

Filipa Martins Guedes

SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO: IMPLICAÇÕES NA SAÚDE REPRODUTIVA DA MULHER

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador- Doutora Cláudia Macário Lourenço

Afiliação - Professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar do Porto – Maternidade Júlio Dinis.

Resumo

Introdução: A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença multiorgânica de elevada prevalência na população geral. Apesar de a sua patogénese ainda não estar totalmente estabelecida, sabe-se que as alterações existentes são influenciadas por fatores genéticos e ambientais e que culminam na expressão de hiperandrogenismo e anovulação crónica. Existe uma grande variabilidade de expressões fenotípicas da doença, nomeadamente a expressão metabólica, reprodutiva e hiperandrogénica. Com o objetivo de diminuir ou eliminar as manifestações e consequências orgânicas da doença existem múltiplas estratégias de tratamento.

Objetivos: Determinar estratégias terapêuticas adequadas às diferentes expressões da doença, tendo em conta as interações fisiopatológicas existentes.

Desenvolvimento: Informação recolhida através da pesquisa na base de dados *PubMed*, incluindo artigos publicados entre 1998 e 2014, de investigação primária e secundária.

Conclusão: O tratamento da Síndrome do Ovário Poliquístico necessita de uma gestão personalizada para determinar a opção terapêutica mais adequada, tendo em conta que ao introduzir uma terapêutica com um determinado objetivo podemos estar a atuar em vários alvos devido às interligações existentes entre as diferentes vias metabólicas.

Palavras-chave: «Síndrome do ovário poliquístico», «Agentes sensibilizadores da ação da insulina», «Infertilidade», e «Hirsutismo».

Abstract

Intoduction: The Polycystic Ovary Syndrome is a multiorganic disease of high prevalence in the general population. Despite its pathogenesis not being completely established it is known that existing alterations in determined metabolic pathways, influenced by environmental and genetic factors, lead to an expression of hyperandrogenism and chronic anovulation. There is a great variability of phenotypic expression. There are multiple treatment strategies with the objective of reducing or eliminating the manifestations and organic consequences of the disease.

Objectives: Establish therapeutic strategies suitable to the different expressions of the disease, taking into account the existing pathophysiological interactions.

Development: Data collected through an extensive research in *Pubmed* database, including articles published between 1998 and 2014, of primary and secondary investigation.

Conclusion: Polycystic Ovary Syndrome treatment depends on its main expression, namely the treatment of metabolic alterations, infertility and hirsutism. After all this, patients need a personalized management to determine the most suitable therapeutic option.

Key Words: «Polycystic Ovary Syndrome», «Infertility», «Insulin sensitizing agents» and «Hirsutism».

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Lista de abreviaturas.....	5
Introdução.....	6
Metodologia	8
Desenvolvimento	9
Fisiopatologia da SOP	9
Alteração da função ovárica	9
Alteração do eixo hipotálamo- hipófise- ovário.....	10
Alteração da ação da insulina: Resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória.....	10
Influência do excesso de peso/ Obesidade.....	11
Tratamento da disfunção metabólica	12
Redução do índice de massa corporal (IMC) / Alteração do estilo de vida	12
Agentes sensibilizadores da ação da insulina	13
Anti-dislipidémicos.....	14
Tratamento da anovulação e infertilidade	15
Alteração do estilo de vida	15
Agentes orais para indução do aumento de gonadotrofinas endógenas	15
Gonadotrofinas exógenas	17
Tratamento cirúrgico	18
Tratamento do hirsutismo	20
Alteração do estilo de vida	20
Tratamento farmacológico	20
Conclusões.....	23
Referências bibliográficas	25
Anexos	32
Anexo 1- Critérios de diagnóstico da SOP	32
Anexo 2 – Escala FG adaptada	33

Lista de abreviaturas

ACTH: Hormona adenocorticotrófica

CC: Citrato de clomifeno

COC: Contraceptivo oral combinado

DHEA: Desidroepiandrosterona

DLO: Drilling laparoscópico ovárico

ESHRE/ASRM: European Society for Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine

FG: Ferriman-Gallwey

FSH: Hormona folículo- estimulante

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HMGCoA: Hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A

IGF-I: Fatores de crescimento semelhante à insulina-I

IMC:- Índice de Massa Corporal

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LH: Hormona lúteo- estimulante

NIH: National Institutes of Health

RPI: Resistência periférica à insulina

SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico

TAE: Terapia anti- estrogénica

TTOG: Teste da tolerância oral à glicose

TZD: Tiazolidinedionas

Introdução

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma condição sistêmica, que afeta aproximadamente 6,5% das mulheres em idade reprodutiva, sem diferenças significativas entre caucasianos e afroamericanos, utilizando critérios de diagnóstico definidos pelo National Institutes of Health (NIH) (1-2). Os critérios atuais definidos pela European Society for Human Reproduction and Embryology e a American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) levam a que a prevalência estimada da SOP possa ser superior ao dobro da obtida pelos critérios NIH. (3)

O diagnóstico de SOP é feito com base em critérios clínicos, bioquímicos e morfológicos do ovário, definidos pela ESHRE/ASRM, que exigem a presença de pelo menos dois dos seguintes: a)oligo- e/ou anovulação; b)sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; c)ovários poliquísticos, com exclusão de outras etiologias. A SOP permanece assim como diagnóstico de exclusão e como uma síndrome, em que apenas um critério não é suficiente para estabelecer o diagnóstico (4).

A patogênese da SOP ainda não foi totalmente clarificada, contudo sabe-se que existem defeitos nos mecanismos de controle celular primário, que levam à expressão de anovulação crônica e hiperandrogenismo (5). Provavelmente existem várias vias através das quais se pode desenvolver a SOP, resultantes da combinação de fatores genéticos e ambientais. Uma delas é a via da resistência periférica à insulina (RPI) e hiperinsulinemia, que atua como fator desencadeante e/ou perpetuante da síndrome (6). A insulina exerce uma ação sinérgica com a hormona luteinizante (LH) no sistema enzimático P450c17 α , levando à produção androgênica. A hiperinsulinemia, que ocorre como estado de compensação da resistência insulínica, pode ser responsável quer pelo excesso de produção androgênica quer por valores aumentados de androgênios livres (testosterona), devido à redução da síntese hepática da globulina de ligação a hormonas sexuais. (7) É ainda possível que um estado de hiperandrogenismo peri pubertário inicie um ciclo vicioso com alterações neuroendócrinas, que incluem frequência rápida do fluxo de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), nível plasmático de hormona luteinizante (LH) elevado e razão entre LH e hormona folículo estimulante (FSH) aumentada, que mantêm essa mesma hiperandrogenemia.(8) Outra via está relacionada

com o facto de as células tecais na SOP apresentarem hiperatividade em resposta quer à insulina quer à LH na produção androgénica (9).

O espectro de sintomas da SOP inclui distúrbios do ciclo menstrual, obesidade, hirsutismo, e menos frequentemente acne e alopecia (10). Com base nestas manifestações pode inferir-se que existe um conjunto de diferentes fenótipos, nomeadamente o fenótipo metabólico, predominantemente influenciado pela obesidade, o fenótipo hiperandrogénico, do qual fazem parte mulheres com hirsutismo e acne e por último, o fenótipo reprodutivo, que se deve predominantemente à oligo-/anovulação, sendo que a SOP é a principal causa de infertilidade anovulatória. A importância destes fenótipos assenta no fato destes poderem ser o ponto de partida para a abordagem terapêutica destas mulheres (11-12). A terapêutica da SOP deve ser individualizada e deve ter como alvo não apenas sintomas isolados.(13)

O objetivo da presente revisão é discutir as diferentes perspetivas vigentes relativamente ao tratamento da SOP nas mulheres em idade fértil.

Metodologia

A pesquisa de artigos para a elaboração da revisão bibliográfica foi feita através do arquivo científico biomédico *PubMed* com as seguintes palavras-chave: «*polycystic ovary syndrome*», «*infertility*», «*insulin-sensitizing agents*» e «*hirsutism*». Foram incluídos estudos originais, artigos de revisão bibliográfica e metanálises, perfazendo um total de 69 artigos, redigidos em inglês e publicados entre 1998 e 2014. Os artigos foram selecionados através da leitura integral e/ou resumo, de acordo com a sua relevância em relação ao tema.

Desenvolvimento

Fisiopatologia da SOP

Não existem certezas quanto à origem da SOP, sendo que existe uma enorme variabilidade de hipóteses sobre as origens genéticas e/ou ambientais desta patologia. Existem evidências da origem genética da síndrome, sendo improvável que esta resulte de defeitos de um único gene, a sua origem é possivelmente oligogênica ou poligênica. Por outro lado, a exposição ambiental também pode contribuir para o desenvolvimento do fenótipo da SOP, e a sua associação com baixo peso ao nascer e exposição fetal a androgénios suportam esta hipótese. (11).

Alteração da função ovárica

A presença de ovários poliquísticos na SOP sugere que o ovário é o local primário das anormalidades endócrinas presentes, nomeadamente o hiperandrogenismo. Alterações na atividade do citocromo P450c17 α , que converte a pregnelona em desidroepiandrosterona (DHEA) sob estimulação da LH, passo limitante da formação androgénica, parecem estar envolvidas.(6) A classe de esteroides produzida é dependente da presença da enzima P450c17 α e da expressão das suas diferentes atividades enzimáticas: 17 α hidroxilase e 17,20liase. Na zona fasciculada do córtex da supra-renal há maior expressão de 17 α hidroxilase, favorecendo a formação de cortisol, enquanto a atividade 17,20liase é forte na zona reticulada, favorecendo a produção de DHEA e androstenediona. Consensualmente admite-se que as células tecais expressam ambas as atividades enzimáticas da P450c17 α , e que a formação androgénica depende assim do rácio 17,20liase/17 α hidroxilase. (9)

Em adição, as evidências sugerem que o excesso de produção androgénica pelos ovários não se deve apenas à hipersecreção do LH, podendo haver um defeito intrínseco nas células tecais, que faz com que os recetores de LH não sofram regulação negativa face ao excesso desta hormona e ainda a influência de outros fatores estimuladores que

podem fazer a regulação positiva dos recetores de LH, nomeadamente fatores de crescimento semelhantes à insulina-I (IGF-I). (6)

Alteração do eixo hipotálamo- hipófise- ovário

A GnRH é libertada de forma pulsátil no sistema porta hipofisário, estimulando a síntese e secreção de LH e FSH pela hipófise. A frequência do pulso determina qual das gonadotrofinas é produzida, sendo que pulsos rápidos de GnRH favorecem síntese e secreção de LH e pulsos lentos de GnRH favorecem a síntese e secreção de FSH. Em contrapartida, as hormonas ováricas influenciam a frequência de pulso de GnRH, sendo que o aumento da progesterona resulta na diminuição da frequência do pulso da GnRH, exercendo o estradiol um papel de regulação positiva nos recetores de progesterona hipotalâmicos. As interações referidas anteriormente tomam lugar para que ocorra ciclicidade ovulatória, sendo que perturbações a qualquer nível no eixo hipotálamo- hipófise- ovário pode resultar em disfunção ovulatória. O excesso de androgénios tem efeitos neuroendócrinos significativos, nomeadamente a diminuição da sensibilidade hipotalâmica à progesterona, o que pode resultar no aumento do pulso de GnRH observado na SOP. Este defeito promove a libertação aumentada de LH com subsequente produção excessiva de androgénios pelo ovário. O que se verifica é que as anormalidades neuroendócrinas na SOP são proeminentes, podendo a hiperandrogenemia peripubertária – quer resulte de obesidade, hiperinsulinemia ou esteroidogénese ovárica anormal – iniciar um ciclo vicioso em que o excesso de androgénios leva a alterações neuroendócrinas que por seu lado podem perpetuar a hiperandrogenemia. (8)

Alteração da ação da insulina: Resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória

A insulina tem um papel importante na biossíntese de androgénios pelo ovário. As células luteinizadas têm um aumento seletivo da ativação pela insulina através da via mitogénica, enquanto que existe uma resistência à insulina concomitante na via metabólica. A insulina atua nos seus próprios recetores nas células tecais e fasciculadas,

estimulando a atividade da enzima P450c17 α , que promove a androgênese basal. Apesar de a maioria das doentes com SOP terem RPI, existe um subgrupo de mulheres com SOP típica que não são insulino-resistentes ou hiperinsulinêmicas, mas mesmo nestas, a redução dos níveis de insulina provoca redução da testosterona livre e androstenediona, o que sugere que existe uma alteração na ação da insulina mesmo neste subgrupo. Outro mecanismo de aumento androgênico é o da hiperinsulinemia compensatória à RPI, que faz com que haja supressão da secreção da globulina de ligação a hormonas sexuais, aumentando assim os níveis de testosterona livre nas mulheres com SOP. (9)

Influência do excesso de peso/ Obesidade

Dependendo do grupo étnico e da influência do ambiente, 33-68% das mulheres com SOP têm excesso de peso ou são obesas, o que contribui para a expressão de um fenótipo mais grave. A obesidade induz RPI e consequentemente hiperinsulinemia levando à produção excessiva de androgénios através desta via. (14)

Devido ao hiperandrogenismo e RPI, a obesidade na SOP é do tipo androide (central), que por sua vez está altamente associado a diabetes mellitus e a risco cardiovascular aumentado. Estas consequências da SOP são potenciadas pela obesidade, mas parecem estar presentes em todas as doentes com a síndrome, incluindo aquelas que não são obesas. (15)

Tratamento da disfunção metabólica

A investigação da presença de disfunção metabólica está recomendada tanto no diagnóstico como no seguimento de mulheres com síndrome do ovário poliquístico. Os distúrbios metabólicos associados a esta síndrome incluem obesidade, RPI, diabetes e dislipidemia. (16)

Redução do índice de massa corporal (IMC) / Alteração do estilo de vida

O excesso de peso nas mulheres com SOP afeta negativamente aspetos metabólicos e endócrinos, ao passo que a obesidade agrava ainda mais estes aspetos. Posto isto, torna-se intuitivo que estratégias de redução IMC podem ajudar a melhorar variáveis clínicas e laboratoriais neste grupo de doentes. (17)

Quanto à determinação da relação nutricional e metabólica na SOP e ao estabelecimento de uma terapia dietética ótima para estas alterações, concluiu-se que a alteração do estilo de vida (intervenção dietética e aumento da atividade física) constitui uma boa estratégia de tratamento para mulheres obesas/ com excesso de peso e SOP: Pequenas perdas de peso (5-10%) conseguidas à custa de restrição calórica prolongada (5-6 meses) fizeram-se sentir através de uma melhoria na RPI, bem como em parâmetros reprodutivos como função menstrual e fertilidade. A adoção de uma dieta com consumo reduzido de açúcar e a divisão do aporte calórico em pequenas e frequentes refeições parece ser útil neste contexto. (18)

O exercício físico parece ter efeitos satisfatórios em vários parâmetros na SOP, nomeadamente na diminuição da RPI, contudo ainda não está estabelecido qual a dose, tipo, intensidade e frequência do exercício para o qual os resultados são satisfatórios. (19)

No que diz respeito à administração de terapia farmacológica conjuntamente com alteração do estilo de vida verificou-se que a adição de metformina ao plano de tratamento resultou na melhoria da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina. Para além disso, este fármaco exerce um benefício significativo no que diz respeito à perda de peso. (20) Embora a introdução de metformina possa levar à diminuição do

hiperandrogenismo é importante ressaltar que este resultado tem que ser contrabalançado com os seus efeitos laterais (sobretudo os gastrointestinais). (21)

Uma vez que a obesidade agrava as manifestações de SOP e tendo e conta que a modificação do estilo de vida pode não ser uma medida efetiva a longo termo e os agentes farmacológicos parecem ter efeitos modestos, a cirurgia bariátrica deve ser considerada como uma alternativa terapêutica promissora na abordagem de doentes obesas com SOP e comorbilidades metabólicas, apesar de invasiva. (22)

Agentes sensibilizadores da ação da insulina

Num estudo transversal em que foram incluídas mulheres sem excesso de peso e SOP, mulheres com excesso de peso e SOP, bem como os respetivos controlos, foi efetuada a medição clínica da RPI 3 meses após a retirada de agentes sensibilizadores da insulina e pilula contraceptiva. Confirmou-se que independentemente do IMC, mulheres com SOP apresentam maior RPI. A prevalência de RPI foi de 62% nos controlos com excesso de peso, 75% nas mulheres magras com SOP, e 95% nas mulheres com excesso de peso e SOP. Estes achados suportam a hipótese de uma «resistência intrínseca» à ação da insulina na SOP, podendo assim os agentes sensibilizadores da ação da insulina constituir uma abordagem terapêutica efetiva. (23)

Segundo um estudo da *Diabetes Prevention Program Research Group*, para a população geral, indivíduos não diabéticos com elevada insulina em jejum e glicose plasmática após testes da tolerância oral à glicose (TTOG) tiveram uma redução significativa na incidência de diabetes através da instituição da metformina. (24)

Vários estudos do início da década de 2000 revelaram que a metformina resultou na atenuação da RPI nas mulheres com SOP (tal como na população geral), sendo que o fármaco revelou ainda a possibilidade de aumento do nível plasmático de lipoproteína de alta densidade (HDL) em um destes estudos. (25, 26, 27)

Quanto ao uso de outros agentes sensibilizadores da insulina, nomeadamente tiazolidinedionas (TZD), incluindo a pioglitazona e a rosiglitazona, uma metanálise de 2011 concluiu que não foram encontradas diferenças significativas no que diz respeito à melhoria da RPI, colesterol total e HDL-c, comparando o uso de metformina e TZD. (28)

Contudo, um estudo anterior tinha mostrado que apesar de quer a rosiglitazona quer a metformina terem influencia positiva no que diz respeito à RPI e hiperandrogenemia, a metformina mostrou beneficiar mais marcadamente o decréscimo da hiperandrogenemia e a rosiglitazona a afetar mais pronunciadamente a RPI e hiperinsulinemia.(29) A terapia combinada com estes dois agentes (metformina e rosiglitazona) não demonstrou benefício sobre qualquer uma das terapias isoladas. (30)

Anti-dislipidémicos

Existem vários padrões de dislipidemia descritos na SOP. Na maioria dos estudos verifica-se uma redução dos níveis de colesterol HDL e aumento dos níveis de triglicéridos, padrão comumente observado em associação à RPI. Está ainda demonstrado que os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) estão aumentados na SOP, sendo estes níveis altamente variados nos diferentes estudos o que indica que são influenciados por múltiplas variáveis, incluindo o grupo étnico, alimentação, severidade da síndrome e IMC. Para a patofisiologia da dislipidemia na SOP contribuem a obesidade, hiperandrogenismo e RPI. (31- 32).

A maior parte dos estudos feitos para testar os efeitos de antidislipidemicos em mulheres com SOP utilizam a sinvastatina. Através da administração deste fármaco neste grupo populacional, chegou-se à conclusão expectável de que a sinvastatina tem efeitos benéficos no perfil lipídico, podendo assim esta terapia representar uma proteção significativa a longo prazo no que diz respeito à morbidade cardiovascular. (33)

Outro agente antidislipidemico do grupo dos inibidores da redutase da hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A (HMGCoA), a atorvastatina também é efetivo na melhoria de parâmetros metabólicos, nomeadamente na redução estatisticamente significativa do colesterol total, colesterol LDL e Triglicéridos na SOP. (34)

Tratamento da anovulação e infertilidade

Alteração do estilo de vida

No que diz respeito aos efeitos da mudança de estilo de vida (exercício físico + dieta) no perfil endócrino reprodutivo das mulheres com SOP, foram verificadas melhorias significativas através da aplicação destas medidas, nomeadamente aumento do nível sérico de FSH e diminuição dos níveis séricos testosterona total e androestenediona. (35)

Agentes orais para indução do aumento de gonadotrofinas endógenas

A instituição de metformina mostrou ser benéfica relativamente à melhoria da taxa ovulatória em mulheres em idade reprodutiva com SOP. Quanto à taxa de gravidez após o uso da terapêutica verificou-se que esta foi superior apenas no subgrupo de mulheres não obesas. Apesar destes resultados aparentemente favoráveis, o mesmo estudo, concluiu que não existe evidência de que a metformina melhore a taxa de nascimento vivo quando usada isoladamente. (36). Em mulheres obesas, as taxas de gravidez e nascimento vivo são baixas independentemente do tratamento usado, não havendo benefício em adicionar metformina à alteração do estilo de vida (37). Em concordância com o estudo anterior, um outro estudo concluiu que quer a metformina quer a rosiglitazona (agentes sensibilizadores da ação da insulina), usados individualmente e em combinação, cursaram com a melhoria da taxa ovulatória. (30)

Comparando o uso de metformina ou citrato clomifeno (CC) em mulheres não obesas com SOP, uma metanálise de 2011 não demonstrou diferença na eficácia destes agentes como indutores da ovulação. (38) Em contrapartida numa metanálise posterior, publicada em 2012, o uso de CC isolado foi superior ao uso de metformina isolada no que diz respeito à taxa de nascimento vivo e ovulação. A combinação de CC e metformina foi superior ao uso de CC isolado para a indução da ovulação e atingimento de gravidez, contudo relativamente à taxa de nascimento vivo não pode ser demonstrada diferença significativamente estatística. (39)

Em mulheres resistentes ao CC isolado, a adição de metformina ao tratamento anterior aumentou o número de ciclos ovulatórios induzidos pelo CC em quase três vezes (75% vs 27% nas mulheres que receberam placebo) e aumentou a taxa de gravidez quase seis vezes (55% vs 7% no grupo placebo). (44) Num estudo posterior, a adição de metformina ao CC também resultou em maior taxa de ovulação e maior taxa cumulativa de gravidez. (26).

Brown J, et al, 2009, numa metanálise em que foram incluídos 53 estudos, tentaram determinar a efetividade da terapia anti estrogénica (TAE) no tratamento da infertilidade anovulatória das mulheres com SOP. Foram avaliados vários tipos de intervenção, nomeadamente TAE versus placebo; TAE versus TAE (ex: CC versus tamoxifeno); TAE em combinação com outra terapia (agonista da dopamina, corticosteroide ou outro) versus TAE isolada. A análise de três estudos controlados que compararam o uso de CC versus placebo mostrou que o CC melhora as taxas de ovulação e gravidez. Relativamente à determinação de corticosteroide, nomeadamente a dexametasona, como adjuvante do CC, três estudos revelaram boa evidência na melhoria da taxas de gravidez com este tipo de abordagem, contudo houve uma heterogeneidade entre eles, apesar de todos terem mostrado resultados estatisticamente significativos quando considerados separadamente. Foi incluído um único estudo cujo objetivo era a determinação de agonista da dopamina, nomeadamente bromocriptina, como adjuvante do CC, que não mostrou efeitos na taxa de ovulação e gravidez quando comparado com placebo. (40)

Quanto ao uso de tamoxifeno, um fármaco antiestrogénico com estrutura similar ao CC, em alternativa ao uso de CC, verificou-se uma diferença significativa na ovulação e gravidez entre os dois grupos, tendo o CC sido mais efetivo como terapia de primeira linha na indução da ovulação das mulheres com SOP do que o tamoxifeno. (41)

Relativamente ao uso de letrozole, um inibidor da aromatase, segundo uma metanálise de 2011, concluiu-se que o letrozole está associado a um menor número de folículos maduros quando comparado com o CC, mas não existiram diferenças significativas na taxa de gravidez, quando comparados os dois fármacos. (42) Um estudo multicêntrico posterior, 2012, que também comparou a administração de letrozole e CC, concluiu que não houve diferença nas taxas globais de malformações após o tratamento com ambos os fármacos (após três anos de *follow up* das crianças nascidas após

tratamento, com revisão de registos pediátricos, curvas de crescimento e aplicação de questionários de desenvolvimento). (43)

Gonadotrofinas exógenas

O método de indução da ovulação através do uso de gonadotrofinas é baseado no conceito fisiológico de que se pode iniciar e manter o crescimento folicular através de um aumento transitório da FSH acima da dose limiar e por um tempo suficiente para gerar um número limitado de folículos em desenvolvimento. Têm sido efetuados esforços para determinar qual a dose ideal de gonadotrofina a administrar de maneira a reduzir o desenvolvimento folicular excessivo e síndrome da hiperestimulação ovárica. (44)

Quanto à utilização de FSH recombinante ou urinária para a estimulação ovárica na reprodução assistida, os estudos demonstram que o uso de FSH recombinante resulta em maiores taxas de gravidez por ciclo do que o uso de FSH urinária. (45)

Relativamente aos regimes de administração da FSH na indução da ovulação das mulheres com SOP, verificou-se que o uso de um protocolo *step-up* foi mais eficiente no desenvolvimento monofolicular e ovulação do que uma terapia *step-down*. Apesar da duração da terapia *step-up* ser mais longa, também se verificou uma taxa muito menor de hiperestimulação ovárica com esta abordagem. (46) Num estudo multicêntrico, do mesmo período do anterior, tentou-se determinar a eficácia e segurança da prática clínica do regime com baixa dose de FSH recombinante (50UL), em doentes com infertilidade anovulatória. Esta abordagem mostrou ser eficiente, segura e bem tolerada nas mulheres com infertilidade anovulatória, um grupo do qual fazem parte as doentes com SOP. (47)

No que diz respeito ao uso de gonadotrofinas comparativamente ao uso de CC como indutor da ovulação, em mulheres sem indução da ovulação prévia, a FSH recombinante (com dose inicial de 50 UL) demonstrou melhor eficácia nos *outcomes* reprodutivos nomeadamente no que diz respeito à taxa de gravidez no primeiro ciclo, taxa de gravidez por mulher tratada e taxa de nascimento vivo. (48)

Recentemente, 2014, foi efetuada uma metanálise com o objetivo de avaliar os efeitos da metformina nos *outcomes* reprodutivos das doentes com SOP que receberem indução da ovulação com gonadotrofinas. Foi demonstrado um aumento para o dobro

das taxas de gravidez e nascimentos e uma redução taxa de cancelamento em 60%. Contudo novos estudos são necessários para comprovar os efeitos benéficos da metformina neste sentido. (49)

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da infertilidade na SOP assenta na cirurgia laparoscópica (*drilling* laparoscópico ovárico, DLO) que pode ser efetuada através de duas modalidades, nomeadamente a eletrocauterização monopolar (diatérmica) e através de laser. (50)

Quanto à técnica utilizada no DLO, têm surgido estudos que tentam determinar a eficácia da abordagem a apenas um ovário em detrimento da abordagem bilateral. Quando comparadas as respostas clínica e bioquímica e taxa ovulatória e de gravidez ao longo de um ano não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros referidos anteriormente. Posto isto, o estudo sugeriu que a eficácia das duas abordagens é semelhante, e o DLO unilateral é uma opção válida. (51) Com o objetivo de otimizar a técnica cirúrgica também se tentou determinar se o ajuste da dose térmica ao volume ovárico no DLO unilateral minimizava o risco de lesão ovárica e aumentava a sua atividade, uma vez que no DLO bilateral esse ajuste aumenta a taxa ovulatória e de gravidez relativamente à utilização de uma dose fixa (apesar de causar o aumento das adesões). Foram comparadas mulheres com SOP que fizeram DLO unilateral com dose ajustada ao volume ovárico com as que fizeram DLO bilateral em dose fixa. A taxa de ovulação durante o primeiro ciclo menstrual foi significativamente superior nas mulheres que receberam a abordagem unilateral. Curiosamente a probabilidade de ovulação e a taxa de gravidez foram significativamente superiores nas doentes que apresentavam maior volume ovárico, independentemente do grupo de tratamento. Apesar dos resultados deste estudo apontarem para o benefício do uso de DLO unilateral com dose ajustada, o *follow up* do estudo foi curto, sendo necessárias mais evidências. (52)

Relativamente à determinação da superioridade entre o tratamento com gonadotrofinas ou DLO, um estudo que incluiu mulheres SOP e infertilidade anovulatória resistente ao CC, concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa nas

taxas de gravidez após um *follow up* de 6 meses ou de 3 ciclos.(53) Posteriormente foi feito um estudo com o mesmo objetivo, utilizando uma amostra superior. É importante referir que as mulheres que efetuaram DLO e permaneceram sem ovulação efetuaram terapia posterior com CC e destas, as que permaneceram sem ovulação, receberam terapia com FSH recombinante. A partir deste estudo concluiu-se que a taxa de gravidez resultante da indução de ovulação através de DLO, seguida de CC e FSH recombinante caso persistência de anovulação, parece ser equivalente à indução da ovulação com FSH recombinante, mas com um risco de gravidez múltipla inferior. (54) Numa metanálise posterior, 2014, que incluiu seis estudos (os dois estudos referidos anteriormente foram incluídos), chegou-se a resultados concordantes com o apresentado anteriormente, uma vez que se verificou que não existia evidência de uma diferença significativa nas taxas de gravidez entre as mulheres que recebia terapia com gonadotrofinas e aquelas que fazia DLO. Mais uma vez demonstrou-se que o DLO está associado a um decréscimo da taxa de gravidez múltipla. (55)

Quanto à comparação entre a abordagem farmacológica com metformina ou DLO, nas mulheres com SOP resistentes ao CC, concluiu-se que apesar de a metformina resultar numa melhor atenuação da RPI, a abordagem cirúrgica com DLO está associado a taxas de gravidez e ovulação superiores. (56)

Anteriormente, aquando da discussão da terapia farmacológica da infertilidade na SOP, foram apresentados dados relativos à utilização de CC+metformina como alternativa ao CC isolado. Em 2010, foi efetuado um estudo cujo objetivo foi comparar a efetividade do DLO vs CC+metformina em mulheres resistentes ao CC. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens no que diz respeito à taxa de gravidez e de nascimento vivo, sendo que ambas se mostraram efetivas para o tratamento da infertilidade na população em estudo. (57)

Relativamente à comparação dos *outcomes* clínicos do letrozole e DLO em mulheres resistentes ao CC, após um *follow up* de 6 meses, verificou que a taxa de ovulação foi significativamente superior no grupo que recebeu letrozole, contudo não houve diferenças estatisticamente significativa no que diz respeito à taxa de gravidez. (58)

Tratamento do hirsutismo

Mais de 60% das mulheres com SOP têm hirsutismo, que pode ser definido como excesso de pelo terminal com distribuição masculina e que geralmente sugere hiperandrogenismo subjacente. É frequentemente observado nos membros superiores, areola, peito, costas e abdómen inferior. (59) Nas mulheres com SOP e hirsutismo o tratamento deve ser focado na redução da produção androgénica, diminuindo a fração de testosterona livre circulante e limitando a bioatividade dos androgénios nos folículos pilosos. (60)

Alteração do estilo de vida

A alteração do estilo de vida, incluindo exercício físico e alteração da dieta, são essenciais para o manuseamento do excesso androgénico nas mulheres com SOP. Existem evidências de que há redução da concentração de testosterona livre e testosterona total e o aumento da concentração da globulina de ligação a hormonas sexuais depois da modificação do estilo de vida bem-sucedido, apesar de não existir evidência suficiente que permita afirmar a redução do hirsutismo através destas medidas. (61) Apesar disso, segundo uma metanálise recente, 2014, a mudança do estilo de vida (exercício + dieta) provocou melhorias significativas no que diz respeito ao Ferriman-Gallway (FG) *score*, o *score* de hirsutismo, com uma diferença média de -1,01.(35)

Tratamento farmacológico

Existem vários tipos de contraceptivos orais combinados (COC) todos eles contendo etinil- estradiol e um análogo sintético da progesterona. Os COC diferem na atividade androgénica do análogo de progesterona e na sua dose, contudo são anti-androgénicos em virtude do componente etinil-estradiol. É importante referir que a maioria das progesteronas sintéticas derivam da 19-nortestosterona, sendo que as antigas, derivadas da 19-nortestosterona, como levonorgestrel e norgestrel podem ter mais efeitos androgénicos do que as novas progesteronas derivadas da 19-

nortestosterona, como por exemplo a norgestimato, desogestrel e gestodeno. A drospirenona e acetato de ciproterona (têm mecanismo de ação diferente uma vez que têm ação antagonista no recetor da testosterona. A androgenicidade do análogo progesterona é dependente do seu tipo e dosagem, contudo a relevância clínica destas diferenças nas alterações cutâneas da SOP não são claras. (62)

Relativamente ao tratamento do hirsutismo na SOP utilizando a combinação etinil estradiol/ acetato de ciproterona, um estudo de *follow up* prolongado (60 ciclos + 6 meses após cessação) em que foram incluídas 140 mulheres com o diagnóstico de SOP e acne moderado a severo, sendo que 108 delas apresentavam concomitantemente hirsutismo, demonstrou a eficácia desta abordagem. Após 60 ciclos de tratamento com este COC, o hirsutismo foi resolvido em 69,4% dos casos. A recuperação foi mais efetiva nos casos de hirsutismo brando e moderado, com resolução total, enquanto que o hirsutismo severo passou para hirsutismo brando a moderado em 81,8% dos casos, tendo persistido severo em 18,2%, mas com uma redução igualmente significativa no *FG score*. A gravidade do hirsutismo refletiu-se também no tempo necessário para o tratamento, uma vez que doente com hirsutismo brando recuperaram após 12-36 ciclos, com hirsutismo moderado após 26-60 ciclos, enquanto aquelas que tinham hirsutismo severo permaneceram hirsutas no final do tratamento, apenas com atenuação das manifestações. (63)

A utilização de etinil estradiol /drospirenona oral em mulheres com hirsutismo (com e sem SOP) resultou na supressão do crescimento piloso nas mulheres com hirsutismo moderado a severo. O benefício do tratamento mostrou-se mais proeminente após seis ciclos de tratamento e continuou a uma taxa lenta até aos 12 ciclos (tempo de *follow up* do estudo de um ano). (64)

Em relação ao tempo de tratamento com ACO necessário, um estudo que comparou a eficácia do desogestrel (forma sintética da progesterona usada em contraceptivos hormonais de 3^o geração), acetato de ciproterona e drospirenona, não encontrou diferenças entre a ação dos fármacos após um *follow up* de 6 meses. Contudo, foram encontradas diferenças no efeito dos fármacos após 12 meses de tratamento, com o acetato de ciproterona a resultar em maior diminuição do *score* de hirsutismo (*FG score* modificado) quando comparado quer com desogestrel quer com drospirenona.(65) Por outro lado, um outro estudo, com uma população de adolescentes com hiperandrogenismo, demonstrou que a eficácia do desogestrel e do acetato de ciproterona

mantém-se comparável aos 12 meses de tratamento, com declínio significativo do score de hirsutismo com ambas as formulações. (66)

Ao comparar a eficácia do desogestrel e da drospirenona, após um *follow up* de 6 meses, verificou-se um decréscimo de 33,3% no score de hirsutismo no grupo a receber drospirenona e nenhuma alteração no grupo a receber desogestrel, com a drospirenona a demonstrar a sua superioridade relativamente ao desogestrel no que diz respeito ao aspeto bioquímico de aumento da proteína de ligação a hormonas sexuais. (65,67)

Existem outros fármacos que têm ação antiandrogénica, nomeadamente a espironolactona, que é um antagonista da aldosterona que faz a inibição competitiva dose-dependente do recetor de androgénios e inibe a 5 α reductase; o finasteride que é um inibidor da 5 α reductase derivado da progesterona e a flutamida que é um antagonista não esteroide usado no tratamento do cancro da próstata.(62) Os resultados dos estudos comparando estes fármacos são feitos com populações de mulheres com hirsutismo idiopático ou com/sem SOP.

Um estudo antigo verificou um maior decréscimo do score de hirsutismo através da terapia com acetato de ciproterona em comparação com a flutamida, e desta última em comparação ao finasteride. Apesar das diferenças na efetividade chegou-se à conclusão que os três fármacos constituíam alternativas terapêuticas para o tratamento de hirsutismo. (68). Quando comparada a eficácia da espironolactona isolada no tratamento do hirsutismo, num estudo dirigido especificamente a mulheres com SOP concluiu-se esta foi tão efetiva como COC contendo acetato de ciproterona. Contudo para o manuseamento de manifestações hormonais e metabólicas da SOP poderia ser necessário a combinação com outros fármacos. (69)

Conclusões

Numa altura em que a população cada vez mais está sensibilizada para o impacto do estilo de vida na saúde, a médio e a longo prazo, é importante apostar nesta abordagem relativamente às mais variadas situações patológicas, sendo que a SOP, uma patologia em que o risco metabólico das doentes é superior ao da população geral, não é uma exceção. A alteração do estilo de vida à custa de redução do aporte calórico e aumento da atividade física faz-se sentir através da diminuição da RPI, que consequentemente resulta na melhoria do perfil endócrino metabólico e reprodutivo destas mulheres. Contudo, esta é uma estratégia que requer um tratamento prolongado (geralmente superior a 6 meses), levantando assim alguns problemas de adesão, e em que a composição específica da dieta e plano de exercício (dose, tipo, intensidade e frequência) estão ainda por definir.

Quanto ao uso de agentes sensibilizadores de insulina para controlo metabólico quer a metformina quer as TZD se mostram efetivas na redução da RPI. Contudo, a metformina continua a ser o agente oral de primeira linha nos doentes com diabetes mellitus tipo 2, e para além disso apresenta um perfil bioquímico favorável nos casos de SOP, tendo em vista a abordagem global da doença, uma vez que está associada a diminuição de fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente diminuição do peso corporal, ação antihipertensora, prevenção de hiperagregação plaquetária e diminuição do stress oxidativo.

A terapia antilipídica na SOP deve ser reservada para as doentes que apresentam níveis elevados de colesterol LDL e/ou níveis elevados de colesterol não HDL. A intensidade do tratamento deve ser ajustada aos fatores de risco cardiovascular.

Em relação ao tratamento da infertilidade, o CC permanece como terapia de escolha inicial, resultando em melhores taxas de gravidez quando comparado à metformina. Para além disso, num estudo apresentado anteriormente, o benefício da taxa ovulatória com o uso de metformina ficou confinado ao subgrupo de mulheres não obesas.

Quando existe resistência ao CC isolado como agente oral para indução do aumento de gonadotrofinas endógenas o passo seguinte é administração de gonadotrofina exógena humana recombinante. Deve ser utilizada uma terapêutica *step-*

up de modo a evitar síndrome da hiperestimulação ovárica, sendo o regime em baixa dose (50U/L) seguro na prática clínica. Uma alternativa válida consiste na adição de um fármaco adjuvante ao CC, nomeadamente a metformina, levando à melhoria dos *outcomes* reprodutivos, a saber, aumento da taxa ovulatória e de gravidez. No que diz respeito à adição de outros fármacos ao CC, as evidências são incipientes.

Quando há falha das abordagens conservadoras, as tentativas de aumentar a fertilidade destas mulheres passam pela abordagem invasiva, através do DLO. Neste sentido os esforços têm sido feitos de modo a diminuir o dano do tecido ovárico e para isso tem contribuído o ajuste da dose térmica ao volume ovárico e ainda o desenvolvimento do DLO unilateral.

Em relação ao tratamento do hirsutismo, este assenta primariamente na escolha de COC contendo acetato de ciproterona ou drospirenona ou COC cujo componente de progesterona sintética que tenha baixa atividade androgénica. Estes fármacos conseguem ter efetividade antiandrogénica e reduzir o *score* FG, mas também regularização dos ciclos menstruais. Relativamente a fármacos específicos, o acetato de ciproterona demonstra superioridade na atividade antiandrogenica relativamente à drospirenona e esta última relativamente ao desogestrel. A redução do *score* FG ocorre independentemente do grau de hirsutismo, contudo a gravidade desta manifestação reflete-se no tempo necessário de tratamento (quanto maior a sua severidade mais ciclos são necessários).

Em suma, o tratamento da SOP requer um conhecimento global acerca das doentes de modo a que os ajustes da terapêutica sejam feitos em função do seu fenótipo. Nesta patologia a escolha de uma abordagem em detrimento de outra tem que ser feita pensando nas suas possíveis ações em diferentes vias fisiológicas, uma vez que o controlo de fatores metabólicos nestas mulheres pode levar à melhoria dos *outcomes* reprodutivos. Posto isto, penso ser importante o investimento nos estudos acerca da fisiopatologia da doença, uma vez que esta não está totalmente esclarecida, para poder ser estabelecida uma terapêutica padronizada e que leve a resultados ótimos nestas doentes.

Referências bibliográficas

1. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86: 2434-2438.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white woman of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
3. March WA, Moore VM, Willson KJ, Philips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reprod* 2010;25:544-551.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
5. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:187-197.
6. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Cl Ob* 2004; 18:685-704.
7. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insuline resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:511-518.
8. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2006;12:351-361.
9. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insuline and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;122:42-52.
10. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Cl Ob* 2004; 18: 671-683.
11. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:1-29.
12. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ* 2007;335:663-666.

13. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3:27-47.
14. Motta AB. The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des* 2012;18:2482-2491.
15. Carmina E, Lobo RA. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Arguably the Most Common Endocrinopathy Is Associated with Significant Morbidity in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 86:1897-1899.
16. Bozdag G, Yildiz BO. Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013;78:777-781
17. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes rev* 2013;14:95-109
18. Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290:1079-1092
19. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes rev* 2010; 12:202-210.
20. Ladson G, Dodson WC, Sweet S, Archobong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95:1059-1066.
21. Ladson G, Dodson WC, Sweet S, Archobong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011;95:2595-2598
22. Escobar-Morreale HF. Surgical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids* 2012;77:312-316.
23. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Human Reprod* 2013;28:777-784.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction on the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002; 346:393-03.

25. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin Effects on Clinical Features, Endocrine and Metabolic Profiles, and Insulin Sensivity in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled 6-Month Trial, followed by Open, Long-Term Clinical Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-146.
26. Kocak M, Cliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate - resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101-106.
27. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Ayegen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:214-220.
28. Li XL, Yu YX, Liu CQ, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analyses. *Clin Endocrinol* 2011; 74:332-339.
29. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Metformin versus rosiglitazone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126:93-98.
30. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 402:e11
31. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrin Met* 2007; 18:280-285.
32. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta- analysis. *Fertil Steril* 2011;95: 1073-1079.
33. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 996-1001.
34. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The Effect of Atorvastatin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:103-108.
35. Haqq L, MacFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analyses. *Endocr Connect* 2014;1:36-46.

36. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin En Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 5:CD003053
37. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farqyhar CM, Milsom S, Singh VP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Hum Reprod* 2010; 25:1675-1683.
38. Johnson N. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome- a meta-analyses of randomised trials. *Aus N Z Obstet Gynaecol* 2011;51:125-129
39. Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, Kruger TF. Is Metformin Indicated as Primary Ovulation Induction Agent in Women with PCOS? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:304-313
40. Brown J, Farquhar C, Beck j, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2009; 4:CD002249.
41. Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2011;159:151-154.
42. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011;23:91-96.
43. Legro RS, Kunesman AR, Brzyski R, Casson PR, Diamond MP, Schlaff WD, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: Rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Contemp Clin Trials* 2012;33:470-481.
44. The Thessaloniki ESHRE/ ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-477.
45. Daya S. Update meta-analysis of recombinante follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002;77:711-714.

46. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1626-1631.
47. Alsina JC, Balda JAR, Sarrió AR, Fernández VC, Trigo IC, Gómez JL, et al. Ovulation induction with starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *BJOG* 2003;110:1072-1077.
48. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012;27:468-473
49. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrin* 2014;12:3.
50. Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:271-280
51. Roy KK, Baruah J, Moda N, Kumar S. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:573-578.
52. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeroncic A, Palada I. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome?. *Hum Reprod* 2013;28:2417-2424.
53. Farquhar CM, Williamson K, Gudez G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:404-411.
54. Bayram N, Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:192.
55. Goudarzi ZM, Fallahzadeh H, Aflatoonian A, Mirzaei M. Laparoscopic ovarian electrocautery versus gonadotropin therapy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Repro Med* 2014;12:531-538.

56. Hamed HO, Hasan AF, Ahmed OG, Ahmed MA. Metformin versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene - and insulin – resistant women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:143-147.
57. Palomba S, Falbo A, Battista L, Russo T, Venturella R, Tolino A, et al. Laparoscopic ovarian diathermy vs clomiphene citrate plus metformin as second-line strategy for infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:577.e1-8.
58. Abdellah M. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Inst J Gynaecol Obstet* 2011;113:218-221.
59. Housman E, Reynolds R. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2014;847.e1-10
60. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASMR-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.
61. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-170.
62. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds R. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2014;859.e1-15.
63. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Human Reprod* 2001;16:36-42
64. Batukan C, Ipek I. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436-440.
65. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 98:1053-1059.
66. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919-927.

67. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwl N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. Desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.
68. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A. A Prospective Randomized Trial Comparing Low Dose, Flutamine, Finasteride, Ketoconazole, and Cyproterone Acetate- Estrogen Regimens in the Treatment of Hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1304-1310.
69. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier .Spironolactone as a single agente for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical Endocrinology* 2000;52:587-594.

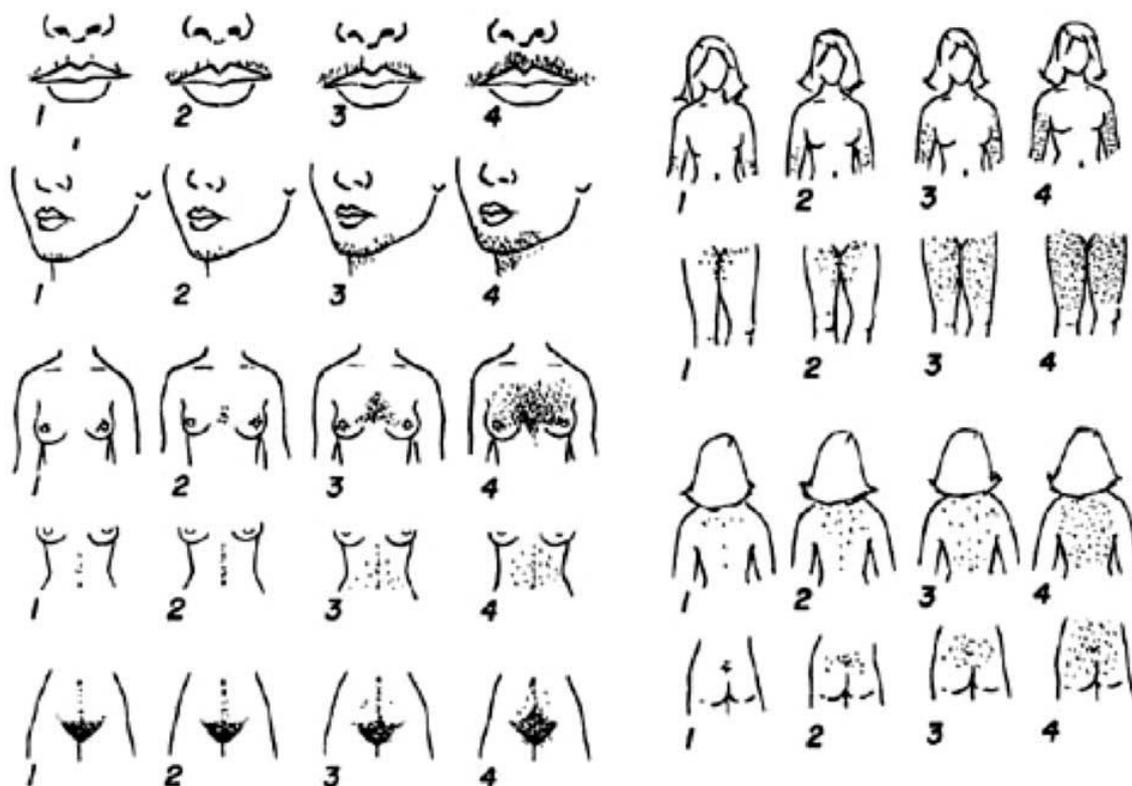
Anexos

Anexo 1- Critérios de diagnóstico da SOP

1990 National Institute of Health	2003 Rotterdam	2009 Androgen Excess & Polycystic Ovary Syndrome Society
Ambos os critérios:	Dois de três:	Ambos os critérios:
a) Hiperandrogenismo (clínico, bioquímico ou ambos); b) Oligo- anovulação.	a) Hiperandrogenismo (clínico, bioquímico ou ambos); b) Oligo – anovulação; c) Ovários Poliquísticos (por ultrassonografia).	a) Hiperandrogenismo (clínico, bioquímico ou ambos) b) Disfunção ovárica (oligo – anovulação ou ovários poliquísticos).

Fonte: Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: Update on Diagnosis and Treatment. Am. J. Med 2014; 127: 912-919.

Anexo 2 – Escala FG adaptada



Legenda: A cada uma das 9 áreas é atribuída uma pontuação de 0 (ausência de pelo terminal) a 4 (crescimento extensivo de pelo terminal). As pontuações são somadas, sendo o máximo 36. A maioria dos pesquisadores definem hirsutismo a partir da pontuação de 8, contudo outros usam o *cuttoff* de 6.

Fonte: Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Cl Ob* 2004; 18: 737-754.