

Manejo terapêutico da infertilidade em mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico

Therapeutic management of infertility in women with Polycystic Ovary Syndrome

DOI:10.34117/bjdv7n7-122

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 02/07/2021

Vinicius dos Santos Sá Rodrigues

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Residente do 1º ano de Cirurgia Geral do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais (HPM MG) Endereço: Avenida do Contorno, 2787, Bairro Santa Efigênia - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30100-080

E-mail: vssrodrigues@gmail.com

Ana Theresa Simões Rosa Borges

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH

Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, bairro Estoril, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30575180

E-mail: anattborges@gmail.com

Ana Carolina Garcia de Oliveira

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH

Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, bairro Estoril, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30575180

E-mail: carolgarciaoliveira@hotmail.com

Clara Cardoso Maia de Grammont

Estudante de Medicina pela Universidade Federal do Maranhão(UFMA)-Campus São

Luís Instituição: Faculdade de Medicina(FAMED) da Universidade Federal do Maranhão-UFMA Endereço: Praça Gonçalves Dias, 21 - Bairro Centro, São Luís - Maranhão, CEP: 65020-240

E-mail: claracardosocmg@gmail.com

Flávia Ferreira Ribeiro

Estudante de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)-Campus Itapoã Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS - campus Itapoã

Endereço: Rua Líbano, 66, Bairro Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 31710-030

E-mail: ffribeiro1990@gmail.com

Giovana Castro de Paula Costa

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: Rua DF-483, Lote 2/3, Bairro St. Leste Industrial - Gama, Distrito Federal, CEP: 72445-020

E-mail: giovanacastrobp@gmail.com

Letícia Pfeilsticker Oliveira de Carvalho

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC) Endereço: Rua DF-483, Lote 2/3, Bairro St. Leste Industrial - Gama, Distrito Federal, CEP: 72445-020

E-mail: lepfeilsticker@gmail.com

Luana Akemi Takeuchi

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário UNIFAMINAS Instituição: Centro Universitário UNIFAMINAS

Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655, Bairro Universitário, Muriaé - MG, CEP:36880-000

E-mail: luana.takeuchi@gmail.com

Luana Vieira Diogo de Paiva

Estudante de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)- Campus Itapoã Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS - campus Itapoã

Endereço: Rua Líbano, 66, Bairro Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP31710030

E-mail: luanavdiogopaiva@hotmail.com

Luiz Fernando Vieira Faria

Estudante de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - campus Alfenas Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS - campus Alfenas

Endereço: Rodovia MG-179 Km 0, s/n, Bairro Trevo, Alfenas, Minas Gerais, CEP 37130-000

E-mail: luizfvieirafaria@gmail.com

Sophia Mourão Gontijo de Castro

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH

Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, bairro Estoril, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30575180

E-mail: sophiagontijoo2000@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma desordem ovulatória comum entre as mulheres, que consiste em um distúrbio endócrino e genital heterogêneo com um amplo espectro clínico. Para o diagnóstico de SOP, a mulher deve apresentar,

segundo os critérios de Rotterdam, pelo menos duas das seguintes três características bioquímicas: hiperandrogenismo, ciclos anovulatórios e morfologia ovariana micropolicística verificada por ultrassom. Ademais, a SOP é frequentemente associada a infertilidade. **METODOLOGIA:** Busca nas plataformas

Pubmed e Cochrane Library na língua portuguesa e inglesa. **RESULTADOS:** 27 artigos produzidos entre 2016 e 2021. **DISCUSSÃO:** Foram abordadas como formas de tratamento a mudança no estilo de vida, metformina, metformina e citrato de clomifeno, metformina e FIV, metformina e letrozol, letrozol, análogos de GLP-1 e inibidores de DPP-4, citrato de clomifeno, inositol, gonadotrofinas, 25-hidroxi-vitamina D, acupuntura, ervas medicinais e drilling ovariano. **CONCLUSÃO:** Estudos apontaram a importância da mudança no estilo de vida como primeiro tratamento não farmacológico. Citrato de clomifeno pode ser utilizado como primeira linha farmacológica. Metformina, letrozol, inositol e antidiabéticos são eficazes. Cirurgia ovariana e gonadotrofinas são opções para pacientes com insucesso. Acupuntura e ervas medicinais podem ser usadas para regular o ciclo menstrual.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, tratamento, obesidade

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an ovulatory disorder common among women, consisting of a heterogeneous endocrine and genital disorder with a broad clinical spectrum. For the diagnosis, according to Rotterdam criteria, must present at least two of the following three biochemical characteristics: hyperandrogenism, anovulatory cycles and micropolycystic ovarian morphology verified by ultrasound. PCOS is often associated with infertility. This article is a review of literature of 27 articles in English and Portuguese produced between 2016 and 2021 and found on Pubmed and Cochrane Library. Lifestyle changes, metformin, metformin and clomiphene citrate, metformin and in vitro fertilization, metformin and letrozole, letrozole, GLP-1 analogues, inhibitors of DPP-4, clomiphene citrate, inositol, gonadotropins, 25-hydroxy-vitamin D, acupuncture, medicinal herbs and ovarian drilling were described as treatment options. Studies have pointed out the importance of lifestyle change as the first non-pharmacological treatment. Clomiphene citrate can be used as a first-line drug. Metformin, letrozole, inositol and antidiabetics are effective. Ovarian surgery and gonadotropins are options for patients who fail. Acupuncture and medicinal herbs can be used to regulate the menstrual cycle.

Keywords: polycystic ovary syndrome, infertility, treatment, obesity.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é a condição mais comum de desordem ovulatória, a qual possui uma prevalência de 9-18% nas mulheres de idade reprodutiva e de aproximadamente 80% entre as mulheres inférteis^{1,2}. Essa afecção anovulatória consiste em um distúrbio endócrino e genital heterogêneo com um amplo espectro clínico³.

A fisiopatologia da SOP ainda não é completamente conhecida. Acredita-se que esta seja proveniente de uma desordem multigênica complexa, incluindo anormalidades

no eixo hipotálamo-hipofisário e esteroidogênese. Vários fatores têm sido implicados em sua etiopatogenia,

havendo componentes genéticos envolvidos, fatores metabólicos pré e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo II, e fatores ambientais, dentre eles dieta e atividade física. Nesse contexto, a anamnese detalhada e o exame físico são de suma importância para o diagnóstico diferencial, visto que para o direcionamento do tratamento adequado é necessário excluir outras doenças endócrinas ou metabólicas que possam simular a SOP, como hipotireoidismo e a hiperprolactinemia ⁴.

De acordo com os critérios de Rotterdam, para diagnosticar uma mulher com SOP ela deve possuir pelo menos duas das seguintes três características bioquímicas: hiperandrogenismo, ciclos

anovulatórios e morfologia ovariana micro policística verificada por ultrassom ⁵. A Síndrome do Ovário Policístico é frequentemente associada com obesidade, diabetes mellitus tipo 2, resistência insulínica, aumento do risco cardiovascular e outras alterações metabólicas, além de cursar com problemas reprodutivos. Os problemas reprodutivos da SOP estão atrelados com disfunção anovulatória menstrual, infertilidade e complicações gestacionais. A escolha da estratégia terapêutica deve ser sempre individualizada e levar em conta condições como a idade e a existência de outras causas de infertilidade, além do seu tempo de ocorrência ⁴.

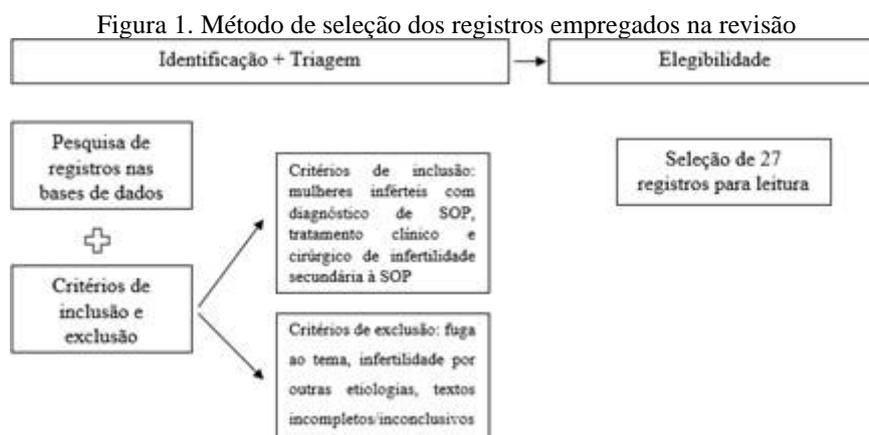
Apesar das evidências na literatura serem inconclusivas quanto à definição de um tratamento ideal da infertilidade na SOP, a abordagem passa primeiramente pela otimização da saúde da paciente em seus diversos aspectos, antes da prescrição de qualquer tratamento medicamentoso. Na prática clínica, recomenda-se que fatores como glicemia, peso, pressão arterial, além de aspectos como tabagismo, consumo de álcool, hábitos dietéticos, prática de exercícios, qualidade do sono, saúde mental, emocional e sexual sejam valorizados em mulheres com SOP, para melhores resultados reprodutivos e obstétricos. Ademais, podem ser preconizadas as estratégias de indução farmacológica da ovulação e, em casos selecionados, técnicas de reprodução assistida e o drilling ovariano laparoscópico ⁶.

Portanto, diante das múltiplas possibilidades de tratamento disponíveis atualmente, esta revisão narrativa objetiva discutir as principais intervenções no manejo da infertilidade de mulheres com SOP, baseado nas evidências mais favoráveis estudadas.

2 METODOLOGIA

A fim de desenvolver um estudo de revisão narrativa de literatura acerca do tratamento de infertilidade em mulheres portadoras de SOP, foi realizada uma busca nas bases de dados Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) e Cochrane Library, por meio dos seguintes descritores: “polycystic ovary syndrome”, “PCOS”, “infertility”, “treatment”, “ovulation induction”, “chlomyphene”, “metformine”, “IVF”, “assisted reproductive technology”, “surgery”, “laparoscopic ovarian diathermy”, “drilling”, “obesity”, “hyperandrogenism”, “oral contraceptive”, “GLP-1 receptor”, “inositol”. Foi empregado o operador lógico de pesquisa “AND”. Foram incluídos estudos em língua inglesa e português publicados entre os anos de 2016 e 2021, os quais eram pertinentes ao objetivo da revisão. Os estudos incorporados foram revisões narrativa e sistemática, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, casos-controle e coorte.

Antes da avaliação crítica, foram selecionados artigos de acordo com seus títulos e resumos em estágios (identificação associada à triagem e elegibilidade), conforme figura 1. Entre os registros avaliados, 27 artigos foram escolhidos para composição da revisão, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Utilizou-se como critérios de inclusão: mulheres com diagnóstico de SOP (consoante critérios de Rotterdam) e tratamentos clínico e cirúrgico disponíveis atualmente. Foram excluídos os registros incompatíveis com o objetivo, textos incompletos e que não envolviam o público alvo (infertilidade por outras etiologias senão SOP).



Fonte: RODRIGUES et al, 2021.

3 RESULTADOS

Analisado um total de 27 artigos, sendo 9 ensaios clínicos randomizados, 4 revisões narrativas, 10 revisões sistemáticas, 2 revisões retrospectivas, 1 revisão de literatura e 1 ensaio clínico; foram encontrados os principais resultados para tratamento de infertilidade de indivíduos com SOP, tendo 6 artigos científicos que abordam sobre a utilização de metformina em destaque, como mostrado na tabela abaixo:

Principais tratamentos de infertilidade e SOP

Tratamento	Nº de artigos	Resultados
Metformina	6	<p>Houve relatos de efeitos gastrointestinais no início do tratamento, que podem perdurar ao longo da terapia.^{7,8}</p> <p>Relatos de melhora na taxa de ovulação, e maior número de ciclos ovulatórios.^{9,10}</p> <p>A taxa de gravidez foi melhor quando o IMC da pessoa estava >30/32.⁹</p> <p>Há heterogeneidade sobre relatos nascidos vivos, nos que relatam, houve benefício com seu uso.^{8,9}</p> <p>Não se tem conhecimento sobre sua influência na taxa de aborto.^{8,9}</p> <p>Não há diferença na taxa de gestação múltipla.⁹</p> <p>Seu uso por 6 meses pode levar a uma regularidade menstrual de 50%.¹¹</p> <p>Seu efeito na infertilidade é considerado indireto.¹</p>
Metformina e letrozol	2	<p>Um não comparou essa associação, e o outro discorre ser letrozol melhor na indução da ovulação quando comparado a metformina.^{6,12}</p>
Metformina e fertilização in vitro (FIV)	2	<p>Uso de metformina antes e ao longo da estimulação ovariana para FIV diminui risco de hiperestimulação ovariana após tratamento.^{7,13}</p> <p>Ao uso do protocolo longo de agonista de GnRH, a metformina aumentou a taxa de gravidez, porém não se sabe muito sobre a taxa de nascidos vivos.¹³</p> <p>Ao uso do protocolo curto de agonista de GnRH, a metformina pode diminuir a taxa de nascidos vivos; além disso, não há certeza sobre a taxa de gravidez.¹³</p>
Metformina e à Citrato de Clomifeno (CC)	4	<p>Tem um efeito gastrointestinal, porém esse efeito é menor quando não associados.^{6,8}</p>

		<p>CC é mais eficaz na obtenção de ovulação e gravidez em comparação à metformina.⁹</p> <p>Metformina é superior quando $IMC > 30$ e CC é superior quando $IMC < 32$.⁹</p> <p>Em relação aos nascidos vivos, pode ser que a metformina tenha menor taxa, mas não se tem certeza de sua melhora quando combinados.^{8,9}</p> <p>Houve discordância em dois estudos, na qual um relata que CC sozinho ou associado, não houve aumento na taxa de gravidez. Entretanto, um segundo discorreu sobre a melhora na taxa de gravidez ao uso de CC combinado ou não.^{9,10}</p>
Letrozol	4	<p>Seu uso é considerado contraindicado em mulheres na pré-menopausa.⁷</p> <p>Há relatos discordantes sobre possíveis malformações cardíaca e esquelética no feto. Em contrapartida, seu uso teve desfecho favorável em relação à nascidos vivos e gravidez, sendo considerado primeira linha para indução de ovulação.^{1,6,7,12}</p> <p>Há relatos de que seu uso a longo prazo (10 dias) é melhor em comparação a curto prazo (5 dias).⁶</p>
Citrato de Clomifeno	3	<p>Utilizado como primeira linha de tratamento para SOP anovulatório.¹</p> <p>Observa-se maior número de nascidos vivos, gravidez e ovulação quando $IMC < 30$.⁶</p> <p>Boa eficácia na indução de ovulação.¹²</p>
Letrozol e Citrato de Clomifeno (CC)	4	<p>Letrozol tem maior taxa de gravidez e nascidos vivos quando comparado ao CC, fazendo uso ou não de metformina.^{6,9,14,15}</p> <p>Letrozol demonstrou superioridade em relação à indução da ovulação.⁹</p> <p>Ambos são seguros em relação à hiperestimulação ovariana e aborto espontâneo.¹⁴</p> <p>A associação dos dois tem melhor resposta à ovulação em comparação ao uso isolado de CC.¹⁶</p>
Agonista de GLP-1	2	<p>Observou-se regularidade menstrual, aumento de ovulação e taxa de gravidez pela perda de peso.¹⁸</p> <p>Foi eficaz na redução do peso, houve melhora na resistência à insulina e melhora da massa das células beta. Porém, não está claro se melhora na fertilidade.^{17,18}</p>
Inibidores de DPP-4	1	<p>Melhora na massa e na função das células beta e nos níveis de andrógeno livre. Não está claro se há melhora na fertilidade.¹⁷</p>
Gonadotrofina	5	<p>Eficaz para induzir a ovulação em mulheres com SOP. O tipo de gonadotrofina utilizada para a indução não mostrou diferença na taxa de gravidez e nascidos vivos.¹⁹</p>

		<p>Mais eficaz que citrato de clomifene quando não houve tratamento prévio. Pode ser usado como primeira linha de tratamento desde que monitorado por ultrassom. Além de ter demonstrado maiores taxas de nascidos vivos, gravidez e ovulação.^{6, 10, 19}</p> <p>Pacientes resistentes ao cloridrato de clomifeno, podem optar pela gonadotrofina como segunda linha de escolha.^{1, 20}</p>
Inositol	2	<p>Seu uso demonstrou possibilidade de ovulação espontânea. Porém não ficou claro se há melhora na taxa de nascidos vivos, gravidez, se diminuiu taxa de aborto ou gravidez múltipla.^{7, 21}</p>
Mioinositol (MI) e D-quiro-nositol (DCI)	1	<p>Foi observado menos efeitos colaterais em relação ao tratamento padrão.</p> <p>Ambos melhoram na sinalização da insulina</p> <p>Há indícios de que o MI é capaz de modular o citoesqueleto, o que é importante para a esteroidogênese.</p> <p>MI é seguro e provou melhorar a ação no ovário, diferente do DCI que não é capaz de agir sozinho, sendo limitado ao tecido não ovariano; entretanto, consegue inibir os efeitos da hiperinsulinemia.²²</p>
Mioinositol e ácido fólico	1	<p>Mais de 2000 mulheres conseguiram engravidar fazendo uso dessa combinação por 3 meses.</p> <p>Não foram relatados efeitos colaterais.</p> <p>Observou-se melhora nos níveis de androgênio e aumento de progesterona.</p> <p>Houve melhora no desenvolvimento folicular e maturação do oócito, relatados no procedimento de FIV.²³</p>
Cirurgia laparoscópica ovariana	4	<p>É utilizado como segunda linha, principalmente nas resistentes ao citrato. Porém, nessa troca não foi observado diferença na taxa de gravidez.^{1, 20, 24}</p> <p>Em relação a perfuração ser bi ou unilateral, não há diferença significativa entre as duas. Não houve diferença na taxa de nascidos vivos, gravidez, ovulação e aborto. Pode haver melhora na resposta com a perda de peso.²⁵</p>
Vitamina D	4	<p>Há melhora na resistência insulínica, no perfil lipídico, nos sintomas clínicos, condições endócrinas, na taxa de ovulação, na taxa de gravidez, e no aumento do número de folículos dominantes quando associado cálcio, Vitamina D e metformina. Também foi relatado melhora</p>
		<p>naquelas que realizaram fertilização in vitro.^{24, 26, 27, 28}</p>
Acupuntura	5	<p>Não tem efeito significativo entre nascidos vivos, ovulação, gravidez e relação LH/FSH. Está mais relacionada com a diminuição dos níveis de LH e testosterona. Não há relatos que seu uso melhora no tratamento.^{1, 27, 29}</p>

		Acupuntura associado à medicação pode melhorar ovulação em relação ao uso isolado de medicamento. ²⁷ Observou-se efeito significativo nos ciclos menstruais e melhora nos transtornos emocionais. ^{24, 27, 30}
Ervas medicinais	2	Podem auxiliar no tratamento de SOP e infertilidade, principalmente quando utilizadas juntamente com tratamentos convencionais, porém não há, ainda, comprovação de sua eficácia devido ao tamanho da amostra do estudo e sua curta duração. ^{1, 31}
Mudança no estilo de vida	5	Perda de peso é a primeira escolha para melhorar a fertilidade em mulheres com sobrepeso e obesidade. E auxilia na eficácia no resultado de outras intervenções. ^{1, 7, 12, 18, 25, 27}

3 DISCUSSÃO

3.1 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Mudanças do estilo de vida são recomendadas antes da concepção ou da indução farmacológica da ovulação, principalmente para as mulheres obesas ou com sobrepeso. Aconselha-se que fatores como glicemia, peso, pressão arterial, além de aspectos como tabagismo, consumo de álcool, hábitos dietéticos, prática de exercícios, qualidade do sono e saúde mental, emocional e sexual, sejam valorizados em mulheres com SOP, para melhores resultados reprodutivos e obstétricos.⁴

A hipótese é de que a perda de peso é capaz de melhorar perfis hormonais e aumentar as chances de ovulação. Sugere-se que a diminuição do peso em 5% a 7% possa restaurar a regularidade menstrual, melhorar a resposta a indutores de ovulação e restituir a fertilidade. A cirurgia bariátrica também configura-se como opção terapêutica às mulheres com índice de massa corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$, com melhorias em marcadores da SOP como anovulação, hirsutismo, alterações hormonais, resistência à insulina e desejo sexual.¹⁰ Embora não se possa afirmar categoricamente que a obesidade sozinha diminua as chances de gravidez, mulheres obesas parecem responder menos à estimulação ovariana. Além disso, a fisiologia da gravidez implica aumento da resistência à insulina, e as mulheres obesas com SOP têm risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes gestacional e suas complicações. É importante salientar também que os exercícios físicos promovem melhora da resistência à insulina e possível eficácia no manejo das alterações metabólicas relacionadas à função reprodutiva na SOP, mesmo que não haja perda de peso.⁴

Embora se observem melhorias da função ovulatória com intervenções no estilo de vida, o tempo necessário para atingir as melhorias desejadas não deve impor grande

adiamento de uma eventual indução medicamentosa da ovulação ou tratamento de maior complexidade.⁴

Conclui-se que, apesar da grande relevância das mudanças no estilo de vida para o tratamento da infertilidade na SOP, a intervenção farmacológica não deve ser atrasada, a fim de que o envelhecimento ovariano não comprometa as chances de concepção.⁴

3.2 METFORMINA

A metformina é uma biguanida que reduz os níveis de glicose no sangue em indivíduos hiperglicêmicos com diabetes mellitus tipo 2, mas não tem efeito sobre os níveis de glicose em indivíduos normais. Sabe-se que a metformina reduz a absorção da captação de glicose do trato gastrointestinal, inibe a produção de glicose hepática e aumenta a captação de glicose estimulada pela insulina na periferia.⁹

Embora a metformina por si só não deva aumentar a taxa de natalidade em mulheres que procuram gravidez no curto prazo, o uso da metformina em casos individualizados de SOP com o objetivo de melhorar as taxas de ovulação a longo prazo pode ser benéfico. No contexto de aumentada taxa de ovulação e melhora geral da resistência à insulina com metformina, a adição subsequente de outros agentes indutores da ovulação pode ser benéfica no aumento das taxas de gravidez, embora não haja evidências suficientes de um aumento nas taxas de nascidos vivos. Esses dados sugerem que a individualização do tratamento pode ser justificado, particularmente em mulheres mais jovens com SOP.⁹

3.3 LETROZOL

O Letrozol atua aumentando a taxa de ovulação da paciente, aumentando, por sua vez, a taxa de gravidez da mesma. Os problemas do uso desse medicamento são sua contraindicação para mulheres que estão na pré-menopausa e o fato de existir um risco de malformações cardíacas e esqueléticas fetais de acordo com estudos de baixa confiabilidade, porém essa medicação possui um considerável resultado em relação ao número de nascidos vivos e gravidez.⁷

3.4 CITRATO DE CLOMIFENO

O citrato de clomifeno (CC) é um modulador seletivo do receptor de estrogênio utilizado para indução da ovulação desde 1961.¹⁰ É constituído de 2 isômeros, enclomifeno e zuclomifeno, este mais ativo biologicamente.⁷ Sua terapia antiestrogênica

baseia-se no bloqueio dos receptores de estradiol a nível de hipófise/hipotálamo, induzindo maior liberação de hormônio liberador de gonadotrofina e hormônio folículo estimulante (FSH) pela hipófise anterior. Dessa forma, atua na maturação folicular, sendo tradicionalmente usada como terapia de primeira linha para mulheres com SOP e infertilidade anovulatória.¹

A dose inicial padrão é de 50 mg/dia por cinco dias, podendo começar entre os dias dois e cinco do ciclo.^{1,10} Alterações na dosagem podem ser feitas na ausência de resposta após dois ciclos, sendo remanejadas para até 150mg/dia, apesar de referências mostrarem administração de 250mg/dia em pacientes obesas. Em casos de sobre-resposta, considerar dose de 25mg/dia; já se persistir a anovulação com dosagem de 100mg/dia, é indicado interrupção da terapia.¹ Quando a ovulação não é alcançada com 150mg/dia de CC, a paciente é caracterizada como resistente à medicação; já se a gravidez não for viável após seis ciclos ovulatórios de tratamento, considera-se a mulher com insuficiência/falha ao CC.^{10, 12}

Além de provocar aumento das gonadotrofinas e hormônio folículo estimulante, o CC também atua na liberação concomitante do hormônio luteinizante (LH). Quando há elevação de LH após o oitavo dia do ciclo, há menor probabilidade de resposta terapêutica e gravidez. Outro ponto é seu efeito antiestrogênico sobre muco cervical e endométrio; quando este é menor que 8mm de espessura indica mau prognóstico para engravidar.¹ Ademais, com administração de citrato, a taxa de gravidez múltipla é quase 10 vezes superior às concepções espontâneas.⁷ Nesse contexto, é importante o monitoramento das avaliações endócrinas e ultra-sonográficas, principalmente entre o décimo primeiro e décimo quarto dia do ciclo, a fim de identificar resposta terapêutica, acompanhar espessura endometrial e desenvolvimento multifolicular.^{1,7}

A partir dos resultados analisados, a taxa de ovulação com esse método é de 60-85%, enquanto a de gravidez é de 30-50%, a de nascidos vivos em torno de 30% e o risco de gravidez múltipla entre 5-11%.^{1,10} Um estudo mostrou que o CC folicular precoce teve maiores taxas de gravidez em comparação ao lúteo tardio. Para mulheres com IMC \geq 30 kg/m², a administração de metformina anterior ao CC resultou em melhores taxas de nascimentos vivos, gravidez e ovulação; já para os casos de IMC $<$ 30 kg/m², a metformina resultou em gravidez mais elevada frente ao citrato. A combinação dessas terapias foi mais benéfica que ambas isoladas com relação às taxas, porém tiveram efeitos colaterais gastrointestinais mais elevados.⁶ Vale ressaltar que doses adicionais de

gonadotrofina coriônica humana na metade do ciclo não interferem nas chances de engravidar.¹

Apesar da eficiência medicamentosa, as pacientes podem cursar com efeitos colaterais como alterações visuais (indicativo de descontinuação terapêutica), rubor quente (fluxos de calor), sensibilidade mamária, tonturas e/ou náuseas. Nesses casos, há um outro modulador seletivo do receptor de estrogênio, Tamoxifen.^{1,7} Apesar da sua principal indicação ser para câncer de mama, é quimicamente semelhante ao citrato, com taxas de gravidez similar e parece não ter o efeito adverso sobre o endométrio, como o anterior.⁷ Ele é administrado em doses entre 20-40 mg entre o segundo e sexto dia do ciclo. Mulheres mais obesas, resistentes à insulina e hiperandrogênicas têm maiores chances de não responder ao CC e/ou serem resistentes a este. Para estas, opções como inseminação artificial, terapia com gonadotropina e cirurgia laparoscópica dos ovários são alternativas de intervenção.^{1,6} Após 6-9 ciclos ovulatórios com uso de CC e ausência de gravidez, é indicado oferecer fertilização in vitro à paciente.¹

3.5 ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não houve nenhum ensaio comparativo comparando a eficácia ou segurança da metformina ao letrozol sozinho. No entanto, um estudo demonstrou que o letrozol foi superior à Metformina na acumulação de nascidos vivos. Desde então, o uso de letrozol para indução da ovulação aumentou nesta população e é um agente de primeira linha razoável para indução da ovulação em mulheres com SOP.^{6,9}

Não há evidências suficientes para sugerir que a metformina por si só aumenta as taxas de gravidez ou de nascidos vivos em comparação com o letrozol sozinho. Porém, há evidências justas com base em um estudo bem desenhado em apoio ao letrozol para a indução da ovulação. Sendo assim, o letrozol é um agente de primeira linha razoável para a indução da ovulação em pacientes com SOP.⁹

A terapia combinada com Citrato de Clomifeno pode ser benéfica em mulheres que são resistentes apenas ao CC. Há evidências justas de que o CC-metformina melhora as taxas de ovulação e gravidez em comparação com o CC sozinho em mulheres com SOP resistentes ao CC. No entanto, mais estudos são necessários para determinar se pode haver subgrupos de mulheres (por exemplo, IMC específico, etnia, ausência de resistência à insulina, etc.) com resistência a SOP e CC para os quais a CC-metformina fornece o maior benefício sobre a CC sozinha.⁹

Outro efeito benéfico da metformina é o tratamento com esse medicamento antes ou durante a estimulação ovariana controlada para fertilização *in vitro* em mulheres com SOP, no caso qual reduz o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana subsequente.⁷

O letrozol se mostrou mais eficaz que o citrato de clomifeno, com referência ao número de nascidos vivos de acordo com os estudos, porém com pouca diferença entre essas medicações. Ambos se mostraram importantes no tratamento de fertilidade para mulheres com SOP. Seus resultados são parecidos quando se trata da taxa de aborto e gravidez múltipla, tendo segurança em relação a tais problemas.¹⁴

3.6 ANÁLOGOS DE GLP-1 E INIBIDORES DE DPP-4

Sabe-se que a obesidade é responsável por um dos mecanismos patológicos na SOP; como o aumento da resistência periférica à insulina. Pensando nisso, o uso de outros antidiabéticos passou a ser considerado como possíveis tratamentos da fertilidade na SOP, com enfoque na redução do peso. O agonista de GLP-1 tem um importante papel na redução do peso. Por agir no centro da fome, reduz a contratilidade do estômago e diminui a motilidade no intestino. Desta maneira, há a redução na absorção da glicose. Assim sendo, a saciedade é observada mais rápido nesses indivíduos, o que diminui a ingestão calórica e, ao longo do tempo, há a diminuição do peso, o qual é o papel principal do uso dos análogos de GLP-1 junto com sua ação anorexígena central. É importante citar as qualidades antiinflamatórias desse fármaco, que reduz o fluxo das interleucinas-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- β liberadas pelos macrófagos. Em vista disso, tem-se uma maior sensibilidade dos tecidos à insulina, pois é de conhecimento a capacidade inflamatória do tecido adiposo, cuja é responsável pela maior resistência à insulina nessa população.¹⁷

Ademais, o uso da liraglutida levou a uma importante diminuição da androstenediona e testosterona livre pelo aumento da globulina ligadora de hormônio sexual. Esse resultado é de grande valia, pois diminui o hirsutismo nas mulheres com SOP, na qual é também uma das principais queixas. Ademais, observou-se depois de uma injeção intracerebral aguda de GLP-1 um aumento do LH, propiciando um maior número de folículos maduros. Resultado importante, que serve como gatilho para maior produção de estrogênio desse medicamento contra a infertilidade na SOP.¹⁷

Um ensaio randomizado realizado no ambulatório do Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Doenças Metabólicas do Centro Médico da Universidade de Ljubljana. Comparou o uso isolado do análogo de GLP-1 com uma alta dose, com seu

uso, com metade da dose da comparação anterior, associado à metformina. Ambos os resultados foram excelentes em relação a perda de peso, o que era esperado. Contudo, o uso combinado decorreu em um menor nível de andrógenos livres, além de potencializar o tratamento da SOP em obesas. Como dito anteriormente, este fármaco reduz a inflamação do tecido adiposo, dessa maneira, mesmo o seu uso isolado, a perda de peso foi maior que 5% das participantes, resultado relevante no que se refere em reduzir risco cardiovascular.³²

Os inibidores da DPP-4 são outra classe que ajuda no controle glicêmico, sua ação é inibir a enzima que degrada as incretinas. Dessa forma, facilita e prolonga a liberação da insulina pelo GLP-1 natural do paciente. Seus principais resultados estão relacionados ao aumento da funcionalidade das células beta nas ilhotas; além do aumento da massa celular e na sua totalidade, por meio da ação anti inflamatória nas ilhotas, evitando a hiperglicemia. Somado a isso, houve a redução dos andrógenos e um adiamento na fibrose nos ovários. Importante resultado tanto para melhora da clínica da paciente com SOP, como para fertilidade, apesar de precisar de outros estudos que confirmem seu uso para tal objetivo.¹⁷

Em um estudo prospectivo randomizado, avaliou a sitagliptina como opção ao tratamento da SOP em mulheres intolerantes aos efeitos gastrointestinais causados pela metformina. Relatou que a troca da metformina pela sitagliptina, levou a, melhora na homeostase da glicose, função das células beta associada a uma melhora no estilo de vida, aumento do nível das incretinas. Além disso, melhor auxílio na manutenção do peso corporal, devido ao retardo no esvaziamento gástrico, inibição da absorção de gordura e aumento da lipólise. Resultados favoráveis ao seu possível uso como tratamento de primeira linha em mulheres com SOP obesas, mas que se faz necessário mais estudos neste âmbito.³³

3.7 INOSITOL

Ultimamente, o inositol, um álcool de açúcar que atua na sinalização intracelular, vem sendo proposto como tratamento para a anovulação da SOP. Dentre os inositolis, os dois estereoisômeros mais estudados são o mioinositol (MI) e o D-quiró-inositol (DCI), pois ambos demonstraram efeito na sensibilização à insulina.^{7,22}

O mioinositol (MI), especificamente, exerce efeitos importantes na modulação do metabolismo da glicose e na sinalização do FSH, possibilitando melhora das funções ovarianas na SOP.³⁴ Com efeito, em um dos estudos avaliados, o suplemento de MI

umentou significativamente a probabilidade de ovulação espontânea comparada com o placebo.⁷ O MI exerce ação principalmente nos ovários, aumentando o padrão de insulina e atuando diretamente na esteroidogênese.³⁵

Em outros dois estudos averiguados, a combinação de mioinositol + ácido fólico pré-FIV foi testada e comparada ao tratamento padrão (apenas ácido fólico pré-FIV). Em um deles, a combinação resultou em melhores taxas de fertilização e uma tendência para uma melhor qualidade do embrião, quando comparado ao tratamento padrão.²³ No outro, não foi possível confirmar se a mesma combinação melhora a taxa de nascidos vivos ou a taxa de gravidez quando comparado ao tratamento padrão. Assim, investigações adicionais em um número maior de pacientes são necessárias para caracterizar melhor o verdadeiro impacto do tratamento com mioinositol em pacientes com infertilidade decorrente da SOP que estão tentando engravidar por FIV.²¹

Já o D-quiró-inositol (DQI), atua modulando a síntese de andrógenos mediada por insulina, mas, diferentemente do mioinositol (MI), não possui atuação no tecido ovariano. Como a atividade de DCI e MI envolvem diferentes mecanismos, o uso combinado das isoformas de inositol ganha impulso. Uma formulação baseada na razão fisiológica do plasma MI:DCI (40: 1) induziu resultados clínicos favoráveis mais elevados do que MI ou DCI de forma isolada.²²

3.8 GONADOTROFINAS

A indução da ovulação pelo uso de gonadotrofinas é recomendada para aquelas mulheres que são resistentes ao tratamento com citrato de clomifeno.¹⁰ Esse tratamento é considerado de segunda linha no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.¹⁹

O hormônio folículo estimulante (FSH) sérico nesta síndrome é muito baixo, com isso, gonadotrofinas exógenas podem ser administradas para aumentar seus níveis e estimular o crescimento folicular.³⁶ Como o FSH estimula o crescimento folicular ovariano, se a liberação de FSH diminui por um longo período, a maturação folicular e, subsequentemente, a ovulação não acontecem e ocorre subfertilidade. A secreção inadequada de gonadotrofinas é o principal atributo da SOP.³⁷

Ao longo das décadas, várias gonadotrofinas foram desenvolvidas com essa finalidade, entre elas: produtos derivados de urina, disponíveis na forma purificada (FSH-P) e altamente purificada (FSH-HP), e gonadotrofina menopáusic humana, também disponível na forma altamente purificada (HP-HMG). Mais recente, o FSH recombinante (rFSH) foi desenvolvido artificialmente para obter-se maior pureza.¹⁹

A partir da década de 1960, foram utilizadas gonadotrofinas purificadas da urina de mulheres em pós-menopausa, contendo FSH e LH.¹⁰

A gonadotrofina pode ser utilizada em conjunto com a metformina, resultando em melhora na taxa de nascidos-vivos, gravidez em curso e gravidez sem ocorrência de aborto, gemelaridade ou síndrome da hiperestimulação ovariana.²⁰

Mais estudos são necessários para definir a diferença entre os tipos de gonadotrofinas, entretanto, é demonstrado que há pouca ou nenhuma diferença entre o uso de gonadotrofinas derivadas da urina e FSH recombinante, quando avalia-se a taxa de nascidos vivos, gravidez múltipla e taxa de aborto.¹⁹

Apesar de estudos preliminares citarem a gonadotrofina como um tratamento de segunda linha, como já elucidado neste artigo, um estudo de 2019 atribui o tratamento com gonadotrofinas em mulheres “virgens de terapia” sendo mais eficaz que o citrato de clomifeno, mas que só deve ser estabelecido na presença de monitoramento por ultrassom, após aconselhamento sobre custo e risco de gravidez múltipla.¹⁰

Reforçando a ideia do FSH como um tratamento de primeira linha, um estudo sugere essa abordagem para mulheres com SOP e infertilidade anovulatória, especialmente em pacientes mais velhas.³⁶

Como sugerido por alguns autores, a instituição da gonadotrofina como tratamento deve ser baseada em custos e conveniência.¹⁹ Para elucidar a comparação entre gonadotrofinas e citrato de clomifeno e metformina e gonadotrofinas com letrozol, ainda são necessários estudos randomizados bem conduzidos.¹⁰

3.9 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Alguns tratamentos alternativos têm sido estudados em pacientes com SOP, a exemplo de administração de 25-hidroxi-vitamina D (vitamina D), acupuntura e ervas medicinais.²⁶

A alteração dos níveis de 25-hidroxi-vitamina D (vitamina D) em mulheres em idade fértil resulta em múltiplos distúrbios metabólicos, como a resistência insulínica, que é uma das manifestações da SOP.²⁶ Um estudo caso-controle demonstrou que níveis ideais de vitamina D estavam mais associados ao fenótipo tipo 1 (disfunção ovulatória e ovário policístico), enquanto que a insuficiência está mais presente nos fenótipos 2 (disfunção ovulatória e excesso de andrógenos) e a deficiência de vitamina D está atrelada ao fenótipo 3 de SOP (disfunção ovulatória, excesso de andrógenos e ovário policístico).³⁸

Decorrente das alterações metabólicas, a suplementação de vitamina D associada à metformina e cálcio apresentou impactos positivos no tratamento da anovulação crônica e da resposta insulínica graças ao aumento de seu nível.²⁶ Um estudo de caso-controle avaliou os benefícios da associação de vitamina D e metformina com citrato de clomifeno, evidenciando elevação dos níveis séricos de 25-OH-vitamina D quando comparados às pacientes que faziam uso apenas de metformina e clomifeno.²⁷

Além de amenizar a resistência periférica da insulina, a suplementação da vitamina D favorece a maturação folicular, perda de peso e normalização dos níveis de andrógenos em mulheres com SOP, beneficiando a taxa ovulatória.²⁷ Um estudo clínico randomizado evidenciou que a suplementação de 50.000 UI a cada 2 semanas por um período de 2 meses melhorou o perfil lipídico e alterações glicêmicas de mulheres com SOP que apresentavam deficiência de vitamina D.²⁸

Alguns estudos, todavia, divergem no que tange aos níveis de androgênios e impacto na síndrome metabólica após a administração de vitamina D. Acredita-se que as pacientes com SOP que não apresentaram redução desses hormônios apresentem polimorfismo no receptor da vitamina D existente nos tecidos do sistema reprodutor, carecendo de mais estudos. Apesar disso, recomenda-se a suplementação de vitamina D em mulheres com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.³⁹

Por sua vez, a acupuntura tem seu mecanismo neuroendócrino amplamente estudado na medicina reprodutiva. Os estudos demonstraram que esta pode reduzir as concentrações de cortisol e regular a geração e secreção de β -endorfina, afetando assim a liberação de GnRH no hipotálamo e a secreção de gonadotrofina hipofisária, eventualmente influenciando os ciclos menstruais através da diminuição do andrógeno ovariano em mulheres com SOP. No entanto, a acupuntura não teve efeito significativo na taxa de nascidos vivos, taxa de ovulação, taxa de gravidez e relação LH / FSH, uma vez que está mais intimamente associada à redução dos níveis de LH e testosterona e à recuperação dos períodos menstruais.²⁹

Analisando os benefícios da acupuntura de forma geral, conclui-se que esta pode ser uma alternativa ou boa terapia adjuvante para SOP, particularmente para pacientes com distúrbios menstruais, sem relação com o desejo de engravidar. Para aquelas que possuem distúrbios relacionados à infertilidade, a acupuntura pode ser usada como pré tratamento para regular os ciclos menstruais e normalizar os níveis de LH, antes da realização da fertilização in vitro ou da injeção intracitoplasmática de espermatozóide.²⁶

Portanto, constatou-se que a acupuntura melhorou significativamente a recuperação menstrual, mas as diferenças nas taxas de ovulação e de gravidez foram insignificantes.²⁹

De acordo com alguns estudos, as ervas medicinais como espécies de canela, *Vitex agnus-castus*, *Foeniculum vulgare* Mill, e *Linum usitatissimum* L parecem ser úteis na regulação dos ciclos menstruais, sendo assim passíveis de utilização no tratamento de sintomas clínicos e laboratoriais da SOP. Os principais mecanismos de eficácia das plantas medicinais na SOP ainda não são totalmente compreendidos - Estas parecem melhorar o equilíbrio hormonal de LH, FSH e testosterona, aumentar o estresse oxidativo e distúrbios metabólicos.³¹

Entretanto, são necessários estudos com maiores níveis de evidência, capazes de avaliar sua eficácia no tratamento, de forma isolada ou combinada, da infertilidade em mulheres com SOP. Portanto, de maneira geral, ainda não há evidências suficientes para recomendação do uso das ervas medicinais.²⁶

3.10 DRILLING OVARIANO

A cirurgia ovariana, também conhecida por drilling, é empregada como tratamento de segunda-linha para mulheres inférteis com SOP resistente à terapia com citrato de clomifeno.²⁴ O procedimento consiste em microperfurações da superfície das gônadas, via transvaginal ou laparoscópica, através de diatermia uni ou bipolar ou vaporização a laser.⁴⁰ Entretanto, há divergências sobre qual abordagem cirúrgica é a ideal, visto que a perfuração ovariana transvaginal, apesar de ser minimamente invasiva e ter menos formação de aderências, apresenta redução da reserva ovariana em seis meses quando comparada à técnica laparoscópica.^{41,42}

A quantidade de punções e energia fornecida aos ovários são fatores que conferem maior eficácia ao procedimento, embora seja desconhecido os valores ideais que garantam melhor resposta terapêutica. Preconiza-se que o número de punções seja baseado no volume ovariano, limitando-se entre três a dez punções em cada gônada, a fim de amenizar danos tissulares adjacentes e formação de aderências.⁴⁰ Além do número de punções e da energia empregado na perfuração ovariana, outros fatores influenciam o resultado reprodutivo do drilling: idade > 35 anos, IMC ≥ 25 kg/m², período de infertilidade > 3 anos, contagem de folículos antrais > 50.^{41,43}

Quanto à realização do procedimento em um ou ambos ovários, não foi detectado diferenças significativas nas taxas de ovulação, gravidez, abortos espontâneos ou

regulação da menstruação.⁴⁴ Entretanto, devido à carência de estudos que demonstrem eficácia reprodutiva a longo prazo, é recomendado a realização de cirurgia laparoscópica unilateral com dose fixa após avaliação individual do caso da paciente.²⁵

Pacientes com SOP resistente a citrato de clomifeno submetidas ao drilling ovariano apresentam redução dos níveis de andrógenos, hormônio antimulleriano (AMH), LH e da reserva ovariana. A destruição de parte do estroma ovariano, além de regular a angiogênese gonadal, reduz a síntese de andrógenos e, conseqüentemente, diminui a aromatização periférica para estrógenos. Isso restaura o mecanismo de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, normalizando a secreção pulsátil das gonadotrofinas, isto é, reduz a secreção excessiva de LH e normaliza a liberação do FSH. Ademais, a destruição da camada cortical diminui os níveis de inibina, beneficiando a maturação folicular.⁴⁵

A destruição dos folículos prematuros culmina na redução dos níveis de AMH. Todavia, o desprovimento de estudos mais homogêneos impede o conhecimento se a diminuição de AMH é descontinuado após determinado período.⁴⁶

Diante disso, apesar de demonstrar resultados positivos na reprodução de mulheres com SOP resistente ao clomifeno, são necessários mais estudos que avaliem os efeitos do drilling ovariano a médio e longo prazo, a fim de averiguar os impactos tardios na reserva ovariana.²⁴

4 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

O artigo abordou as principais terapias para o manejo da infertilidade em mulheres com SOP. Os estudos apontaram a importância da mudança no estilo de vida como primeiro tratamento não farmacológico a ser instituído, principalmente para as mulheres com sobrepeso ou com obesidade. Verificou-se que o citrato de clomifeno pode ser utilizado como terapia de primeira linha farmacológica. Além desse, medicamentos como metformina, letrozol, inositol, e antidiabéticos (agonista de GLP-1 e inibidores de DPP-4) se mostraram eficazes nas taxas de ovulação e de nascidos vivos. As associações entre esses medicamentos foram estudadas e também apresentaram bons resultados. Outras alternativas terapêuticas, como a cirurgia ovariana e as gonadotrofinas, são opções para pacientes com insucesso aos tratamentos supracitados. Por fim, a acupuntura e as ervas medicinais podem ser usadas como terapias adjuvantes a fim de regular o ciclo menstrual, mas a atuação na fertilidade ainda é considerada insignificante.

REFERÊNCIAS

1. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687–708.
2. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462–477.
3. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631.
4. Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO);2018.8: 88-103.
5. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781–785.
6. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, Hiam DS, Melder A, Pundir J, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril*;Jan 2020.4: 257-270.
7. Tanbo, T., Mellembakken, J., Bjercke, S., Ring, E., Åbyholm, T., & Fedorcsak, P. (2018). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(10), 1162-1167.
8. Sharpe, A., Morley, L. C., Tang, T., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2019). Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS):a guideline. *Fertil Steril*;September 2017; Vol. 108, No. 3. 108:426–41
10. Costello Michael, Garad Rhonda, Hart Roger. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2019 Sep 10;7(9):95
11. Morgante, G., Massaro, M. G., Di Sabatino, A., Cappelli, V., & De Leo, V. (2018). Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 34(1), 4-9.
12. Costello, M. F., Misso, M. L., Balen, A., Boyle, J., Devoto, L., Garad, R. M., ... & Teede, H. J. (2019). A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59(6), 867-873.
13. TSO LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with

- polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, issue 12.
14. FRANIK S, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. issue 5.
 15. Wu, X. K., Wang, Y. Y., Liu, J. P., Liang, R. N., Xue, H. Y., Ma, H. X., ... & Stener-Victorin, E. (2016). Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 106(3), 757-765.
 16. Mejia, R. B., Summers, K. M., Kresowik, J. D., & Van Voorhis, B. J. (2019). 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*, 111(3), 571-578.
 17. Abdalla, M. A., Deshmukh, H., Atkin, S., & Sathyapalan, T. (2021). The potential role of incretin-based therapies for polycystic ovary syndrome: a narrative review of the current evidence. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 2042018821989238.
 18. Cena, H., Chiovato, L., & Nappi, R. E. (2020). Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: A new avenue for GLP-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), e2695-e2709.
 19. Weiss, N. S., Kostova, E., Nahuis, M., Mol, B. W. J., van der Veen, F., & van Wely, M. (2019). Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, (1).
 20. Costello, M. F., Garad, R. M., Hart, R., Homer, H., Johnson, L., Jordan, C., ... & Ledger, W. L. (2019). A review of second-and third-line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome. *Medical Sciences*, 7(7), 75.
 21. Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., Hodgson, R., & Farquhar, C. (2018). Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, (12).
 22. Monastra, G., Unfer, V., Harrath, A. H., & Bizzarri, M. (2017). Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40: 1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecological Endocrinology*, 33(1), 1-9.
 23. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Mar 2;34(2):j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml.
 24. Eftekhari M, Deghani Firoozabadi R, Khani P, Ziaei Bideh E, Forghani H. Effect of Laparoscopic Ovarian Drilling on Outcomes of In Vitro Fertilization in Clomiphene-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2016 Apr-Jun;10(1):42-7.
 25. Abu Hashim H, Foda O, El Rakhawy M. Unilateral or bilateral laparoscopic ovarian

drilling in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018Apr;297(4):859-870.

26. Khan Nazia Raja, Victorin Elisabet Stener, Wu Xiaoke, et al. The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism.* 2012 Dec 15;301:1-10.

27. Zhuang L, Cui W, Cong J, Zhang Y. Efficacy of Vitamin D Combined with Metformin and Clomiphene in the Treatment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Combined with Infertility. *Iran J Public Health.* 2019 Oct;48(10):1802-1809.

28. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Oct 4;16(1):94.

29. Wu Jielei, Chen Di, Liu Nenghui, et al. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research Article: Systematic Review and Meta-Analysis.* 2020 May 29;99(4):e204-41.

30. LIM CED, et al. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019, issue 7.

31. Jazani Arezoo, Azgomi Hamidreza, Azgomi Alireza, et al. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Faculty of Pharmacy.* 2019 Nov 19;2:863-877.

32. JENSTERLE M, et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord.* 2017. 17(5).

33. FERJAN S, JANEZ A, JENSTERLE M. Dpp4 inhibitor sitagliptin as a potential treatment option in metformin-intolerant obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized study. *Endo Pract.* 2018, 24(1): 69-77.

34. Batista EXV, Pereira RGX, Dayrell PAR, Vilas Boas LR, Da Cruz LM, Sá NA et al. O uso de inositol no tratamento da síndrome do ovário policístico em mulheres em idade reprodutiva. *BJSCR;* 2019; 28(4): 70-76.

35. Benelli, E., Del Ghianda, S., Di Cosmo, C., & Tonacchera, M. (2016). A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *International journal of endocrinology*, 2016.

36. Tannus, S., Burke, Y. Z., & Kol, S. (2015). Treatment strategies for the infertile polycystic ovarysyndrome patient. *Women's Health*, 11(6), 901-912.

37. Shaaban, Z., Khoradmehr, A., Shirazi, M. R. J., & Tamadon, A. (2019). Pathophysiological mechanisms of gonadotropins–and steroid hormones–related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(1), 3.

38. Davis EM, Peck JD, Hansen KR, Neas BR, Craig LB. Associations between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome phenotypes. *Minerva Endocrinol.* 2019;44(2):176-184.
 39. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2019;11(11):2831.
 40. Seow KM, Chang YW, Chen KH, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8147. Published 2020 Oct 31.
 41. Debras E, Fernandez H, Neveu ME, Deffieux X, Capmas P. Ovarian drilling in polycystic ovarysyndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;4:100093
 42. Kandil M, Rezk M, Al-Halaby A, Emarh M, El-Nasr IS. Impact of Ultrasound-Guided Transvaginal Ovarian Needle Drilling Versus Laparoscopic Ovarian Drilling on Ovarian Reserve and Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Sep-Oct;25(6):1075-1079
 43. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):257-270.
 44. Zhang J, Zhou K, Luo X, Yang M, Shen X, Xu L. Variation of Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene Citrate-resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility: A Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Jul-Aug;27(5):1048-1058.
 45. Sinha P, Chitra T, Papa D, Nandeesh H. Laparoscopic Ovarian Drilling Reduces Testosterone and Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio and Improves Clinical Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):224-228.
- Amer SA, Shamy TTE, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovariandrilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. *Repro*