



Abordagem terapêutica da Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão narrativa

Therapeutic approach to Polycystic Ovary Syndrome: a narrative review

Abordaje terapéutico del Síndrome de Ovario Poliquístico: una revisión narrativa

Thiago Ferrante Rebello de Andrade^{1*}, Amanda Sarmiento Corrêa², Bianca Miranda Arcanjo³, Émerson Pereira Barbosa⁴, Jonathan Fernandes dos Santos Costa⁵, Kamilla Thaynara da Silva de Vasconcelos⁴, Lisiane Silveira dos Santos⁶, Maria Gabriela Providelli Alves⁷, Maria Gabriella Borges Braga⁴, Victor Talles de Melo Fontenelle⁸.

RESUMO

Objetivo: Proporcionar conhecimento sobre a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), bem como a fisiopatologia, etiologia e os concebíveis tratamentos terapêuticos. **Revisão bibliográfica:** A SOP é uma condição marcada pelo desequilíbrio hormonal na mulher. É uma anomalia endócrina que atinge a mulher em idade reprodutiva caracterizada por ser difundida de forma altamente hereditária, em que observa-se tal alteração ainda no ambiente uterino. Determinada por ciclos menstruais irregulares, altos níveis de andrógenos no corpo, pequenos cistos nos ovários, ausência total da ovulação e/ou a liberação do óvulo pelos ovários é irregular, excesso de andrógenos e sintomas clínicos como hirsutismo, alopecia, acne, sangramento de forma disfuncional, infertilidade, problemas com o peso corporal, além de ser considerado fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças. A abordagem terapêutica tem como propósito condensar os sinais de hiperandrogenismo, uma reeducação alimentar, regularizar o perfil lipídico de cada paciente. **Considerações finais:** Por conseguinte, nos dias atuais a SOP expõe uma devida obscuridade em todos os parâmetros onde a terapia realizada deve ser composta por uma equipe multiprofissional para assegurar a mulher e uma satisfação para ela.

Palavras-chave: Hiperandrogenismo, Síndrome do ovário policístico, Hirsutismo.

ABSTRACT

Objective: To provide knowledge about Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), as well as the pathophysiology, etiology and conceivable therapeutic treatments. **Bibliographic review:** PCOS is a condition marked by hormonal imbalance in women. It is an endocrine anomaly that affects women of reproductive age, characterized by being spread in a highly hereditary way, in which such alteration is observed even in the

¹ Faculdade Ciências Médicas (FCMMG), Belo Horizonte – MG. *E-mail: thiagoferrante@outlook.com.br

² Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel – PR.

³ Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral – CE.

⁴ Faculdade Atenas (ATENAS), Sete Lagoas – MG.

⁵ Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano – MG.

⁶ Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão – SC.

⁷ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos – SP.

⁸ Universidade Potiguar (UNP), Natal – RN.

uterine environment. Determined by irregular menstrual cycles, high levels of androgens in the body, small cysts on the ovaries, total absence of ovulation and/or irregular egg release from the ovaries, androgen excess, and clinical symptoms such as hirsutism, alopecia, acne, dysfunction, infertility, problems with body weight, in addition to being considered a risk factor for the development of other diseases. The therapeutic approach aims to condense the signs of hyperandrogenism, a dietary reeducation, and regularize the lipid profile of each patient. **Final considerations:** Therefore, this hormonal dysregulation can affect issues related to women's self-esteem and even make pregnancy difficult. Therefore, the relevance of an intervention by a multiprofessional team is observed, reducing the effects arising from the syndrome.

Key words: Hyperandrogenism, Polycystic ovary syndrome, Hirsutism.

RESUMEN

Objetivo: Proporcionar conocimientos sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), así como sobre la fisiopatología, etiología y tratamientos terapéuticos posibles. **Revisión bibliográfica:** El SOP es una afección caracterizada por un desequilibrio hormonal en las mujeres. Es una anomalía endocrina que afecta a mujeres en edad reproductiva, caracterizada por propagarse de forma altamente hereditaria, observándose dicha alteración incluso en el medio uterino. Determinado por ciclos menstruales irregulares, altos niveles de andrógenos en el cuerpo, pequeños quistes en los ovarios, ausencia total de ovulación y/o liberación irregular de óvulos de los ovarios, exceso de andrógenos y síntomas clínicos como hirsutismo, alopecia, acné, disfunción, infertilidad, problemas con el peso corporal, además de ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades. El abordaje terapéutico tiene como objetivo condensar los signos de hiperandrogenismo, una reeducación dietética, regularizar el perfil lipídico de cada paciente. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, esta desregulación hormonal puede afectar aspectos relacionados con la autoestima de la mujer e incluso dificultar el embarazo. Por lo tanto, se observa la relevancia de una intervención por un equipo multiprofesional, reduciendo los efectos derivados del síndrome.

Palabras clave: Hiperandrogenismo, Síndrome del ovario poliquístico, Hirsutismo.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) trata-se de uma combinação de sinais e sintomas que caracterizam uma comum disfunção endócrina, nas mulheres em idade reprodutiva. Este distúrbio endócrino cursa com características típicas de excesso de hormônios andrógenos, como hiperandrogenismo em diversos graus e anovulação crônica. Dentre as modalidades terapêuticas desta desordem, existem tratamentos não farmacológicos, como dieta balanceada e exercício físico, e farmacológicos, como o uso de anticoncepcionais hormonais (CAMPOS AE, et al., 2021).

Uma combinação de fatores está envolvida na etiopatogenia da SOP, são eles genéticos, metabólicos e endócrinos. A respeito das alterações genéticas, ocorrem alterações em múltiplos locais associados à SOP, o que nos faz entender que se trata de uma doença biológica ou poligênica, com diferentes fenótipos encontrados. Nos fatores metabólicos e endócrinos, encontra-se hipersecreção de hormônio luteinizante e aumento da produção de hormônios andrógenos (predominantemente testosterona), resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória e obesidade (ROSA-E-SILVA AC, 2018).

A síndrome dos ovários policísticos possui em sua epidemiologia o acometimento de 3 a 15% das mulheres, mundialmente (JIN P e YONGYONG X, 2018; BEDNARSKA S e SIEJKA A, 2017; HOEGER KM, et al., 2021). No Brasil, estima-se que este distúrbio acomete 13% das mulheres em idade reprodutiva (MELO AS, et al., 2012). Embora demonstre-se uma condição habitual, traz complexidades até sua identificação e, posteriormente, ao seu acompanhamento. Dessa forma, o quadro clínico pode ter diferentes apresentações de acordo com a idade, e assim, as condutas serão individualizadas (HOEGER KM, et al., 2021). A patogenia da SOP ainda gera dúvidas devido à sua diversidade, e é provável que esteja atrelada a condições hereditárias, fatores ambientais e circunstâncias embrionárias (JIN P e YONGYONG X, 2018).

As principais manifestações clínicas no contexto da SOP incluem acne, hirsutismo, queda de cabelo, pele oleosa, alterações menstruais e infertilidade. Pode-se citar, também, em pacientes com quadro mais grave, o aparecimento de alopecia androgênica e sinais de virilização com clitoromegalia (ROSA-E-SILVA AC, 2018).

Segundo a literatura, a abordagem diagnóstica baseia-se no Consenso de Rotterdam de 2003, o qual afirma que esta patologia somente é diagnosticada pela presença de pelo menos dois de três critérios, sendo eles: menstruação irregular, presença de hiperandrogenismo, além de alterações estruturais verificadas em exames de imagem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Além disso, no que tange o diagnóstico da SOP, as novas recomendações da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ARSM) e Sociedade Europeia de Reprodução Humana de Embriologia (ESHRE) afirmam a necessidade de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou presença de volume ovariano total igual ou maior a 10cm³, não apresentando cisto funcional, neste contexto, caso seja funcional, deve-se repetir o exame no ciclo seguinte (GOMES PCA, 2021).

A SOP também pode ser definida em conformidade com o *National Institute of Health* (NIH) 2009, no qual, a sua identificação está subordinada tanto dos níveis excessivos dos hormônios andrógenos, de maneira sintomática ou laboratorialmente, quanto das disfunções ovulatórias de longa duração. Há ainda a *Androgen Excess Society* 2006, que estabelece que o alto nível androgênico é a condição essencial para definir a síndrome, juntamente com um dos dois outros parâmetros estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam (BEDNARSKA S e SIEJKA A, 2017).

A SOP é uma patologia que possui diferentes etiologias, por isso, apresenta em seu alicerce um tratamento diversificado sendo indicado para cada indivíduo de acordo com a singularidade de cada paciente. Devido a isso, o objetivo desta revisão narrativa foi trazer os principais mecanismos da abordagem terapêutica envolvidos na SOP até o presente momento divulgados na literatura médica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Etiologias e Fisiopatologia

A SOP está entre as patologias endócrinas mais prevalentes nas mulheres em idade fértil e permanece com sua total compreensão da etiologia e fisiopatologia desconhecida. Contudo, é sabido que esta é uma desordem multifatorial. Acredita-se que fatores genéticos, ambientais, alterações do eixo hipotálamo-hipófise, formação de esteroides e resistência insulínica façam parte do complexo mecanismo da SOP (MOURA HH, et al., 2011).

As manifestações clínicas e bioquímicas mais comuns encontradas nesta síndrome estão relacionadas ao hiperandrogenismo. A circulação elevada de testosterona e androstenediona advinda do ovário é a manifestação mais frequente, podendo em uma minoria vir da adrenal. Estudos apontam que um funcionamento anormal do mecanismo esteroideogênico das células tecais do ovário, resulta em aumento da síntese de andrógenos (SANCHEZ-GARRIDO MA e TENA-SEMPERE M, 2020).

A desregulação neuroendócrina também pode ser apontada como uma das alterações fisiopatológicas da SOP, onde os níveis de hormônio luteinizante (LH) estão mais elevados em relação aos níveis do hormônio folículo estimulante (FSH). Estas alterações seriam justificadas por um aumento na frequência dos pulsos de hormônio liberador da gonadotrofina hipotalâmica (GnRH). E ainda os estrogênios teriam um papel nas enzimas que degradam o GnRH, diminuindo sua atividade, aumentando sua biodisponibilidade, e novamente liberando de maneira elevada o LH em detrimento do FSH (ESCOBAR-MORREALE HF, 2018).

A resistência insulínica está presente na maioria das mulheres com SOP e, à medida que os estudos na área ficaram mais relevantes, este conhecimento ficou evidente, mostrando que pode estar presente mesmo em mulheres não obesas. A hiperinsulinemia estimula as células tecais, no ovário, a produzir mais testosterona e, conseqüentemente, causando sintomas clínicos de hiperandrogenismo, alterações metabólicas e aumento do risco cardiovascular (BEDNARSKA S e SIEJKA A, 2015).

Quadro Clínico e Fatores de risco

Em 1935, a SOP foi descrita pela primeira vez pelos médicos Irving Stein e Michael Leventhal, através da publicação de sete casos de mulheres com ovários aumentados associados a alterações menstruais, infertilidade, dor e hiperandrogenismo. A origem da síndrome ainda não é amplamente conhecida, mas é

sugerido que há uma forte influência genética, pois possuem um maior risco de desenvolver essa síndrome aquelas mulheres que apresentam histórico familiar materno de SOP (LOPEZ JA, et al., 2020).

Além disso, podemos analisar os fatores de risco de acordo com as diferentes fases de vida. Durante a infância, é visto uma correlação entre uma predisposição genética e fatores ambientais pré e pós-natais, como o retardo do crescimento intrauterino, pequeno para a idade gestacional e níveis elevados de andrógenos durante o período intrauterino, aumentando o risco de SOP. História familiar de SOP, sobrepeso ou baixo peso ao nascer, exposição a andrógenos durante a gestação, puberdade precoce, obesidade e resistência a insulina são fatores de risco relacionados a propensão de mulheres adolescentes desenvolverem a síndrome (ROCHA AL, et al., 2019).

Os componentes clínicos com maior relevância a serem analisados na síndrome dos ovários policísticos são: hirsutismo, distúrbios menstruais (amenorreia ou oligomenorréia), acne, obesidade, infertilidade, alopecia e acantose nigricans (VILLACIS SC, et al, 2017). A disfunção ovariana surge logo após a menarca, apresentando-se como oligomenorreia grave ou amenorreia decorrentes da anovulação crônica, dessa forma, é estimado que 85-90% das mulheres com sangramento menstrual desregulado e 30-40% com amenorreia possam ser diagnosticadas com SOP, podendo desenvolver ao longo do quadro, infertilidade, hiperplasia e/ou carcinoma endometrial (ESCOBAR-MORREALE HF, 2018).

Uma importante característica clínica da SOP é o hiperandrogenismo, que está presente em cerca de 60 a 80% dos casos (ROCHA AL, et al., 2019), sendo o hirsutismo o sinal mais frequente, ocorrendo o crescimento excessivo de pelos. Outrossim, na SOP, acredita-se que haja na glândula sebácea a conversão aumentada devido maior sensibilidade dos receptores para andrógenos, com isso, em conjunto com a colonização do folículo, causam uma inflamação e o aparecimento de pápulas, nódulos, etc. Outra alteração na presença dos andrógenos é a alopecia, devido aos níveis elevados de 5-alfa-redutase, maior concentração de receptores androgênicos e níveis baixos dos citocromos p450, fazendo com que a fase anágena fique encurtada e os folículos terminais sofram miniaturização (MOURA HHG, et al., 2011).

A maioria das mulheres com SOP apresentam sobrepeso, obesidade ou obesidade abdominal, que acaba por exacerbar a progressão de vários distúrbios relacionados à síndrome, como anovulação, hiperandrogenismo, Resistência à Insulina (RI) e inflamação. Esses eventos são exacerbados por alterações nas interações gordura-ovário, principalmente na presença de excesso de gordura, o que afeta negativamente o desenvolvimento folicular e pode danificar os oócitos (ZHANG J, et al., 2019). Em relação a RI, esta contribui com o hiperandrogenismo na SOP, pois a insulina atua como uma gonadotrofina no ovário, promovendo a secreção de andrógenos pelas glândulas adrenais (ESCOBAR-MORREALE HF, 2018).

Abordagem clínica

Para o diagnóstico da Síndrome do ovário policístico foi implementado pelo NIH que eram necessários a presença de hiperandrogenismo clínico/bioquímico como fator central da doença e anovulação como possível causa associada à doença no ano de 1990. Entretanto, foi em 2003 que o Conselho de Rotterdam introduziu a presença de ovário em aparência policística por meio do exame de ultrassom como um novo critério para avaliação e diagnóstico do quadro. Para que o resultado seja positivo para SOP, faz-se necessário que o paciente apresente obrigatoriamente excesso de andrógenos associado a um ou dois dos oligofatores citados (SPRITZER PM, 2013).

Diagnóstico laboratorial

Os principais hormônios andrógenos que elevam-se na SOP são a testosterona, androsterona, sulfato de deidroepiandrosterona separadamente ou em conjunto. O método preconizado pelo Conselho de Rotterdam é a análise de andrógenos livres, que pode ser calculado correlacionando a testosterona total com sua proteína transportadora (SHBG). Para a dosagem da testosterona total, a melhor técnica indicada é a espectrofotometria. Portanto, sempre deve ser dosada em suspeita de SOP por ser o andrógeno circulante mais importante na mulher. Os níveis aumentados desse hormônio podem causar a manifestação clínica de hirsutismo. Na SOP, este exame vem alterado somente em 50% dos casos (SIR-PETERMANN T, et al., 2013).

A etiopatogenia responsável por causar diretamente a síndrome ainda é desconhecida, porém existem algumas condições que pré-dispõem o indivíduo a desenvolver a síndrome, como por exemplo a resistência à insulina, diabetes Mellitus do tipo II, fatores genéticos e fatores metabólicos do indivíduo. Esses fatores podem ser pesquisados durante a abordagem clínica em um contexto de hipótese diagnóstica da síndrome Ovariana Policística (GOMES PCA, 2021).

A dosagem do sulfato de deidroepiandrosterona faz-se muito importante uma vez que em níveis elevados significa hiperandrogenismo suprarrenal e pode mostrar-se elevado em até 40% dos quadros de SOP. Já a androsterona, apesar de não ser considerada como hormônio de primeira linha pode ser o único a estar elevado na SOP e pode permanecer assim até os estágios finais da mulher na menopausa apesar de não ter alta acurácia para o fechamento do diagnóstico da síndrome em questão, pode ser solicitado em casos de dúvida (SIR-PETERMANN T, et al., 2013).

Em alguns casos de ovários policísticos, os hormônios LH podem aumentar em detrimento da queda do FSH que ocorre principalmente por distúrbios endócrinos no mecanismo de secreção de GnRh, o aumento do hormônio luteinizante tende a ser crucial no que diz respeito a ação de estimular as células tecais a produzirem maior quantidade de andrógenos e maior taxa de conversão de estradiol para testosterona. Apesar do hiperandrogenismo ser fator central, é válido ressaltar que essa condição isolada não é tida como critério para diagnóstico de Síndrome do Ovário policístico, e outros fatores devem ser levados em consideração para fechamento do quadro como já foi mencionado (GOMES PCA, 2021).

Diagnóstico de imagem

A ultrassonografia transvaginal pode ser muito eficiente pois tem menos limitações anatômicas em relação ao exame ultrassonográfico abdominal. Na incerteza entre a suspeita de SOP e uma outra patologia que venha gerar manifestações clínicas semelhantes, a Ressonância Magnética Nuclear pode ser indicada. De acordo com a literatura, espera-se encontrar no exame ultrassonográfico positivo para SOP o volume ovariano superior a 10mm. Em 30% dos casos, as pacientes podem ter volume ovariano sem alterações. Nessas circunstâncias outros aspectos são avaliados, como por exemplo: presença de 12 ou mais folículos em cada ovário cada um de 2 a 9 mm de diâmetro em pelo menos 1 dos ovários na fase folicular precoce (SIR-PETERMANN T, et al., 2013).

A *Australian National Health and Medical Research Council* (NHMRC) em conjunto com a ASRM com a ESHRE propuseram novas recomendações para a realização do exame de ultrassom para o diagnóstico da SOP. Pode-se citar como exemplos a contra-indicação desse exame em pacientes menores de 8 anos, dar preferência ao transdutor endocavitário de 8 MHz, sempre considerar a data da última menstruação (para realizar a varredura dos folículos no período esperado uma vez que os corpos lúteos não entram na avaliação diagnóstica do exame), medir número total de folículos entre 2 a 9 mm, preferir transdutor de frequência alta e medir endométrio antes da realização do procedimento. É válido lembrar de constantemente checar as recomendações porque elas tendem a mudar de acordo com os avanços tecnológicos no campo da Ciência (GOMES PCA, 2021).

Diagnóstico diferencial

Alguns diagnósticos diferenciais que também cursam com hiperandrogenia devem ser descartados antes de fechar o diagnóstico de SOP, são eles: síndrome de Cushing, Hiperplasia da adrenal, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia (SPRITZER PM, 2013). Além disso, tumores hipofisários, hipotireoidismo, hipertireoidismo e outras doenças que causam anovulação devem ser inspecionados para fechamento do quadro. Os achados ultrassonográficos para diagnóstico de SOP não se aplicam em mulheres em uso de anticoncepcional oral e em ovários multifolículos de jovens com folículos em desenvolvimento de até 9 mm dispersos pelo estroma durante o período puberal (SIR-PETERMANN T, et al., 2013).

Abordagem terapêutica da síndrome do ovário policístico

O tratamento da SOP tem como objetivo sintetizar os sinais do hiperandrogenismo que acontece quando há o aumento dos níveis de hormônios masculinos no corpo da mulher, bem como restaurar os ciclos ovulatórios regulares e controlar os sinais de uma alteração metabólica. Diante disso, vale ressaltar que o

controle do peso é importante, pois visa diminuir os sinais precedentes do hiperandrogenismo, sendo assim a mudança do estilo de vida, a reeducação alimentar juntamente com a atividade física irá favorecer na redução de peso, regularizando o perfil lipídico, melhorando a condição de saúde do paciente e auxiliando também no bom funcionamento da função ovulatória (MOURA HHG, et al., 2011).

Tratamento Hormonal

Caso a paciente não queira engravidar a principal opção de tratamento é o uso de anticoncepcional que tem como objetivo regular os ciclos menstruais, redução de câncer do endométrio (tecido que reveste o útero internamente). Na SOP, os anticoncepcionais combinados têm também a finalidade de melhorar o quadro de acne e hirsutíssimo, derivados do hiperandrogenismo. Os estrogênios os níveis androgênicos circulantes ao incrementar os níveis séricos de *Sex Hormone-binding Globulin* (SHBG) e diminuir a atividade da 5 α -redutase determinada pelo progestagênio, o qual ainda inibe a síntese e a secreção de gonadotrofinas hipo fisárias. Sendo assim, é notório uma melhora nos sintomas da paciente diante da ação do uso de anticoncepcional (MACEDO DB, et al., 2018).

Outros tratamentos

A cirurgia laparoscópica ovariana é uma opção terapêutica à indução com gonadotrofinas para mulheres com SOP, resistente ao citrato de clomifeno. É um tipo de procedimento efetivo em menos da metade das mulheres. A indução da ovulação pós-cirurgia ovariana, em geral, está relacionada a elevadas taxas de ovulação (SANTANA LF, et al., 2008).

Além disso há o dispositivo intrauterino de cobre, o qual caracteriza-se pela longa duração e eficiência. Pode abranger mulheres da adolescência até aquelas que estão principiando a menopausa e apresentam vida sexual ativa. Foi observado que o DIU apresenta efeito protetor contra o câncer do colo do útero, através do aumento da imunidade celular que combate infecções pelo papilomavírus humano (HPV), em que também atua ajudando a eliminar possíveis lesões persistentes provocadas por este vírus ou pela sua inserção e retirada (GIORDANO MV, et al., 2015).

Segundo as diretrizes é recomendável para o tratamento para hirsutíssimo e acne, anticoncepcional hormonal oral (ACHO) contendo progestágenos de menor efeito androgênico: acetato de ciproterona e espironolactona 50 - 200mg/dia, acetato de ciproterona 50 mg/dia, flutamida 250 mg/dia, finasterida 5mg/dia. Para pacientes com irregularidade menstrual também é indicado uso de anticoncepcionais e também medicamentos que diminuem os níveis de insulina. Metformina é a droga mais estudada e tem apresentado bons resultados na melhoria da ciclicidade menstrual, na dose de 1500 a 2000 mg/dia (MORAES LAM, et al., 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome do Ovário Policístico é uma patologia que afeta as mulheres em idade fértil, podendo ter complicações metabólicas e psicossociais. É imprescindível o diagnóstico precoce para prevenção dos transtornos, sendo necessário ficar em alerta para a abundância dos achados clínicos. Não obstante, é papel dos profissionais de saúde compreender a relação que a mulher indica com os sintomas de SOP, encorajar e incentivá-las à aderência a um tratamento, para que possa percorrer por esse período em maior quietude.

REFERÊNCIAS

1. BEDNARSKA S, SIEJKA A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?. *Adv Clin Exp Med*, 2017; 26(2): 359–367.
2. CAMPOS AE, et al. O impacto da mudança do estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Revista eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(2).
3. ESCOBAR-MORREALE HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(5): 270-284.
4. GIORDANO MV, et al. Dispositivo intrauterino de cobre, *Femina*, 2015; 43(suppl.1): 15-20.
5. GOMES PCA. Aspectos ultrassonográficos na síndrome dos ovários policísticos: novas recomendações. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(2): 6525-6535

6. HOEGER KM, et al. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2021; 106 (3): 1071-1083.
7. JIN P, YONGYONG X. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome, *Gynecol Endocrinol*, 2018; 34 (4): 272-277.
8. LOPEZ JA, et al. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *Medicas UIS*, 2020; 3(3): 21-28.
9. MACEDO DB, et al. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2018; 58 (2): 108-117.
10. MELO AS, et al. Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpórea. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 2012; 34 (1).
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome dos Ovários Policísticos. Brasília – DF: Brasil, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_CP05_2019.pdf. Acessado em: 22/02/2022.
12. MORAES, LAM, et al. Projeto Diretriz – Síndrome dos Ovários Policísticos. Federação Brasileira das *Sociedades* de Ginecologia e Obstetrícia, 2002.
13. MOURA HHG, et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem terapêutica dermatológica. *Anais Brasileiro de dermatologia*, 2011; 86 (1).
14. ROCHA AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome, 2019; 565 (6).
15. ROSA-E-SILVA AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos*, 2018; 1: 1-15.
16. SANCHEZ-GARRIDO MA, TENA-SEMPERE M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 2020, 35.
17. SANTANA LF, et al. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2008; 30 (4).
18. SIR-PETERMANN T, et al. Síndrome de ovario poliquístico diagnóstico y manejo. *Rev.med. clin. condes*, 2013, 24(5):818-826.
19. SPRITZER PM. Polycystic Ovary Syndrome: Reviewing diagnosis and management of metabólica disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2014; 58(2).
20. VILLACIS SC, et al. Diagnostic criteria and therapeutic integral treatment of polycystic ovary syndrome. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 2017, 43(3): 173-181.
21. ZHANG J, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1):67.