIEGER, 2020), e irá ocorrer por uma série de fatores envolvendo hipotálamo, hipófise anterior, ovário e endométrio (figura 1), além de que fatores ambientais também poderão influenciá-lo. Em um ciclo menstrual normal, o hipotálamo irá secretar o hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), este, por sua vez, irá estimular a secreção de hormônios gonadotróficos, que são o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH); o FSH subirá quando se iniciar a menstruação e causará o desenvolvimento folicular no ovário. O ovário irá secretar estrogênio, sendo o principal o estradiol, hormônio responsável pela proliferação do endométrio.

Figura 1 - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal



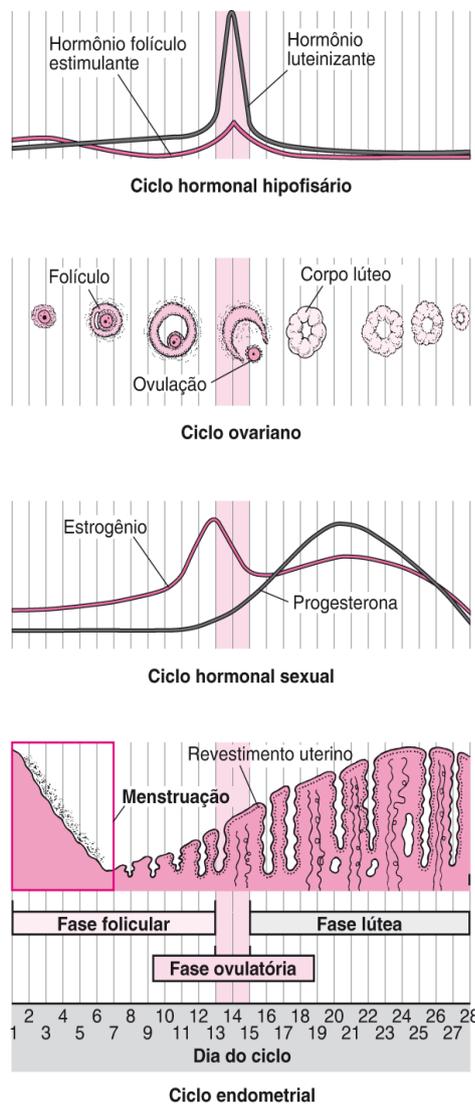
Fonte: Adaptado de Hawkins e Matzuk, 2008.

Nota: Imagem que representa o eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal, a ação de cada hormônio em seu alvo e o feedback positivo do ovário à nível do hipotálamo.

Quando houver um pico de estrogênio, ocorrerá um feedback positivo para o hipotálamo aumentar a frequência de pulsos de GnRH e assim haverá um estímulo da hipófise para produção de LH e posteriormente atingindo seu pico, que será responsável pela liberação do oócito do folículo, processo denominado ovulação. Esta fase é denominada fase folicular (HAWKINS, 2010; REED, 2018).

Após o oócito ser liberado, ainda haverá resquícios de células foliculares, que se tornarão o corpo lúteo devido à ação do LH, tendo, assim, o início da fase lútea. O corpo lúteo irá secretar progesterona, hormônio responsável por tornar o endométrio um local ideal para a fixação do embrião e inibina A, que irá suprimir o FSH hipofisário, impedindo o crescimento de outros folículos ovarianos. Se houver de fato a fertilização, o corpo lúteo será mantido pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio produzido pelo trofoblasto. Caso a fertilização não ocorra, o corpo lúteo irá se degenerar, sendo denominado, então, corpo albicans, fazendo com que caiam os níveis de inibina e progesterona. Assim se encerra a supressão do FSH, havendo descolamento do endométrio em razão de estrogênio em baixos níveis, e se inicia, então, um novo ciclo (figura 2) (HAWKINS, 2010).

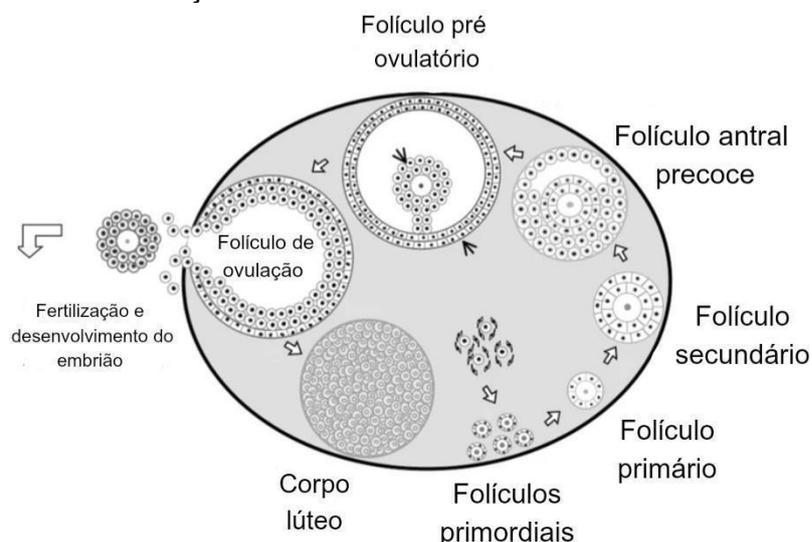
Figura 2 - Ciclo menstrual



Nota: Esquema do ciclo menstrual demonstrando como cada hormônio, revestimento uterino e folículo irão agir conforme cada dia do ciclo em um período de 28 dias.

Nos ovários, na zona de epitélio germinativo, se encontram os folículos, que são a unidade funcional dos ovários, sendo que dentro de cada um haverá um ovócito (gameta feminino). Há um processo denominado foliculogênese ovariana (figura 3), no qual as células germinativas são chamadas para um pool de folículos primordiais em crescimento, e então eles se desenvolvem em folículos primários e depois em folículos secundários. Estes folículos apresentam receptores de FSH e, com isso, irão se desenvolver mais, podendo virar um folículo antral, tendo em vista que sem FSH os folículos irão involuir ou degenerar. As células da teca estarão presentes no primeiro estágio de folículo pré-antral e produzirão andrógenos, que serão convertidos em estrogênio por um membro do citocromo P450 nas células granulosas. O FSH induzirá a proliferação de células granulosas e o aumento de receptores para FSH, com isso, será criado um microambiente com altas concentrações de estrogênio, desenvolvendo ainda mais o folículo antral (figura 4). As células da teca e da granulosa farão com que haja altos níveis de estrogênio dentro do folículo, assim, haverá uma diminuição de FSH da hipófise, tendo neste momento a seleção de apenas um folículo dominante; os folículos que não foram capazes de criar este microambiente e não estavam no estágio apropriado irão se degenerar (DUFFY *et al.*, 2018; HAWKINS, 2010; REED, 2018; DEMAYO, 2021).

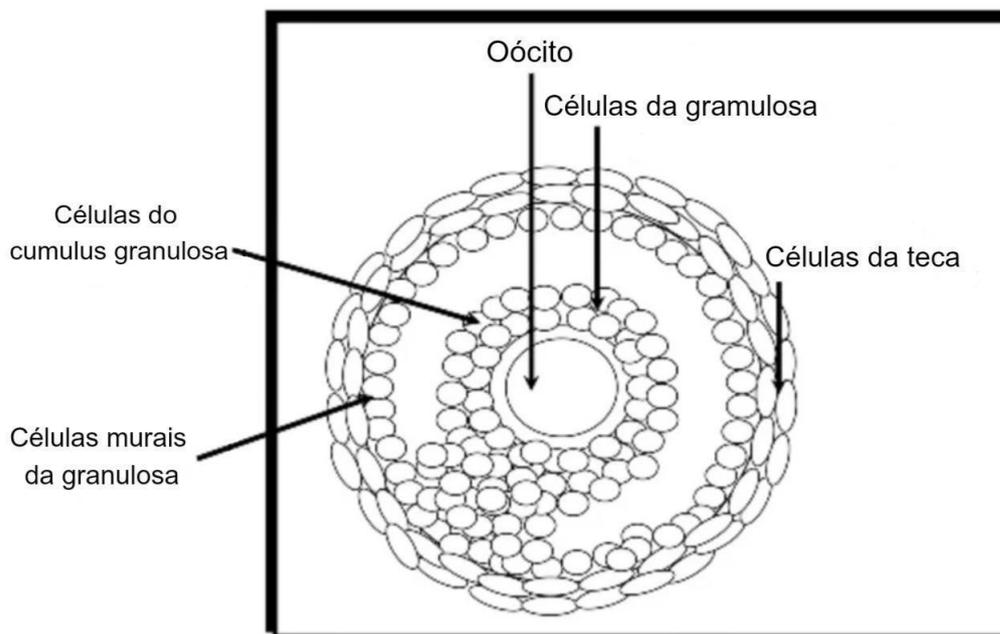
Figura 3 - Processo de ovulação



Fonte: Adaptado de Hawkins e Matzuk, 2008.

Nota: Esquema do amadurecimento do folículo desde o recrutamento de folículos primordiais até seu desenvolvimento em folículo ovulatório e seu destino final ou em corpo lúteo ou na sua fertilização.

Figura 4 - Folículo antral



Fonte: Adaptado de Hawkins e Matzuk, 2008.

Nota: Anatomia de um folículo antral, a qual mostra o oócito, as células do cumulus que o envolve, as células murais que envolvem o antro e, por último, as células da teca, as quais vão circundar todo o folículo.

As mulheres nascem com um número finito de gametas, diferentemente dos homens, que produzem espermatogônias ao longo da vida. Na ovogênese, o número de oócitos pode ser de 6 a 7 milhões, porém, destes, apenas 1 a 2 milhões chegarão ao período neonatal (nascimento), devido a um processo de apoptose, por uma atresia ovariana do feto, e apenas sobrevivem as ovogônias que entraram em processo de meiose. Haverá ainda um desgaste para até 400 mil oócitos até a época da puberdade (LEITE, 2014).

O hormônio anti-Mulleriano (AMH) começa a ser expresso pelo ovário do feto a partir da 36ª semana de gravidez, sendo expresso por células da granulosa de folículos em crescimento, desde os primários até os antrais. Este hormônio possuirá duas funções nos ovários, que são inibição do recrutamento de folículos primários através de folículos primordiais e inibição da sensibilidade ao FSH de folículos antrais. Com isso, ele se torna um grande regulador do desenvolvimento folicular, visto que a

falta de AMH resultará em um esgotamento rápido de folículos e consequente depleção da reserva ovariana (BEDENK, 2019; GASPARIN *et al.*, 2015).

4.2 A Síndrome dos Ovários Policísticos

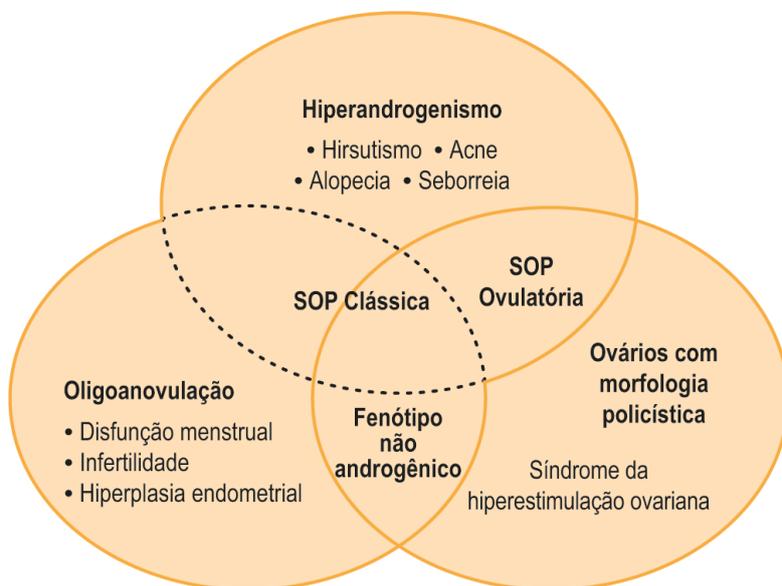
Síndrome é um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem juntos e levam a uma condição comum. A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença crônica endócrino-ginecológica complexa que afeta cerca de 5% a 20% da população feminina em idade reprodutiva (YAMAKAMI, 2017), a depender do critério utilizado pelo médico para diagnosticar. Há diversos fenótipos da doença, como hiperandrogenismo, hirsutismo - que é o aparecimento de pelos em maior quantidade em regiões consideradas masculinas, obesidade, anovulação crônica, resistência insulínica, ovários com número aumentado de folículos antrais (FAs), muitas vezes hormônio antimulleriano alto – essa diversidade de fenótipos pode causar dificuldade nos estudos. Todos esses sintomas causam também um nível de estresse maior nas mulheres que possuem a síndrome, sendo importante também avaliar o fator psicológico relacionado à SOP.

A SOP foi descoberta em 1935 por Stein e Leventhal, mas só foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença em 1990 (MARCONDES, J. *et al.*, 2011). É comum mulheres serem diagnosticadas erroneamente durante a adolescência com a SOP e serem induzidas a utilizarem anticoncepcionais orais (ACOs) como uma forma de tratamento, entretanto é necessário cuidado com o perfil de cada paciente (JUNIOR, J. *et al.*, 2010). É importante lembrar que a SOP é um diagnóstico de exclusão, uma vez que é preciso excluir outras doenças que podem causar as características que também aparecem na SOP, como Hiperplasia Adrenal Congênita (forma não clássica), hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hipercortisolismo, tumores secretores de androgênio etc (MARCONDES, J. *et al.* 2011)

Atualmente, os critérios mais utilizados para diagnóstico são os do Consenso de Rotterdam, segundo o qual é necessário a paciente apresentar pelo menos dois dos três critérios para ser diagnosticada com a síndrome. São eles: anovulação / oligomenorréia / ciclos menstruais irregulares (exceto até três anos da menarca, sendo comum até 90 dias de irregularidade) (figura 5); hiperandrogenismo (aumento

de hormônios “masculinos” – nadrogênios, testosterona, androstenediona etc); e ultrassonografia transvaginal com mais de 20 FAs por ovário, estando eles na periferia do ovário, ou volume ovariano maior que 10 mL. (MARCONDES, J. *et al*, 2011)

Figura 5 - Diagnósticos da SOP



Fonte: Rodrigues e Leite, 2021.

Nota: Esquema com as características para possível diagnóstico da SOP e diferentes fenótipos.

É importante lembrar que o termo “ovários policísticos” é utilizado de forma errônea, uma vez que na SOP o que se vê em exame de ultrassonografia não é a presença de cistos, e sim de folículos antrais – cistos possuem conteúdo espesso (aspecto branco/cinza na ultrassonografia), enquanto folículos possuem conteúdo líquido, conforme caracterizado anteriormente. (HEINRICH, V. *et al*, 2022)

Segundo relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2023, a infertilidade afeta cerca de 17,5% da população mundial. A SOP está presente em 80% dos casos de infertilidade feminina por causa anovulatória, o que a torna a principal etiologia desse tipo de infertilidade. Isso se deve à causa hormonal, à influência dos níveis séricos de LH, FSH, AMH, androgênios, à obesidade etc. No entanto, estudos mostram que a fertilidade ao longo da vida não é mais baixa apesar de levar mais tempo para engravidar (YAMAKAMI, 2017).

Até o momento, foram descobertos quatro fenótipos da SOP, sendo que eles podem ser descobertos pelos critérios de Rotterdam e que cada um possui

características diferentes. No tipo A, há a presença de ovários policísticos (PCO), anovulação crônica e hiperandrogenismo; no tipo B, há anovulação crônica e hiperandrogenismo; no tipo C, há PCO e hiperandrogenismo; e, por fim, no tipo D, há PCO e anovulação crônica (ISLAM, 2022; XU, 2022).

4.2.1 Diagnóstico

Há dificuldade no diagnóstico de pacientes com SOP, uma vez que os sintomas são variados e existem muitos fenótipos diferentes. A dificuldade é maior durante a adolescência, fase em que os sintomas podem ser transitórios. A primeira medida a se tomar é fazer uma investigação completa por meio da exclusão de possíveis doenças que podem ser confundidas com a SOP, com todos os exames de sangue necessários e de imagem. Dentre as doenças que devem ser excluídas, estão Hiperplasia Adrenal Congênita (forma não clássica), hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hipercortisolismo e tumores secretores de androgênio (MARCONDES *et al.*, 2011).

A Hiperplasia Adrenal Congênita (forma não clássica) é uma doença autossômica recessiva que ocorre pela falta parcial da enzima 21-hidrolase. Dentre os sintomas da doença, estão amenorréia, irregularidade menstrual, hirsutismo, infertilidade, acne – os mesmos sintomas presentes na SOP. O diagnóstico é dado pela dosagem da 17-OH-Progesterona sérica, que, em casos positivos, aparece maior que 5 ng/mL (ELIAS *et al.*, 2004).

A Hiperprolactinemia é causada pela alta produção de prolactina, e dentre os sintomas estão alteração menstrual, infertilidade e diminuição de libido. O diagnóstico é feito por meio da dosagem de prolactina no sangue, que aparece acima do valor de referência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Alterações na tireoide também podem desregular o ciclo menstrual. Isso acontece pois o hormônio tireoidiano (T4) altera a produção de SHBG, o que interfere nos níveis de estrógeno. Sendo assim, é necessário dosar os hormônios tireoidianos antes do diagnóstico da SOP também (HIPO..., s.d.).

O hipercortisolismo, também conhecido como Síndrome de Cushing, se dá pela secreção autônoma de cortisol. Confunde-se muito com disfunções metabólicas, e é aí que se confunde com a SOP: nos sintomas metabólicos, como obesidade, diabetes e dislipidemias. (FLESERIU, 2023)

Tumores secretores de androgênio têm como principal local de desenvolvimento os ovários. Pacientes apresentam sintomas como hirsutismo, excesso de testosterona e estrógeno e de 17-OH-Progesterona, o que também confunde com a SOP (POLISSENI *et al.*, 2011).

Após excluir essas doenças, deve-se seguir os critérios para diagnóstico da SOP. Há três sistemas de diagnóstico possíveis: a definição do *National Institutes of Health* (NIH), de 1990; o Consenso de Rotterdam, elaborado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine* em 2003; e o critério elaborado em 2006 pela *The Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS Society).

Segundo o Consenso do NIH, a SOP deve ser definida pela disfunção menstrual e excesso de androgênios, sendo essa a principal característica a ser analisada, já que a SOP seria uma consequência de um quadro de anovulação crônica hiperandrogênica. Já o Consenso de Rotterdam, o mais utilizado atualmente por médicos ginecologistas para diagnóstico, considera que há fenótipos mais amplos para a Síndrome, sendo necessária pelo menos a presença de dois dos três critérios a seguir: 1) hiperandrogenismo, 2) anovulação/disfunção menstrual (nove ciclos ou menos no período de um ano), 3) presença de ovários policísticos no exame de ultrassonografia (figura 6) – presença de mais de 12 folículos em cada ovário, estando eles na maioria das vezes na forma de “colar de pérolas” – dispostos na periferia do ovário, conforme imagem a seguir:

Figura 6 - Imagem de ovário à ultrassonografia



Fonte: Gomes, 2021.

Nota: Imagem de ultrassonografia de um ovário policístico onde pode-se observar uma grande quantidade de folículos e em tamanho aumentado na periferia do ovário, processo denominado “colar de pérolas”

No critério da *AE-PCOS Society*, também há a opção do critério morfológico à ultrassonografia, entretanto o hiperandrogenismo deve estar obrigatoriamente presente. Portanto, há dois fenótipos possíveis da SOP nesse critério: excesso androgênico somado ao padrão policístico no exame de ultrassonografia ou excesso androgênico somado à disfunção menstrual/anovulação. Além disso, a *AE-PCOS Society* considera que esses fenótipos somados conferem risco à resistência insulínica e suas possíveis consequências metabólicas. (MARCONDES *et al*, 2011)

Tem sido discutido por especialistas o uso da dosagem de AMH para substituir a contagem de folículos antrais na ultrassonografia, uma vez que a quantidade desse hormônio é proporcional à contagem de folículos e geralmente aparece aumentada em pacientes com SOP. Entretanto, estudos mostraram que há um fator genético envolvido na SOP, de modo que as células da granulosa produzem cerca de 75% a mais de AMH do que células normais – o que pode aumentar ainda mais a quantidade do hormônio. (HEINRICH, V. *et al*, 2022)

4.2.1.1 Diagnóstico em adolescentes

Um dos maiores desafios de diagnóstico da SOP é em pacientes na adolescência, uma vez que a maioria dos sintomas pode estar associada a essa fase da vida, e não propriamente à doença. Podemos usar como exemplo a alteração no ciclo menstrual, que pode ser comum durante a adolescência, podendo estar presente em até 39% das meninas (VAN HOOFF, 2004); na maioria das vezes, há regularização na idade adulta. Outro exemplo é a incidência de acnes em adolescentes, que é um sintoma comum da puberdade e pode ser confundido como um sintoma de hiperandrogenismo.

Um fator que prejudica mais o diagnóstico é que, na maioria das vezes, o exame de ultrassonografia só pode ser feito via abdominal, se a paciente ainda não houver tido relação sexual – o que prejudica a visibilidade do exame e causa perda da sensibilidade. Sendo assim, o ginecologista deve ter cautela em diagnosticar pacientes com a síndrome durante a adolescência, uma vez que os sintomas podem ser transitórios e, portanto, o diagnóstico pode ser errôneo. Recomenda-se que o diagnóstico só seja feito se a paciente possuir os três critérios de Rotterdam. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

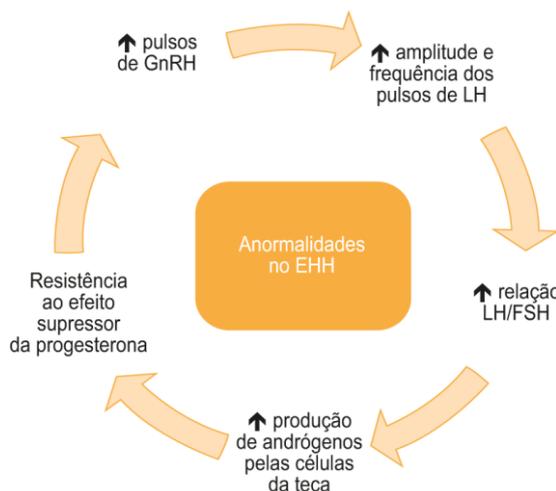
4.2.2 Anovulação e distúrbios menstruais

A anovulação crônica na SOP está relacionada a um distúrbio no sistema de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (figura 7) e também ao excesso de androgênios. O nível de hormônio LH no sangue aumenta, e este atua na síntese de androgênios no ovário. O hormônio FSH, que atua transformando precursores androgênicos em estrogênios, fica com nível baixo em relação ao LH no sangue. Dessa forma, os ovários fazem preferencialmente a síntese de androgênios. (VILELA *et al*, 2023)

Esses androgênios impedem que os FAs se desenvolvam, gerando microcistos com inibina, que impedem ainda mais a produção de FSH. Este hormônio é o responsável pelo desenvolvimento dos FAs, e se o nível dele estiver baixo, eles não se desenvolverão, e sem a maturação deles, não há ovulação – o que desregula o ciclo menstrual, fazendo com que a mulher afetada por essa condição fique meses sem menstruar. (PENA, 2022)

Como o desenvolvimento folicular na SOP é mais lento, há um acúmulo de folículos primordiais nos ovários, o que explica a alta quantidade de folículos antrais vista em exame de ultrassonografia. (PENA, 2022)

Figura 7 - Anormalidades na SOP a nível hipotalâmico-hipofisário



Fonte: Adaptado de Azziz, 2018.

Nota: Figura esquemática das alterações encontradas na SOP e como o aumento de pulsos de GnRH pode levar à resistência ao efeito supressor da progesterona.

4.3 SOP e metabolismo

A SOP está intimamente ligada ao metabolismo, uma vez que a resistência insulínica e a hiperinsulinemia estão presentes em quase todas as pacientes com a síndrome, e têm papel importante no hiperandrogenismo, característica importante dessa condição. Pacientes afetadas pela SOP têm risco elevado de apresentarem síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares, mesmo que não apresentem obesidade, embora a maioria das mulheres afetadas sejam obesas - o que favorece ainda mais o hiperandrogenismo, visto que os adipócitos também são fontes importantes de androgênios (SILVA *et al.*, 2023).

A insulina é um hormônio que é secretado pelas células β (beta) do pâncreas, que têm a finalidade de facilitar o transporte de glicose até células-alvo. Também atua na diminuição da produção de glicose hepática, podendo ser diretamente, através da ligação da insulina em um receptor hepático, ou indiretamente, pela supressão da lipólise, levando a uma diminuição na concentração de ácidos graxos livres – atuando na homeostase da glicose (EDGERTON *et al.*, 2017). A resistência à insulina pode ser definida como a capacidade da sinalização da insulina ser afetada, gerando uma resposta menor que a normal, impedindo ou diminuindo a habilidade da insulina de realizar todas estas atividades metabólicas descritas, como, por exemplo, na captação da glicose. O mecanismo que parece ser responsável pela resistência à insulina seria uma fosforilação anormal do receptor de insulina, de modo que haveria um aumento da fosforilação da serina e diminuição da fosforilação da tirosina (SIRMANS; PATE, 2013). Uma das consequências da resistência insulínica no fígado e no músculo esquelético é o aumento de lipólise; com o aumento de lipídeos, será ativado um eixo, o diacilglicerol/proteína quinase C, havendo a inibição do receptor de insulina; já no músculo esquelético, ocorrerá a inibição da enzima fosfoinositídeo – 3 quinase e fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina, levando a uma alteração na expressão do GLUT-4 (que é um transportador de glicose), de forma que haverá um comprometimento da captação da glicose. A hiperinsulinemia pode ser uma resposta a esta resistência, visto que é caracterizada pelo aumento exacerbado de insulina circulante basal e/ou por uma elevação de sua secreção pós-prandial. A hiperinsulinemia pode levar a uma superestimulação de tecidos que não são sensíveis à insulina, como é o caso dos ovários, assim, ela está relacionada ao aumento dos níveis de LH, além de promover diretamente o aumento de andrógenos ovarianos,

estimulando as células da teca ovariana. Além disso, tanto a insulina quanto os andrógenos irão diminuir a síntese de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e aumentarão a resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), aumentando também a quantidade de andrógenos livres no sangue, havendo então um quadro de hiperandrogenismo (ARMANINI *et al.*, 2022; POLAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2021). Uma exposição prolongada a andrógenos pode levar ao acúmulo de gordura visceral, ocasionando uma possível obesidade, e ao funcionamento alterado das ilhotas de Langerhans, causando hiperinsulinemia (CALCATERRA *et al.*, 2021).

A resistência à insulina se mostra presente em mulheres com SOP, sendo independente do fator obesidade, porém o mecanismo pelo qual se dá essa resistência ainda é muito discutido, podendo ser por redução de GLUT-4 no tecido adiposo, por quantidades diferentes de pró-insulina e insulina e por muitos outros fatores. Esta resistência pode levar a uma dislipidemia, podendo ocasionar o surgimento de uma doença cardiovascular (DCV). Além disso, a hiperinsulinemia e a exposição exacerbada a andrógenos também são fatores de risco, visto que a resistência insulínica pode levar à inativação de óxido nítrico depois da liberação por células endoteliais e sua posterior diminuição, e ainda terá a síntese de vasoconstritores; com todos estes itens, ocorrerá uma vasodilatação afetada e enrijecimento de músculos cardíacos.

Resistência insulínica, obesidade e alterações metabólicas podem levar ao excesso de gordura no fígado, o que é denominado doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).

A hiperinsulinemia pode estar relacionada a casos de hipertensão em mulheres com SOP, visto que pode agir no sistema nervoso autônomo, assim como pode aumentar a reabsorção de sódio nos rins ou diminuir o óxido nítrico (OSIBOGUN, 2020).

A SOP pode levar ainda a uma síndrome metabólica, que pode ser definida por circunferência de cintura elevada, glicemia em jejum elevada, aumento na pressão arterial ou aumento nos TGs (OSIBOGUN, 2020).

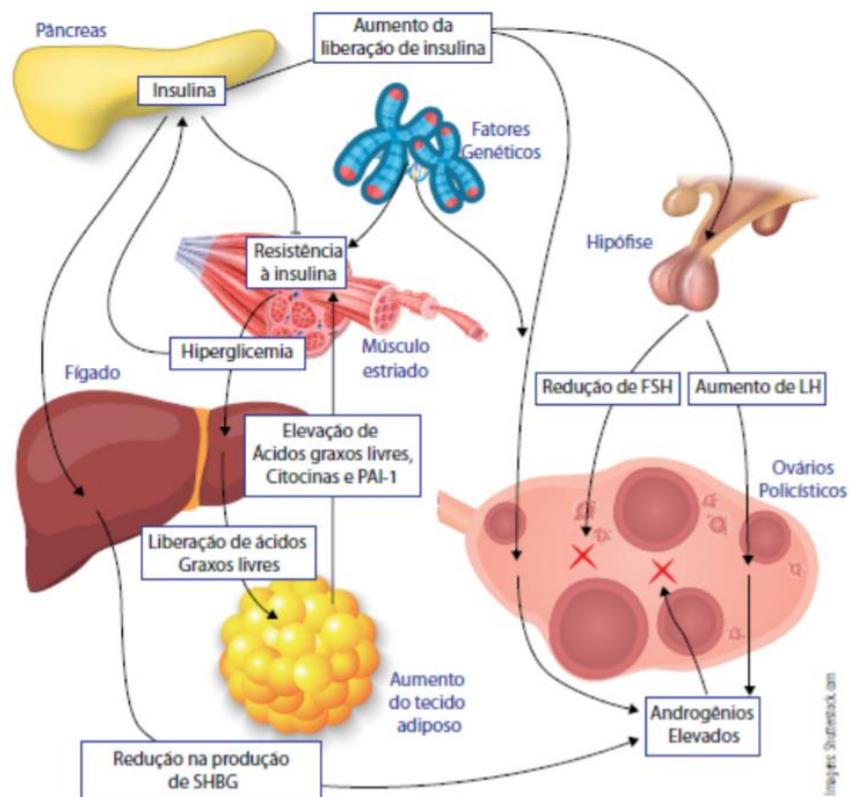
Em relação à reprodução, a SOP leva a um aumento de andrógenos e uma diminuição na sensibilidade de receptores para FSH. Estes andrógenos livres podem levar a um problema no desenvolvimento do folículo dominante e do corpo lúteo. Já a

falta de sensibilização por receptores de FSH leva a uma queda da aromatase, o que irá diminuir a produção de estrogênios (ONYANGO, 2018).

A resistência à insulina, que causa hiperinsulinemia, é um fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, uma vez que o nível de carboidratos será elevado – o que explica o fato de a maioria das mulheres com SOP terem risco de desenvolver esse tipo de diabetes (OSIBOGUN, 2020).

Estas alterações metabólicas causadas pela SOP podem ser revertidas ao serem realizados exercícios físicos, visto que, ao praticar exercícios que almejam a perda de peso, o indivíduo terá a diminuição de tecido adiposo, que é um dos principais fatores para resistência insulínica, hiperinsulinemia e androgenismo. Além disso, a realização de exercícios irá atuar na normalização de funções endócrinas e adrenais, esta última responsável pela secreção de hormônios sexuais (ONYANGO, 2018).

Figura 8 - Fisiopatologia da SOP



Fonte: Febrasgo, 2018, p. 03

Nota: Esquema da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos demonstrando como a SOP pode alterar o funcionamento de alguns órgãos.

4.4 Tratamento

Apesar de ser uma síndrome incurável, existem algumas opções de tratamento para uma melhora dos sintomas apresentados, por meio de medicamentos e mudanças no estilo de vida. O diagnóstico precoce e o início imediato de tratamento da SOP são essenciais para a restauração da ovulação. O tratamento mais utilizado para adolescentes é a recomendação de atividades físicas e alimentação saudável com diminuição do consumo de carboidratos, visto que não há nenhum tratamento farmacológico aprovado para adolescentes até o momento. Através de atividade física e perda de peso em casos de meninas com obesidade, foi visto que ocorre uma diminuição nos níveis de andrógenos e irregularidades menstruais, já em meninas com pesos adequados, observou-se uma diminuição na síndrome metabólica (CALCATERRA *et al.*, 2021).

Para adolescentes, há ainda a possibilidade de tratamentos adicionais, sendo eles os anticoncepcionais de estrogênio-progestágeno, metformina e antiandrogênicos. A utilização das pílulas anticoncepcionais é uma das principais terapias ainda utilizadas por pacientes com SOP, visto que é benéfica para o hirsutismo, para acne e para regulação do ciclo menstrual, porém estudos adicionais recomendam uma melhor terapia a ser escolhida. Já a metformina possui um efeito sensibilizador da insulina, podendo promover perda de peso, regulação do ciclo menstrual e de acne e controle glicêmico, sendo um medicamento bastante utilizado. Os antiandrogênicos utilizados são de dois tipos: bloqueadores de receptores androgênicos e inibidores da 5-alfa redutase. Este último impede a conversão de testosterona em dihidrotestosterona (DHT), sendo que esta é a forma ativa, assim diminuindo andrógenos intracelulares, que possuem um efeito teratogênico, então seu uso é recomendado com a utilização de pílulas anticoncepcionais ou outros métodos contraceptivos (CALCATERRA *et al.*, 2021; TARTAGNI *et al.*, 2010).

4.4.1 Tratamento não farmacológico

Mudanças de hábitos são a primeira linha de tratamento escolhida, sendo de extrema importância para prevenção e tratamento de disfunções metabólicas e outros sintomas associados (SZCZUCO *et al.*, 2021).

Intervenções como dietas, estratégias comportamentais e exercício físico, quando incluem a família, demonstram afetar positivamente os resultados de adolescentes com SOP. Se feitas corretamente, podem melhorar distúrbios alimentares e outras questões psicológicas em adolescentes. Atividade física moderada/intensa é recomendada para prevenir ganho de peso e risco cardiometabólico; a perda de peso foi correlacionada com a melhoria da irregularidade do ciclo menstrual e dos níveis de testosterona (WITCHEL, 2019).

Estudos demonstram que há relação entre os sintomas da SOP e uma dieta estabelecida pelo paciente, uma vez que foi observado que ácidos graxos saturados presentes em alguns alimentos reduzem a sensibilidade à insulina e influenciam na inflamação, visto que níveis altos de marcadores inflamatórios podem piorar a resistência à insulina ao interferir na sua via de sinalização. Uma dieta com menos gordura e carboidratos também demonstrou ser bastante interessante (SADEGHI *et al.*, 2022). Dietas com baixo índice glicêmico também se mostraram importantes para regulação da resistência insulínica, regulação de hormônios do apetite, colesterol e testosterona. Realização de exercícios físicos, suplementação com ômega-3 e dieta BIG, que é um plano alimentar relacionado à introdução de balão intragástrico, demonstraram aumentar a síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e se relacionam com a perda de gordura corporal. O alto consumo de frutose mostrou agravar sintomas endócrinos da SOP, porém não houve relação com os sintomas metabólicos. A dieta cetogênica também é uma importante aliada na melhoria dos sintomas da SOP, visto que é uma dieta realizada de forma que o indivíduo zere seu consumo de carboidratos, reduzindo, assim, o índice glicêmico e melhorando o ciclo menstrual, o que causará perda de peso e diminuição da glicose no sangue (SZCZUCO *et al.*, 2021).

O exercício físico vem se mostrando muito importante para melhora nos sintomas da SOP, porém estudos recentes mostram que sua eficácia irá depender mais da intensidade do que da sua frequência, podendo melhorar a sensibilidade à insulina, diminuição da pressão arterial e retorno da ovulação devido à perda de peso, pois o exercício ajuda a modular o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). Já em mulheres com sobrepeso/obesas, há a diminuição de andrógenos livres (SZCZUCO *et al.*, 2021; SADEGHI *et al.*, 2022). Além de tudo isso, a prática de exercícios físicos pode levar ao aumento de massa magra, isto é importante pois ela será crucial para a perda de peso e o aumento do metabolismo basal (RAMOS *et al.*, 2016), visto que

o sobrepeso está relacionado ao aumento do hiperandrogenismo e à resistência insulínica (GU *et al.*, 2022). O aumento da insulina irá estimular a secreção de andrógenos pelo ovário, inibindo então a produção de SHBG no fígado, levando a uma alteração na ovulação de mulheres com SOP; portanto, a prática de exercícios físicos pode levar a uma melhora da resistência insulínica, podendo, assim, melhorar a fertilidade destas mulheres (SANTOS *et al.*, 2020). Exercícios físicos que visam o crescimento muscular são importantes, pois as fibras musculares, especialmente as de contração rápida, podem utilizar testosterona, assim diminuindo sua concentração sanguínea (SHELE, 2020).

O sono é um tópico que deve ser bem avaliado em mulheres com SOP. O estrogênio e a progesterona demonstraram agir na qualidade do sono, e o hormônio melatonina, além de agir na regulação do ciclo circadiano, mostrou ter ações no ovário, como melhora da qualidade do oócito (COWAN *et al.*, 2023).

Para tratamento do hirsutismo, há algumas técnicas, como depilação por método mecânico e depilação química. Há também um método permanente, a eletrólise, a qual causa a destruição do bulbo capilar; um método bastante utilizado hoje em dia são os lasers, visto que o comprimento de luz emitido pelo laser irá destruir o pelo após a melanina absorver a onda, porém bolhas e queimaduras podem estar associados como efeitos colaterais, apesar de serem incomuns (WITCHEL, 2019). No caso da acne, intervenções como uso de cremes tópicos e antibióticos são uma linha de tratamento bastante prescrita (SIRMANS; PATE, 2013). A alopecia apresenta níveis baixos a médios em relação ao excesso de andrógenos e acaba sendo um sintoma do hiperandrogenismo menos comum. A escala de Ludwig é uma ferramenta utilizada para a medição de perda de cabelo nestas mulheres (ISLAM, 2022). Ainda não existem muitos estudos aprofundados sobre o tratamento da alopecia em mulheres com SOP, porém, até o momento, é recomendado o uso de ACOs e bloqueadores de andrógenos (SIRMANS; PATE, 2013).

4.4.2 Tratamento farmacológico

O tratamento para SOP é realizado de acordo com a necessidade do paciente. Quando apenas mudanças no estilo de vida não são mais suficientes para o manejo

dos sintomas, pode-se adicionar a terapia medicamentosa ao tratamento (CALCATERRA *et al.*, 2021).

4.4.2.1 Anticoncepcionais orais

A prescrição de anticoncepcionais orais (ACOs) para mulheres com SOP não é considerada primeira linha de tratamento, porém é ainda muito prescrita e ajuda na estabilidade do ciclo menstrual. Os anticoncepcionais combinados realizam uma retroalimentação negativa na produção de LH, e assim acontecerá a diminuição da síntese de andrógenos no ovário. Outros mecanismos presentes são a redução de andrógenos por aumento da produção de SHBG no fígado por ação dos estrogênios e conversão inibida de testosterona em dihidrotestosterona por ação da progestina. Em casos de hirsutismo e acne grave/moderada, pode-se pensar em terapias hormonais, como o uso de anticoncepcionais hormonais e antiandrogênicos por diminuir o hiperandrogenismo. Os anticoncepcionais hormonais combinados (CHC) de dose baixa são bastante utilizados para inibição da proliferação do endométrio, pois foi visto que a anovulação crônica aumenta o risco de hiperplasia endometrial (SIRMANS; PATE, 2013). Apesar de o câncer ser multifatorial, a exposição do endométrio continuamente ao estrogênio pode levar a isso, porém há apenas uma conscientização sobre esta questão (ISLAM, 2022).

4.4.2.2 Espironolactona

Este medicamento é um diurético poupador de potássio e, como principal mecanismo de ação, age como antagonista da aldosterona. Porém, este medicamento é considerado um antiandrogênico, pois inibirá a atividade da enzima 5-alfa redutase, competirá pelos receptores androgênicos e inibirá a esteroidogênese adrenal e dos ovários. O mecanismo de ação da espironolactona é inibir a via onde há reabsorção de sódio e excreção de potássio no túbulo contorcido distal, com isso, é provado que seu uso pode causar hipercalemia (acúmulo de potássio), efeito colateral importante, e deve haver diligência de seu uso com pacientes renais e monitoramento dos níveis de potássio. Quando o paciente faz uso deste medicamento, costuma-se prescrever

em conjunto algum método contraceptivo, pois ele pode causar a feminilização do feto masculino caso a paciente engravide (MANOLIS *et al.*, 2019; SIRMANS; PATE, 2013).

4.4.2.3 Metformina

A metformina é um antidiabético, sendo seu principal local de ação o fígado, inibindo a gliconeogênese e assim reduzindo a produção de glicose hepática; além disso, ao aumentar o uso periférico da glicose, aumentará a sensibilidade à insulina. Ao ser observada esta sensibilização, foi vista certa diminuição dos níveis de andrógenos circulantes, porém, apesar de ser um medicamento bastante escolhido no meio, por ter menos efeitos colaterais e porque raramente irá causar hipoglicemia ou hiperinsulinemia, a Food and Drug Administration não aprovou o uso de nenhum antidiabético para tratamento exclusivo da SOP.

Notou-se que a metformina consegue aumentar as taxas de ovulação em mulheres que apresentam SOP, entretanto ela não é recomendada como tratamento primário para anovulação, como é o caso de outros medicamentos que são mais potentes para esta finalidade, além de garantir a gravidez e a taxa de natalidade (SIRMANS; PATE, 2013; ZAJAC, 2021).

4.4.2.4 Eflornitina

A eflornitina não é um tratamento propriamente dito para SOP, mas sim para as consequências dela. É um creme tópico que inibe a enzima ornitina descarboxilase, bloqueando a divisão celular e reduzindo o crescimento do pelo (SIRMANS; PATE, 2013).

4.5 Impacto na reprodução humana

A perda de peso, além de ser considerada primeira linha de tratamento para SOP, é uma importante aliada no tratamento para infertilidade anovulatória em

mulheres obesas ou com sobrepeso, visto que a obesidade leva a uma menor resposta ao tratamento e ao aborto (SIRMANS; PATE, 2013). Hábitos saudáveis, como prática de exercícios físicos e perda de peso, levam à queda da resistência insulínica e a uma maior sensibilidade à insulina, assim melhorando a discrepância de hormônios, em sua maioria androgênios, nos ovários e restabelecendo a ovulação (TANBO, 2018). Além da mudança de hábitos, uma abordagem bastante utilizada para o tratamento é o uso de indutores de ovulação.

4.5.1 Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno é um modulador parcialmente seletivo de receptor de estrogênio. Considerado um indutor para ovulação, seu mecanismo de ação se baseia no aumento de FSH ao se alterar a frequência de pulsos de GnRH por uma ação de bloqueio de receptores nucleares no hipotálamo, porém ele possui ação antiestrogênica no endométrio. Se após seis ciclos utilizando o clomifeno não houver gravidez, significa uma falha do medicamento (MEJIA *et al.*, 2019; SIRMANS; PATE, 2013). O citrato de clomifeno pode alterar o desenvolvimento do endométrio devido aos seus efeitos antiestrogênicos, todavia ainda não há estudos mais aprofundados referentes à alteração na implantação embrionária (TANBO, 2018).

4.5.2 Letrozol

O letrozol é um inibidor da aromatase, sendo que seu mecanismo de ação é impedir a conversão de andrógenos em estradiol e estrona. Com isso, não haverá o mecanismo de retroalimentação negativo esperado, já que houve a redução da atividade de estrogênios, e assim ocorrerá a liberação de FSH em maiores quantidades, estimulando a ovulação. O letrozol possui algumas vantagens, como taxa de ovulação maior que o clomifeno por pessoa, maior taxa de ovulação de apenas um folículo, visto que não inibe o feedback negativo, e redução de efeitos antiestrogênicos. Além disso tudo, pode ser utilizado por mulheres ovulatórias como forma de garantir a gravidez (SIRMANS; PATE, 2013; YANG *et al.*, 2021).

4.5.3 Gonadotrofinas

A utilização de gonadotrofinas, apesar de não ser considerada a primeira escolha, visto que mulheres com SOP são mais sensíveis ao FSH, é bastante utilizada, porém é realizada uma pequena dose inicial. Sua técnica se baseia na aplicação de FSH exógeno, pois ele estimulará as células da granulosa e o crescimento do folículo, tendo como objetivo ter apenas um folículo em desenvolvimento e, conseqüentemente, somente um nascido vivo. A fase do tratamento será interrompida quando houver mais de dois folículos maiores que 16 mm ou um folículo maior que 16 mm e outros dois maiores que 14 mm. Quando ocorre o desenvolvimento de mais de um folículo, o ciclo pode ser convertido em fertilização *in vitro* (FIV) (PENZIAS *et al.*, 2020; SIRMANS; PATE, 2013; TANBO, 2018). Após se ter a presença de um folículo maduro, é feita a administração do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) exógeno, que é utilizada para induzir receptores de LH para iniciar a finalização de maturação do folículo e então se ter a ovulação (NASTRI *et al.*, 2010). Outra abordagem, em vez da utilização de hCG para o final da maturação e a liberação do oócito, seria o uso de um agonista de GnRH, tendo em vista que seu uso reduz a ocorrência de SHO média/grave (NASTRI *et al.*, 2010; PENZIAS *et al.*, 2020). Alguns estudos demonstraram a relação entre hCG e SHO, já que este hormônio possui um grande tempo de meia-vida e alta afinidade pelo receptor, tendo, assim, grande atividade biológica; porém, é extremamente difícil que apenas concentrações elevadas de hCG sozinho causem a síndrome, visto que há outros fatores envolvidos em seu desencadeamento (NASTRI *et al.*, 2010).

4.5.4 Fertilização *in vitro*

A FIV é dada como terceira linha de tratamento segundo o Grupo de Workshop de Consenso SOP patrocinado pela ESHRE/ASRM de Thessaloniki de 2008 (SIRMANS; PATE, 2013).

Ocorre através da coleta de ovócitos que surgiram de ciclos espontâneos ou que foram induzidos, assim serão formados os embriões em espaço laboratorial para então serem transferidos ou criopreservados. O congelamento dos embriões dependerá do estágio em que ele se encontra, sendo que os estágios de zigoto,

clivagem, mórula e blastocisto podem ser preservados. Uma das indicações para o congelamento seria para pacientes com SHO no momento da transferência ou que possuem alto risco e pacientes que utilizam agonista de GnRH, pois diminui a receptividade do endométrio. Para a utilização de um embrião criopreservado, é necessário fazer o preparo do endométrio por reposição hormonal. O descongelamento é realizado e assim é feita sua implantação (CHEN *et al.*, 2016; NAGY, 2020; NARGUND, 2017).

4.5.5 Gravidez múltipla

A gravidez múltipla não é considerada nem uma causa e nem uma consequência direta da SOP e estará ligada ao uso de indutores de ovulação, quando se faz tratamento para indução, é necessário ter uma orientação profissional para evitar complicações, como uma possível gravidez múltipla, visto que os riscos associadas a ela são parto prematuro, redução da taxa de natalidade, problemas na placenta, natimortos, entre outros. Dito isso, se faz necessário um acompanhamento por ultrassonografia ou dosagem de estradiol. É observado também que, com relação ao tratamento para infertilidade com o uso de gonadotrofinas, quando comparado a outros tratamentos, foi demonstrado que há maior incidência de gravidez múltipla (PENZIAS *et al.*, 2020; WILKES; MURDOCH, 2011).

4.5.6 Síndrome do Hiperestímulo Ovariano

A SHO ocorre em práticas de reprodução assistida, desde a indução da ovulação até à FIV. Esta síndrome ocorre quando os ovários estão sendo superestimulados por gonadotrofinas, havendo, então, um aumento dos ovários. Esta síndrome pode ser leve, fazendo com que os sintomas não sejam percebidos, ou pode ser grave, podendo causar tromboembolismo, hemorragia, hiperpermeabilidade vascular e até morte. Seu tratamento varia: a SHO pode se desfazer sozinha; o tratamento pode ocorrer através do uso de analgésicos e monitoramento; ou é necessário internar a paciente, dependendo da gravidade do caso. Atualmente, existem técnicas para prevenção da SHO, como cabotagem, administração de

albumina, redução da administração de hCG, entre outras, porém ainda são necessários muitos estudos para assegurar a efetividade e o custo-benefício destas técnicas (PRACTICE..., 2003; NASTRI *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2021).

5. CONCLUSÃO

Através da presente revisão de literatura, foi possível observar que a Síndrome dos Ovários Policísticos pode afetar a saúde da mulher como um todo, podendo envolver a fertilidade (principalmente por causa da anovulação crônica), o metabolismo da glicose com a resistência insulínica, envolve diversos hormônios e, por apresentar diversas características fenotípicas, afeta o bem-estar da mulher. Apesar de ser uma doença comum entre as mulheres, ainda não tem uma forma concreta de diagnóstico e de tratamento, o que pode gerar conclusões erradas a respeito dos sintomas da paciente, levando a tratamentos ineficazes.

Apesar de existirem fármacos que atuam nos sintomas da SOP, estudos mostram que uma das formas mais eficazes de controlar a síndrome é por meio da mudança no estilo de vida, com dietas baseadas em uma diminuição de carboidratos e gorduras, e exercício físico constante.

Às mulheres inférteis devido à SOP, existem saídas na Reprodução Humana Assistida que podem ajudar, como medicamentos que induzem a ovulação. Entretanto é necessário cuidado com o risco de gravidez múltipla, devido ao alto número de folículos, e com o risco de Hiperestímulo Ovariano, que pode levar a complicações graves.

REFERÊNCIAS

- ARMANINI, Decio; BOSCARO, Marco; BORDIN, Luciana; SABBADIN, Chiara. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, 8 abr. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4110>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- AZZIZ, Ricardo. Polycystic Ovary Syndrome. **Obstetrics & Gynecology**, v. 132, n. 2, ago. 2018, p. 321-336. Disponível em: https://journals.www.com/greenjournal/abstract/2018/08000/polycystic_ovary_syndrome.9.aspx. Acesso em: 29 jun. 2023.
- BACHEGA, Tânia Sanchez. Forma Não Clássica da Deficiência da 21-Hidroxilase. **XIII Curso de Atualização em Endocrinologia na Prática Ambulatorial**, 2018. Disponível em: http://www.eventus.com.br/endocrinologia2018/arquivos/Tania_Bachega.pdf. Acesso em: 25 abr. 2023.
- BEDENK, Jure; VRTAČNIK-BOKAL, Eda; VIRANT-KLUN, Irma. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. **J Assist Reprod Genet**, v. 37, n.1, jan. 2020, p. 89-100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000586/>. Acesso em: 02 abr. 2023.
- CALCATERRA, Valeria; VERDUCI, Elvira; CENA, Hellas; MAGENES, Vittoria Carlotta; TODISCO, Carolina Federica; TENUTA, Elisavietta; GREGORIO, Cristina; GIUSEPPE, Rachele De; BOSETTI, Alessandra; PROFIO, Elisabetta Di; ZUCCOTTI, Gianvincenzo. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. **Nutrients**, V. 13, N. 6, mai. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228678/>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- CHEN, Zi-Jiang; SHI, Yuhua; SUN, Yun; *et al.* Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, 11 ago. 2016, p. 523-533. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1513873?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 02 set. 2023.
- COWAN, Stephanie; LIM, Siew; ALYCIA, Chelsea; PIROTTA, Stephanie; THOMSON, Rebecca; GIBSON-HELM, Melanie; BLACKMORE, Rebecca; NADERPOOR, Negar; BENNETT, Christie; EE, Carolyn; RAO, Vibhuti; MOUSA, Aya, ALESI, Simon; MORAN, Lisa. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. **BMC Endocr Disord**, v. 23, 2023.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9841505/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

CWYNAR-ZAJĄC, Łucja. Metformin – a new approach. **Pediatr Endocrinol**

Diabetes Metab, v. 27, n. 2, 2021, p. 134-140. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10214935/>. Acesso em: 22 jul. 2023.

DeMAYO, Francesco J.; LYDON, John P. New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation. **J Mol Endocrinol**, v. 65, n. 1, jul. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261627/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

DUFFY, Diane M.; KO, CheMyong; JO, Misung; BRANNSTROM, Mats; CURRY JR., Thomas E. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. **Endocr Rev**, v. 40, n. 2, abr. 2019, p. 369-416. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405411/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

EDGERTON, Dale S.; KRAFT, Guillaume; SMITH, Marta; FARMER, Ben; WILLIAMS, Phillip E.; COATE, Katie C.; PRINTZ, Richard L.; O'BRIEN, Richard M.; CHERRINGTON, Alan D. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. **JCI Insight**, v. 2, n. 6, 23 mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358484/>. Acesso em:

13 mai. 2023.

ELIAS, Lucila Leico K.; CASTRO, Margarete de. Diagnóstico da forma não clássica da deficiência de 21-hidroxilase: redefinição de critérios após estudos moleculares?

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 47, n. 5, out. 2003.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abem/a/WtB9QY8bRF3fgDYYTRY7BDF/?lang=pt>. Acesso em: 16 abr. 2023.

FARIA, Moacir Serralvo; GASPAROTTO, Odival Cezar; LEITE, Laura Difini; PINTO, Cristina Maria Henrique. **Fisiologia Humana**. Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2009. 253 p. Disponível em:

<https://antigo.uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Fisiologia-Humana.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2023.

FLESERIU, Maria. Síndrome de Cushing. **BMJ Best Practice**, 10 mai. 2023.

Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/205>. Acesso em: 05 abr. 2023.

GASPARINA, Andrese Aline; CHAKRA, Rafael Mendonça da Silva; BRENOL, Claiton Viegas; PALOMINOS, Penélope Ester; XAVIER, Ricardo Machado; SOUZA, Lucian; BRENOL, João Carlos Tavares; MONTICIELO, Odilrei André. Hormônio anti-Mülleriano como preditor de reserva ovariana em pacientes lúpicas: uma revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 4, 2015, p. 363-367. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbr/a/BtJFQsgCcLmfrQC6dfpS9Jp/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 03 abr. 2023.

GOMES, Paula Cristina de Almeida. Aspectos ultrassonográficos na síndrome dos ovários policísticos: novas recomendações. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.2, p. 6525-6535 mar./apr. 2021. Disponível em: <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/doencas/resumo-de-usg-transvaginal-indicacoes-vantagens-e-muito-mais/>. Acesso em: 06 mai. 2023.

GRIEGER, J. *et al.* Menstrual Cycle Length and Patterns in a Global Cohort of Women Using a Mobile Phone App: Retrospective Cohort Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 22, n. 6, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381001/>. Acesso em: 06 mai. 2023.

GU, Yuanyuan; ZHOU, Guannan; ZHOU, Fangyue; WU, Qiongwei; MA, Chengbin; ZHANG, Yi; DING, Jingxin; HUA, Keqin. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tale. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9045543/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

HAWKINS, Shannon M.; MATZUK, Martin M. Menstrual Cycle: Basic Biology. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1135, n. 1, jun. 2008, p. 10-18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913133/>. Acesso em: 29 mar. 2023.

HIPO e hipertireoidismo podem afetar o ciclo menstrual. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Regional São Paulo (SBEM-SP)**. (s.d.) Disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/hipo-e-hipertireoidismo-podem-afetar-o-ciclo-menstrual/>. Acesso em: 27 abr. 2023.

HOOFF, M.H.A. van; VOORHORST, F.J.; KAPTEIN, M.B.; HIRASING, R.A.; KOPPENAAL, C.; SCHOEMAKER, J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. **Hum Reprod**, v. 19, 2004, p. 383-392. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747186/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

INTRODUÇÃO ao metabolismo. Dracena: UNESP, (s.d.). Disponível em: https://www.dracena.unesp.br/Home/Graduacao/introducao_metabolismo.pdf. Acesso em: 01 set. 2023.

ISLAM, Hiya. MASUD, Jaasia; ISLAM, Yushe Nazrul; HAQUE, Fahim Kabir Monjurul. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. **Womens Health (Lond)**, v. 18, jan./dez. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9386861/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

JUNQUEIRA, Paulo Augusto de Almeida; FONSECA, Angela Maggio da; ALDRIGHI, José Mendes. Síndrome dos ovários policísticos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, jan. 2003. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/bjgCw87FBPgbNFskTS7jgsh/>. Acesso em: 30 mar. 2023.

KOLITSKI, M. et al. Estilo de vida e padrão alimentar de pacientes com síndrome do ovário policístico: revisão de literatura. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.23, n.2, Abr - Jun. 2022. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/rt/metadata/80891/0>. Acesso em: 05 abr. 2023.

MANOLIS, Antonis A.; MANOLIS, Theodora A.; MELITA, Helen; MANOLIS, Antonis S. Spotlight on Spironolactone Oral Suspension for the Treatment of Heart Failure: Focus on Patient Selection and Perspectives. **Vasc Health Risk Manag**, v. 30, n. 15, 30 dez. 2019, p. 571-579. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941679/>. Acesso em: 26 jul. 2023.

MARCONDES, José Antonio Miguel; BARCELLOS, Cristiano Roberto Grimaldi; ROCHA, Michelle Patrocínio. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 1, fev. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/gFDQMd8wgkZBXP4Ypk5LKps/?lang=pt>. Acesso em: 17 abr. 2023

McLAUGHLIN, Jessica E. Ciclo menstrual. **Manual MSD** – Versão Saúde para a Família, abr. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/ciclo-menstrual>. Acesso em: 02 set. 2023.

MEJIA, Rachel B.; SUMMERS, Karen M.; KRESOWIK, Jessica D.; VOORHIS, Bradley J. Van. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 111, n. 3; mar. 2019, p. 571-578. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)32225-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)32225-8/fulltext). Acesso em: 17 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperprolactinemia** – Relatório de Recomendação. n. 563. Brasília, DF: CONITEC, out. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201127_relatorio_563_pcdt_hiperprolactinemia.pdf. Acesso em: 05 jun. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de ovários policísticos**. Brasília, DF: CONITEC, 2020, 144 p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_sndrome-ovrios-policsticos_isbn.pdf. Acesso em: 23 jun. 2023.

NAGY, Zsolt Peter; SHAPIRO, Daniel; CHANG, Ching-Chien. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. **Views and Reviews**, v. 113, n. 2, fev. 2020, p. 241-247. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)32610-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)32610-X/fulltext). Acesso em: 28 jul. 2023.

NARGUND, Geeta; DATTA, Adrija Kumar; FAUSER, Bart C. J. M. Mild stimulation for in vitro fertilization. **Views and Reviews**, v. 108, n. 4, out. 2017, p. 558-567. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)31744-2/fulltext#secsectitle0070](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)31744-2/fulltext#secsectitle0070). Acesso em: 25 jul. 2023.

NASTRI, Carolina O.; FERRIANI, Rui A.; ROCHA, Isa A.; MARTINS, Wellington P. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. **J Assist Reprod Genet**, v. 27, n. 2-3; fev. 2010; p. 121-128. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842872/>. Acesso em: 11 abr. 2023.

ONYANGO, Arnold N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. **Oxid Med Cell Longev**, 9 jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079365/>. Acesso em: 14 jun. 2023.

OSIBOGUN, Olatokunbo; OGUNMOROTI, Oluseye; MICHOS, Erin D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 30, n. 7, out. 2020, p. 399-404. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173819301288?via%3Dihub>. Acesso em: 05 jul. 2023.

PenaV. de S., GonçalvesA. C. R., Vieiral. R., SousaM. R. de, SouzaA. C. D. de, CroixL. M. de O. L., FernandesB. B., & GonçalvesS. J. da C. (2022). Uma análise sobre as características da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 4, e9996. <https://doi.org/10.25248/reamed.e9996.2022>. Acesso em: 05 jul.2023.

POLAK, K.; CZYZYK, A.; SIMONCINI, T.; MECZEKALSKI, B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest**, v. 40, n. 1, 2017, p. 1-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206255/>. Acesso em: 22 jun. 2023.

POLISSENI, Fernanda; GONÇALVES JÚNIOR, Homero; VIDAL, Vicente Rozauro; MACEDO, Flávia Lopes; LINS, Betina Diniz; CAMPOS, Juliana Delgado; MATTOS, Nathália Barbosa. Síndrome hiperandrogênica em mulher na pós-menopausa: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 8, ago. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/nMnLjwc5T4BTj6JrpbwCKDK/>. Acesso em: 30 mar. 2023.

PRACTICE Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. **Fertility and Sterility Home**, v. 113, n. 1, jan. 2020, p. 66-70. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)32376-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)32376-3/fulltext). Acesso em: 07 jul. 2023.

RAMOS, Fabiene K. Picchi; LARA, Lúcia Alves da Silva; KOGURE, Gislaine Satyko; SILVA, Rafael Costa; FERRIANI, Rui Alberto; SÁ, Marcos Felipe Silva de; REIS, Rosana Maria dos. Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome after a Program of Resistance Exercise Training. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, n. 7, jul. 2016, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/y7pXZHktsNkbsWvn79L4jxn/?lang=en>. Acesso em: 14 jul. 2023.

REED, Beverly G.; CARR, Bruce R. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. atual. 5 ago. 2018. In: Feingold, K.R.; Anawalt, B.; Blackman, M.R.; *et al.* (Ed.). **Endotext** [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>. Acesso em: 30 mar. 2023.

RODRIGUES, Adriane Maria; LEITE, Isabelle Gasparetto. Síndrome dos Ovários Policísticos e Consequências Metabólicas. In: **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**; Carvalho GA, Czepielewski M, Meirelles R, organizadores. PROENDÓCRINO Programa de Atualização em Endocrinologia e Metabologia: Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2021. p. 141-63. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1). Disponível em: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/sindrome-dos-ovarios-policisticos-e-consequencias-metabolicas>. Acesso em: 29 jun. 2023.

SADEGHI, Hosna Mohammad; ADELI, Ida Adeli; CALINA, Daniela; DOCEA, Anca Oana; MOUSAVI, Taraneh Mousavi; DANIALI, Marzieh Daniali; NIKFAR, Shekoufeh; TSATSAKIS, Aristidis; ABDOLLAHI, Mohammad. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 2, 6 jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8775814/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

SANTANA, Laura Ferreira; JUNQUEIRA, Flávia Raquel Rosa; REIS, Rosana Maria. **Anovulação Crônica Hiperandrogênica** - Síndrome dos Ovários Policísticos. USP, (s.d.). Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7439151/mod_page/content/4/Anovula%C3%A7%C3%A3o%20Hiperandrog%C3%AAnica%20-%20SOP.pdf. Acesso em: 16 mai. 2023.

SANTOS, Isis Kelly dos; ASHE, Maureen C.; COBUCCI, Ricardo Ney; SOARES, Gustavo Mafaldo; MARANHÃO, Tecia Maria de Oliveira; DANTAS, Paulo Moreira Silva. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n. 16, abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220722/>. Acesso em: 19 jul. 2023.

SCHMID, Julia; KIRCHENGAST, Sylvia; VYTISKA-BINSTORFER, Elisabeth; HUBER, Johannes. Infertility caused by PCOS—health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. **Human Reproduction**, v. 19, n. 10, out 2004, p. 2251-2257. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/10/2251/589039?login=false>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SHELE, Grei Shele; GENKIL, Jessica; SPEELMAN, Diana. A Systematic Review of the Effects of Exercise on Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **J Funct Morphol Kinesiolog**, v. 5, n. 2, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7739243/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

SILVA, Ragina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Claudio E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, abr. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/Zh9sh4x7BJkqdbfbFHtffYj/#>. Acesso em: 05 mai. 2023.

SÍNDROME do ovário policístico. Academia de Medicina Guanabara Koogan, 31 mar. 2020. Disponível em: <https://www.academiademedicina.com.br/genmedicina/sindrome-do-ovario-policistico/#:~:text=No%20entanto%20a%20fisiopatologia%20da,excesso%20de%20andr%C3%B3genos%20e%20anovula%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 15 mai. 2023.

Síndrome dos Ovários Policísticos. Vanessa Heinrich e Renato Tomioka. São Paulo: ARTE Academy, 23 set 2022. PodCast Sonho BemVindo. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=SkIS0uPhAVo>. Acesso em 23 jul. 2023.

SIRMANS, Susan M.; PATE, Kristen A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Epidemiol**, v. 6, 18 dez. 2013, p. 1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872139/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

SOARES JÚNIOR, José Maria; BARACAT, Edmund Chada. The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 11, nov. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21271161/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

SUN, Bo; MA, Yujia; LI, Lu; HU, Linli; WANG, Fang; ZHANG, Yile; DAI, Shanjun; SUN, Yingpu. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851086/>. Acesso em: 30 jul. 2023.

SZCZUKO, Małgorzata; KIKUT, Justyna; SZCZUKO, Urszula; SZYDŁOWSKA, Iwona; NAWROCKA-RUTKOWSKA, Jolanta; ZIĘTEK, Maciej; VERBANAC, Donatella; SASO, Luciano. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. **Nutrients**, v. 13, n. 7, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8308732/>. Acesso em: 11 jul. 2023.

TANBO, Tom; MELLEBAKKEN, Jan; BJERCKE, Sverre; RING, Eva; ÅBYHOLM, Thomas; FEDORCSAK, Peter. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 97, n. 10, out. 2018; p. 1162-1167. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13395>. Acesso em: 27 jul. 2023.

TARTAGNI, Massimo; CICINELLI, Ettore; PERGOLA, Giovanni De; LAVOPA, Cristina; NARO, Edoardo Di; SALVIA, Maria Antonietta De; LOVERRO, Giuseppe. Effect of finasteride on ovulation induction in nonresponder (hyperandrogenic) polycystic ovary syndrome (PCOS) women. **Fertility and Sterility Home**, v. 94, n. 1, jun. 2010, p. 247-249. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)00275-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)00275-1/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2023.

THE PRACTICE Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. **Recently Reviewed Practice Committee Report**, v. 90, n. 5, nov. 2008. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03537-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03537-1/fulltext). Acesso em: 27 jul. 2023.

VILELA, Debora Gomes Junqueira; SANTOSA, Andressa Morgenstern; ROEWERA, Gabriel Henrique; MENDES, Marília Bassani; SILVA, Thais Cristine Souza; MORAES, Vanessa Regina Maciel Uzan de. Síndrome dos ovários policísticos: uma revisão. **Scientia Generalis**, v. 4, n. 1, 2023, p. 25-35. Disponível em: <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/468/371>. Acesso em: 15 jun. 2023.

WILKES, Scott; MURDOCH, Alison. Ovulation induction with clomifene: a primary care perspective. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v.

38, 2012, p. 48-52. Disponível em: <https://srh.bmj.com/content/38/1/48.long>. Acesso em: 25 jul. 2023.

WITCHEL, Selma Feldman; OBERFIELD, Sharon E. PEÑA, Alexia S. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. **J Endocr Soc**, v. 3, n. 8, 14 jun. 2019, p. 1545-1573. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676075/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

XU, Yalan; QIAO, Jie. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. **J Healthc Eng**, 21 mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959968/>. Acesso em: 14 jun. 2023.

YAMAKAMI, Lucas; FILHO, Oscar; ALVARENGA, Conrado; TOMIOKA, Renato. *Condutas Práticas em Infertilidade e Reprodução Assistida: Mulher*. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2017.

YANG, Ai-Min; CUI, Na; SUN, Yi-Fei; HAO, Gui-Min Hao. Letrozole for Female Infertility. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8245002/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

ZHANG, Anni M.Y.; WELLBERG, Elizabeth A.; KOPP, Janel L.; JOHNSON, James D. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. **Diabetes Metab J.**, v. 45, n. 3, mai. 2021, p. 285-311. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164941/>. Acesso em: 15 jul. 2023.