

BMJ Best Practice

Síndrome do ovário policístico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	27
Novidades	54
Acompanhamento	56
Recomendações	56
Complicações	56
Prognóstico	59
Diretrizes	60
Diretrizes de diagnóstico	60
Diretrizes de tratamento	61
Recursos online	63
Nível de evidência	64
Referências	65
Imagens	80
Aviso legal	83

Resumo

- ◇ Nas mulheres em idade fértil, é a endocrinopatia mais comum.
- ◇ Principal causa de infertilidade.
- ◇ Associada a resistência insulínica, síndrome metabólica e risco elevado de evoluir para o diabetes do tipo 2.
- ◇ Os principais objetivos de tratamento são reduzir o hiperandrogenismo ou induzir a fertilidade.

Definição

A síndrome do ovário policístico (SOPC) inclui sintomas de hiperandrogenismo, presença de hiperandrogenemia, oligo/anovulação e morfologia ovariana policística na ultrassonografia.[1] [2] [3] [4]

Epidemiologia

A síndrome do ovário policístico (SOPC) afeta 6% a 8% das mulheres em idade reprodutiva nos EUA (com base nos critérios de 1990 do National Institutes of Health); os sintomas geralmente começam na época da puberdade.[1] [7] A prevalência não parece variar entre diferentes regiões do mundo, pois estudos de prevalência realizados na Grécia, Espanha e Reino Unido revelaram estimativas similares.[8] [9] [10] Um estudo baseado em questionário sugeriu que as mexicanas-americanas, um grupo com alto risco de resistência insulínica e síndrome metabólica, podem ter uma prevalência mais alta de SOPC.[11] Um estudo preliminar pequeno sugeriu uma alta taxa de SOPC em populações indígenas australianas.[12] Não houve estudos prospectivos que documentassem as taxas de incidência de SOPC.

A SOPC representa de 80% a 90% dos casos de hiperandrogenismo em mulheres. Em uma ampla série de mulheres que apresentavam excesso de androgênio ou disfunção ovulatória, aproximadamente 80% apresentaram SOPC, 3% apresentaram síndrome hiperandrogenismo-resistência insulínica-acantose nigricans, 1.5% apresentou hiperplasia adrenal não clássica com deficiência de 21-hidroxilase, 0.6% apresentou hiperplasia adrenal clássica com deficiência de 21-hidroxilase e 0.2% apresentou tumores secretores de androgênio.[13]

Homens em famílias com SOPC podem ter manifestações que incluem excesso de pelos, alopecia de padrão masculino prematura, níveis elevados de sulfato de desidroepiandrosterona, respostas hormonais anormais ao teste dinâmico e aberrações na sensibilidade e na secreção insulínica.[14] [15]

Etiologia

A etiologia da síndrome do ovário policístico (SOPC) é desconhecida. É uma síndrome quando vários sistemas são afetados e o local do defeito primário é desconhecido. Várias linhas de evidência apoiaram os defeitos primários no eixo hipotálamo-hipofisário, postulando maior amplitude e frequência de pulsos de hormônio luteinizante (LH), ou defeitos envolvendo os ovários, por meio de um problema intrínseco levando à produção excessiva de androgênio. Algumas teorias postulam os defeitos na sensibilidade à insulina com resistência insulínica levando à hiperinsulinemia compensatória.

A SOPC parece ser hereditária, como um distúrbio comum complexo. Vários genes, cada um com efeitos leves ou moderados sobre o risco da doença em geral, provavelmente estão envolvidos.[16] Um estudo com gêmeos calculou a hereditariedade da SOPC em 70%, sugerindo que a maior parte do risco depende de fatores genéticos.[17] Os genes reais de susceptibilidade para SOPC ainda precisam ser definitivamente identificados. Um grande estudo de associação genômica ampla realizado em indivíduos chineses identificou de forma consistente variantes genéticas em, ou próximas de, 3 genes (DENND1A, THADA, LHCGR) como fatores de risco para a SOPC.[18] A variação no DENND1A foi posteriormente associada à SOPC em vários coortes europeus.[19] [20] [21] [22] Um posterior estudo de associação genômica ampla em indivíduos chineses aumentou o número dos loci de suscetibilidade para 11.[23] Dois estudos de associação genômica ampla em coortes de origem europeia aumentaram o número total dos loci de suscetibilidade na SOPC para 16.[24] [25] A maioria dos loci descobertos em um grupo étnico parece

afetar o risco de SOPC em outros grupos étnicos, sugerindo uma origem antiga de SOPC.[26] Os loci de suscetibilidade incluem genes para o receptor do hormônio luteinizante, o receptor de hormônio folículo-estimulante e a subunidade beta do hormônio folículo-estimulante, o que sugere um papel importante para a função da gonadotrofina desordenada na SOPC. As alterações epigenéticas (alterações no ácido desoxirribonucleico [DNA] independentes da sequência de nucleotídeos primários; por exemplo, metilação de DNA) também podem influenciar a suscetibilidade na SOPC, conforme evidenciado pela inativação diferencial do cromossomo X na SOPC.[27] [28]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome do ovário policístico (SOPC) não é bem compreendida, principalmente em virtude da falta de conhecimento sobre a localização do defeito primário. Há vários candidatos: ovário, adrenal, hipotálamo, hipófise ou tecidos sensíveis à insulina. É possível que haja subconjuntos de mulheres com SOPC, em que cada um desses mecanismos propostos sirva como defeito primário.

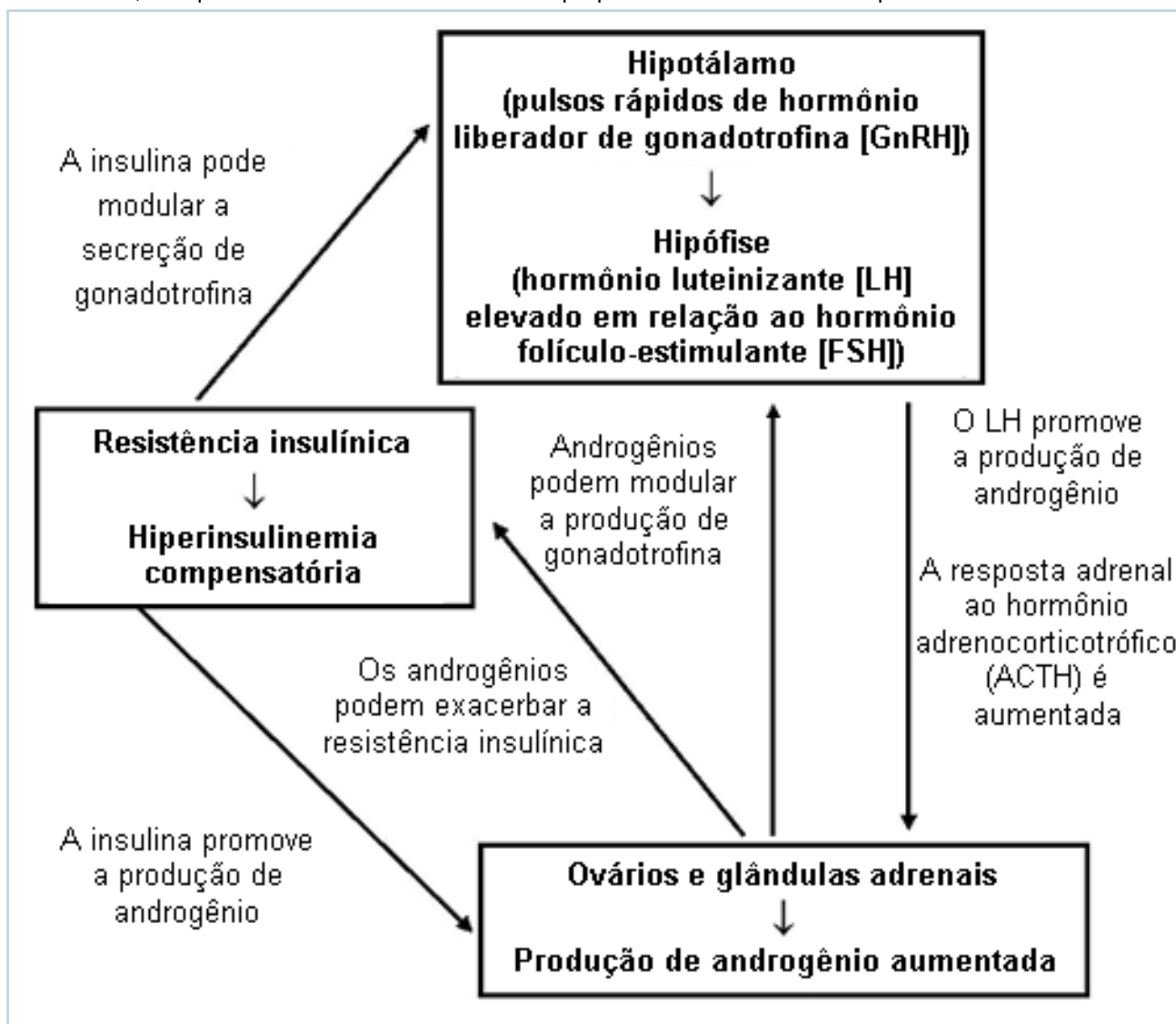


Diagrama simplificado dos principais fatores patogênicos na SOPC. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH), hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante

Do acervo do Dr M.O. Goodarzi; usado com permissão

As investigações elucidaram algumas das interações entre esses sistemas. A resistência insulínica leva à hipersecreção compensatória de insulina pelo pâncreas, para manter a normoglicemia. A hiperinsulinemia resultante promove a produção de androgênio ovariano e pode também promover a produção de androgênio adrenal. Altos níveis de insulina também suprimem a produção hepática de globulina ligadora de hormônios sexuais, que exacerba a hiperandrogenemia ao aumentar a proporção de androgênios livres circulantes. Outro fator que promove a produção de androgênio ovariano é o fato de que as mulheres com SOPC são expostas em longo prazo a altos níveis de hormônio luteinizante. Esse excesso de hormônio luteinizante parece ser resultante do aumento na frequência de pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina enviados pelo hipotálamo. O meio hormonal anormal provavelmente pode também contribuir para o desenvolvimento folicular incompleto, que resulta na morfologia ovariana policística.

Classificação

Classificação proposta^[5] ^[6]

Não há sistema de classificação formal para a síndrome do ovário policístico (SOPC). O seguinte foi proposto:

- SOPC leve (representa 16% das mulheres afetadas): caracterizada por menstruações irregulares, ovários policísticos na ultrassonografia, concentrações de androgênio com discreta elevação, concentrações de insulina normais, riscos em longo prazo desconhecidos
- SOPC ovulatória (representa 16% das mulheres afetadas): caracterizada por menstruações normais, ovários policísticos na ultrassonografia, concentrações de androgênio elevadas, concentrações de insulina elevadas, riscos em longo prazo desconhecidos
- Hiperandrogenismo e anovulação crônica (representam 7% das mulheres afetadas): caracterizados por menstruações irregulares, ovários normais na ultrassonografia, concentrações de androgênio elevadas, concentrações de insulina elevadas, riscos potenciais em longo prazo
- SOPC grave (representa 61% das mulheres afetadas): caracterizada por menstruações irregulares, ovários policísticos na ultrassonografia, concentrações de androgênio elevadas, concentrações de insulina elevadas, riscos potenciais em longo prazo.

Prevenção primária

Não houve ensaios clínicos sobre as medidas de prevenção primária na síndrome do ovário policístico (SOPC). Acredita-se que a intervenção no estilo de vida (dieta saudável, exercícios frequentes) e/ou a terapia com metformina possam prevenir a SOPC, mas sem ensaios clínicos apropriados, não se sabe ao certo qual é a possível eficácia dessas intervenções como prevenção primária.

Prevenção secundária

- A perda de peso e a metformina podem evitar diabetes e aterosclerose. Isso é baseado na extrapolação de ensaios clínicos em populações que não têm síndrome do ovário policístico (SOPC) (pré-diabéticas e diabéticas).[46] [142] [143]
- As modificações no estilo de vida, incluindo o aumento da atividade física e uma dieta saudável que resultem na perda de peso e na melhora da composição corporal (por exemplo, redução do percentual de gordura corporal, redução da relação cintura-quadril) - também provavelmente evitariam o diabetes na SOPC, embora isso não tenha sido estudado como uma medida de prevenção em longo prazo na SOPC.[142] [176]
- Pacientes com SOPC devem discutir com a mãe e as irmãs que elas têm um risco elevado de SOPC em comparação com a população geral. O rastreamento de irmãs mais novas pode levar a uma identificação precoce da SOPC.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 18 anos apresenta-se com queixa principal de hirsutismo. Ela precisa depilar o lábio superior e o queixo duas vezes por semana. Esse problema já ocorre há 4 anos. Ela também apresenta pelos em excesso na parte superior das costas e no abdome inferior. A menstruação é irregular, ocorrendo a cada 2 a 3 meses. A vergonha provocada pelo hirsutismo facial afetou a vida social da paciente, fazendo com que ela se sinta deprimida na maior parte do tempo.

Caso clínico #2

Uma mulher de 32 anos apresenta-se com queixa principal de dificuldade de engravidar. Ela teve prescrição de contraceptivos orais aos 17 anos por causa de menstruações irregulares (4 a 6 menstruações por ano). Ela manteve a contracepção oral até os 30 anos de idade, quando ela e o marido resolveram ter um filho. Desde que suspendeu a contracepção oral, ela engordou e tem somente 3 a 5 menstruações por ano. Ela tem tentado ativamente engravidar, sem resultados.

Outras apresentações

As apresentações mais comuns são hirsutismo e infertilidade. As mulheres normalmente apresentam oligo ou anovulação, manifestando-se como períodos menstruais infrequentes e irregulares. A síndrome do ovário policístico (SOPC) também pode se manifestar raramente com menometrorragia. Algumas mulheres apresentam menstruações regulares e hirsutismo e, com investigação adicional, são diagnosticadas com ciclos anovulatórios. Não há nenhuma característica patognomônica que sugira a SOPC. É, em ampla medida, um diagnóstico de exclusão.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Não há característica patognomônica que sugira síndrome do ovário policístico (SOPC) e é um diagnóstico amplamente de exclusão.

História

As características comuns incluem hirsutismo (afetando 60%), acne (20%) e perda de cabelo (5%);[3] menstruações irregulares e infrequentes (frequentemente <8 por ano); ganho de peso; e infertilidade.

Os sintomas normalmente começam no início da puberdade e, em pacientes mais jovens, pode ser difícil de diferenciar das menstruações irregulares que ocorrem frequentemente no primeiro ano após a menarca. Até 85% das menstruações são anovulatórias durante o primeiro ano após a menarca e até 60% no terceiro ano; o aumento do índice de massa corporal é um preditor de anovulação persistente. Sugeriu-se que todos os 3 critérios de Rotterdam[2] devem estar presentes para que seja feito o diagnóstico de SOPC em uma adolescente:

- Oligo ou amenorreia deve estar presente por, no mínimo, 2 anos após a menarca (ou a amenorreia primária aos 16 anos de idade). Oligo ou anovulação pode se manifestar como sangramento menstrual em intervalos menores que 21 dias ou maiores que 35 dias[42]
- A morfologia ovariana policística deve incluir aumento do tamanho do ovário ($>10\text{ cm}^3$)
- Hiperandrogenemia bioquímica deve estar presente.[43]

Exame físico

- O hirsutismo é o achado do exame físico mais característico. Acne e/ou alopecia pode estar presente. O grau de hiperandrogenismo é normalmente leve a moderado. A virilização evidente é rara.
- As pacientes podem ter pressão arterial elevada como parte da hipertensão, às vezes associada a essa síndrome.
- A acantose nigricans, geralmente sutil, pode ser mais observada em mulheres obesas com SOPC. [Fig-2]
- Sudorese ou pele oleosa pode estar presente.

Investigações

Hirsutismo presente

- O diagnóstico de SOPC pode ser feito quando houver oligomenorreia.
- Se a oligomenorreia não estiver presente em uma mulher com hirsutismo, a avaliação da presença ou ausência de ovulação (pela medição de progesterona de fase lútea ou pelo monitoramento de temperatura corporal basal) deve ser realizada. Pode ocorrer ciclo anovulatório, especialmente em mulheres com hirsutismo. Se tais medições forem consistentes com a anovulação, a SOPC pode ser diagnosticada em uma paciente com hirsutismo.
- Se a paciente com hirsutismo apresentar ovulação, a próxima etapa é realizar uma ultrassonografia transvaginal para examinar os ovários. Se for documentada a morfologia ovariana policística, então a SOPC pode ser diagnosticada.

Hirsutismo ausente

- Se o hirsutismo não estiver presente, os androgênios séricos devem ser medidos para avaliar o hiperandrogenismo. Os androgênios mais comumente medidos são a testosterona total e livre e o sulfato de desidroepiandrosterona. Se qualquer desses hormônios estiver elevado, a sequência diagnóstica é a mesma de quando o hirsutismo está presente.
- Se não houver presença de hirsutismo, todos os níveis de androgênio estiverem normais e houver história de oligomenorreia, deve-se realizar uma ultrassonografia dos ovários. Juntamente com tal história, uma morfologia ovariana policística permite um diagnóstico de SOPC (critérios de Rotterdam somente).[2]
- Os níveis de androstenediona também podem ser verificados, se outros androgênios estiverem normais, o que pode aumentar em 10% o número de pacientes identificadas como hiperandrogênicas.[3]
- A verificação da desidroepiandrosterona tem pouco valor.

Testes em todas as pacientes

- O hormônio estimulante da tireoide, a prolactina e a 17-hidroxiprogesterona devem ser medidos em todas as mulheres para descartar distúrbios que possam se assemelhar à SOPC (disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal com deficiência de 21-hidroxilase, respectivamente).
- Em casos duvidosos, a elevação da proporção de hormônio luteinizante/hormônio folículo-estimulante pode respaldar o diagnóstico de SOPC. No entanto, este achado não é diagnóstico.
- Em virtude da alta frequência da resistência insulínica e da síndrome metabólica na SOPC, um teste oral de tolerância à glicose e um perfil lipídico em jejum devem ser realizados em todas as pacientes com o diagnóstico, especialmente nas com obesidade, para avaliar os fatores de risco metabólico.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de síndrome do ovário policístico (SOPC)

- Parentes do sexo feminino de primeiro grau de mulheres com SOPC apresentam uma prevalência de 20% a 40% de SOPC, um aumento significativo em comparação com a população geral (prevalência de 6% a 8%).[29] [30]
- A SOPC parece ser hereditária, como uma condição genética complexa e comum.[31]

adrenarca prematura

- A adrenarca prematura (início precoce de pelos púbicos/axilares e desenvolvimento da glândula sudorípara apócrina) é seguida do desenvolvimento de SOPC em até 50% dos casos.[32]

Fracos

baixo peso ao nascer

- Pode ocasionar o desenvolvimento de hiperandrogenismo posteriormente ao predispor à adrenarca prematura e à hiperinsulinemia.[33] [34] [35]

exposição do feto ao androgênio

- Filhas de mulheres com distúrbios virilizantes adrenais congênitos podem desenvolver características de hiperandrogenismo.[36]
- O fato de a SOPC não ocorrer mais frequentemente em mulheres com um irmão gêmeo que em mulheres com uma irmã gêmea contraria a hipótese de que a exposição do feto ao androgênio fetal seria um fator principal no desenvolvimento da SOPC.[37] Estudos de sangue do cordão umbilical em lactentes filhos de mulheres com SOPC produziram resultados controversos, como a não elevação dos níveis de androgênio[38] ou níveis de testosterona similares ao do sangue do cordão no sexo masculino.[39]

obesidade

- Embora a obesidade exacerbe a gravidade da SOPC, ela por si só está minimamente associada a um risco elevado de evoluir para SOPC.[40]

interferências endócrinas causadas pelo ambiente

- Altos níveis de bisfenol A foram observados em mulheres com SOPC, se comparados aos controles correspondentes.[41] Precisa ser estabelecido se tais fatores ambientais são causadores na SOPC.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem adrenarca prematura ou uma história familiar de síndrome do ovário policístico (SOPC).

mulheres em idade fértil (comum)

- Os sintomas normalmente se iniciam na puberdade. Entretanto, se os contraceptivos orais forem iniciados em uma idade jovem, os sintomas podem ser mascarados até a interrupção da terapia, o que pode retardar a apresentação e o diagnóstico.

menstruação irregular (comum)

- Menstruações irregulares são uma manifestação comum de oligo ou anovulação, ocorrendo em 75% das pacientes com SOPC. Oligo ou anovulação pode se manifestar como sangramento menstrual em intervalos menores que 21 dias ou maiores que 35 dias.[42]
- Pacientes com menstruações regulares também podem apresentar ciclos anovulatórios. Até 40% das mulheres com hirsutismo e menstruação regular têm ciclos anovulatórios quando investigadas de forma mais aprofundada.[3]
- À medida que as mulheres com SOPC envelhecem (isto é, >30 anos), a duração do ciclo pode diminuir e algumas mulheres podem ter ciclos regulares.[44]

infertilidade (comum)

- Frequentemente uma queixa inicial.

hirsutismo (comum)

- Presente em 60% das mulheres com SOPC.[3]
- O hirsutismo é a presença de pelos terminais (espessos, pigmentados) em áreas dependentes de androgênio (lábio superior, queixo, tórax, costas, braço superior, ombros, linha alba, região periumbilical, coxa, nádegas).
- Não deve ser confundido com hipertricose (pelos vilosos difusos).
- Alguns grupos étnicos, especialmente os asiáticos, são menos propensos a expressar o hirsutismo.[45]
- É importante perguntar sobre o crescimento de pelo em excesso, pois as mulheres frequentemente usam métodos mecânicos ou locais de remoção de pelos. Portanto, o exame físico pode não revelar o hirsutismo.

Outros fatores de diagnóstico

acne (comum)

- Pode ser mascarada pelo tratamento contra acne. A acne está presente em 15% a 25% das mulheres com SOPC.[3]

- A acne grave que persiste além da adolescência pode ser indicativa de SOPC.
- A acne é uma característica inespecífica; muitas pacientes com acne não terão SOPC.

sobrepeso ou obesidade (comum)

- Dependendo da cultura e da ancestralidade, de 30% a 80% das pacientes com SOPC têm sobrepeso ou obesidade, com obesidade central (proporção cintura para quadril >0.85 ou circunferência da cintura >88 cm).
- O índice de massa corporal e a circunferência da cintura devem ser avaliados em todas as mulheres com SOPC.[46]

hipertensão (comum)

- Inespecífica, mas comumente observada.
- A pressão arterial deve ser medida em todas as mulheres com SOPC.[46]

queda de cabelos (incomum)

- A prevalência exata de alopecia na SOPC é desconhecida, mas pode ser tão baixa quanto 5%.[3]
- Ela não é um sintoma específico, pois muitos outros distúrbios podem causar alopecia.
- Normalmente, a queda de cabelo na SOPC é no vértice e na coroa, com a linha do cabelo frontal relativamente intacta. O cabelo nas laterais da cabeça pode ser preservado.

pele oleosa ou sudorese excessiva (incomum)

- A hiperidrose e/ou seborreia pode ser uma manifestação de hiperandrogenismo.
- A prevalência exata de tais sintomas na SOPC é desconhecida.

acantose nigricans (incomum)

- Geralmente sutil. Observada com mais frequência em mulheres obesas com SOPC. Essa é uma reflexão da hiperinsulinemia.
[Fig-2]
- A acantose nigricans é uma hiperplasia dérmica visível como áreas pigmentadas de cor marrom ou cinza, ocasionalmente verrucosa, áreas hiperpigmentadas sobre a nuca, além da vulva, axilas, virilha, umbigo, áreas submamárias, cotovelos e articulações. Os acrocórdones são frequentemente encontrados na área do pescoço também.
- Nos EUA, observou-se que mulheres hispânicas e negras obesas costumam ter acantose nigricans clínica.
- Outras causas incluem diabetes, excesso de corticosteroides ou hormônio do crescimento (endógeno ou exógeno), ácido nicotínico ou adenocarcinoma gástrico.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
testosterona sérica total e livre <ul style="list-style-type: none"> Elevação com >2 de desvio padrão acima da média qualifica-se como um teste positivo. Muitas faixas de referência laboratoriais para androgênios em mulheres não excluem cuidadosamente as mulheres com SOPC.[47] Os níveis de testosterona são difíceis de medição em mulheres; mesmo ensaios usando a cromatografia líquida e espectrometria de massa exibem baixa precisão nos níveis caracteristicamente encontrados em mulheres.[48] A hiperandrogenemia está presente em 60% a 80% das mulheres com SOPC: 70% apresentam testosterona livre elevada, 40% apresentam testosterona total elevada, e 25% apresentam sulfato de desidroepiandrosterona elevado.[3] Em pacientes obesos, os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais são baixos, resultando em testosterona livre elevada e testosterona total frequentemente normal. Os testes de nível de androgênio devem ser realizados na fase folicular (em pacientes com ciclo), de manhã, e, no mínimo, 3 meses após a interrupção de qualquer terapia hormonal. Uma exceção a essas terapias hormonais é a progestina cíclica.[49] 	elevado
sulfato de desidroepiandrosterona sérico (DHEA-S) <ul style="list-style-type: none"> Elevação com >2 de desvio padrão acima da média qualifica-se como um teste positivo. Muitas faixas de referência laboratoriais para androgênios em mulheres não excluem cuidadosamente as mulheres com SOPC.[47] A hiperandrogenemia está presente em 60% a 80% das mulheres com SOPC: a testosterona livre elevada está presente em 70%, 40% apresentam testosterona total elevada e 25% apresentam DHEA-S elevado.[3] Os níveis de DHEA-S são os únicos androgênios elevados em 10% das pacientes com SOPC. 	elevado
17-hidroxiprogesterona sérica <ul style="list-style-type: none"> Executada para descartar a hiperplasia adrenal não clássica (HANC) (início em adultos) e com deficiência de 21-hidroxilase. Se o valor estiver entre 6 e 24 nanomoles/L (200 e 800 nanogramas/dL), indica-se um nível obtido 60 minutos após a estimulação do hormônio adrenocorticotrófico para descartar o distúrbio.[50] Os valores estimulados >30 nanomoles/L (1000 nanogramas/dL) (geralmente >45 nanomoles/L [1500 nanogramas/dL]) ocorrem quando as pacientes apresentam HANC. 	>24 nanomoles/L (>800 nanogramas/dL) indicam hiperplasia adrenal
prolactina sérica <ul style="list-style-type: none"> Esse teste é realizado para excluir a hiperprolactinemia, que pode apresentar oligo ou anovulação. Entretanto, as elevações de prolactina de baixo nível de 870 para 1304 picomoles/L (20-30 nanogramas/mL ou 20-30 microgramas/L) são comuns em SOPC, sem a galactorreia associada ou o adenoma hipofisário. 	elevação pode sugerir prolactinoma

Exame	Resultado
hormônio estimulante da tireoide sérico <ul style="list-style-type: none"> A disfunção tireoidiana ativa pode apresentar oligo ou anovulação, ou menometrorragia. 	anormal na doença tireoidiana
teste oral de tolerância à glicose <ul style="list-style-type: none"> Medição de glicemia de jejum, seguida por medição de glicose de 2 horas após a administração de 75 g de glicose fornecida por via oral. O diabetes é definido como glicemia de jejum ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) ou glicose de 2 horas ≥ 11 mmol/L (200 mg/dL). A prevalência de tolerância anormal à glicose (glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose ou diabetes) é tão alta quanto 40% na SOPC.[5] Em uma metanálise, a chance de intolerância à glicose prevalente foi de 2.5 e, de diabetes prevalente, de 4 a 5, na SOPC.[51] Todas as pacientes devem ser avaliadas em relação à intolerância à glicose com um teste oral de tolerância à glicose. As mulheres que apresentam tolerância à glicose devem ser reavaliadas, no mínimo, a cada 2 anos. As que apresentam intolerância à glicose devem ser avaliadas anualmente para diabetes do tipo 2.[52] A avaliação de resistência insulínica/hiperinsulinemia é problemática por causa da variabilidade nos ensaios da insulina e da necessidade de faixas normativas específicas para a população. Entretanto, os níveis de insulina podem ser medidos para obter informações sobre a presença de resistência insulínica. Uma insulina em jejum >69 a 104 picomoles/L (10-15 microunidades/mL) pode sugerir resistência insulínica. Durante o teste oral de tolerância à glicose, um pico de insulina de 695 a 1042 picomoles/L (100-150 microunidades/mL) pode indicar leve resistência insulínica, 1042 a 2084 picomoles/L (150-300 microunidades/mL) pode indicar resistência insulínica moderada e >2084 picomoles/L (300 microunidades/mL) pode indicar resistência insulínica grave.[53] A hemoglobina A1c não é recomendada devido a experiência limitada e possível baixa sensibilidade, exceto em pacientes que não podem ou não desejam completar um teste oral de tolerância à glicose.[42] 	o nível de glicemia de jejum entre 5.6 e 6.9 mmol/L (100 e 125 mg/dL) é anormal; a tolerância de glicose anormal é de glicose de 2 horas de 7.8 a 11.0 mmol/L (140-199 mg/dL).
perfil lipídico em jejum <ul style="list-style-type: none"> A dislipidemia é frequentemente observada na SOPC.[54] [55] [56] A avaliação dos lipídios em jejum foi indicada para todas as mulheres com SOPC.[46] O tratamento pode ser instituído se houver risco cardiovascular elevado, com base na avaliação geral dos fatores de risco. 	colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos elevados; colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) baixo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
androstenediona sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode ser realizada se outros androgênios séricos estiverem normais. A medição pode aumentar em 10% o número de pacientes identificadas como hiperandrogenêmicas.[3] 	elevado

Exame	Resultado
<p>ultrassonografia pélvica</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovários policísticos estão presentes em 75% das mulheres com SOPC, mas também são observados em até 25% das mulheres normais e das mulheres com outras endocrinopatias, como a hiperplasia adrenal congênita, hiperprolactinemia ou amenorreia hipotalâmica.[3] [Fig-3] A ultrassonografia transvaginal, quando apropriada, fornece imagens de maior resolução dos ovários que a ultrassonografia transabdominal. O volume dos ovários pode ser estimado como $0.5 \times \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{espessura}$. [2] A ultrassonografia deve ser realizada na fase folicular precoce (dia 3-5) após uma menstruação espontânea ou induzida pela supressão de progestina ou, aleatoriamente, em pacientes oligoamenorreicas. Se houver evidência de um folículo dominante ($>10 \text{ mm}$) ou um corpo lúteo for observado, a ultrassonografia deve ser repetida no próximo ciclo. [2] A morfologia ovariana policística é um fator de risco para a síndrome de hiperestimulação ovariana em pacientes que se submetem à indução de ovulação (com clomifeno ou gonadotrofinas). Portanto, uma ultrassonografia antes da indução da ovulação pode ser útil. Se for evidenciado espessamento endometrial, uma biópsia do endométrio é indicada para determinar se há hiperplasia endometrial ou câncer. Rastreamento de ultrassonografia de rotina para espessura do endométrio não é recomendado. [42] Deve ser observado que o volume ovariano e o número folicular diminuem com o envelhecimento, de modo que os critérios padrão podem não ser aplicáveis a mulheres >40 anos de idade. [57] Além disso, ovários multifolículos podem ser observados durante a puberdade, diminuindo assim que o padrão menstrual normal seja estabelecido. [42] 	<p>≥ 12 folículos em cada ovário medindo de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano aumentado ($>10 \text{ mL}$) em um ou em ambos os ovários; espessura do revestimento endometrial >5 a 7 mm indica um espessamento endometrial</p>
<p>monitoramento da temperatura basal do corpo</p> <ul style="list-style-type: none"> Até 20% das mulheres com suspeita de SOPC relatam menstruações regulares. [3] Em tais casos, a investigação para documentar a anovulação pode ser indicada. 	<p>o padrão bifásico indica que ocorreu a ovulação; o padrão plano indica anovulação</p>
<p>medição do progesterona na fase lútea</p> <ul style="list-style-type: none"> Realizada entre os dias 20 a 24 do ciclo menstrual. Até 20% das mulheres com suspeita de SOPC relatam menstruações regulares. [3] Em tais casos, a investigação para documentar a anovulação pode ser indicada. 	<p>>6.4 a 25.4 nanomoles/L ($>2-8$ nanogramas/mL) indicam que ocorreu a ovulação</p>
<p>LH e hormônio folículo-estimulante (FSH) séricos</p> <ul style="list-style-type: none"> Os pulsos de LH são anormalmente elevados (na frequência e amplitude), levando a níveis de LH séricos elevados e à proporção de LH/FSH ratio >3 em somente dois terços das pacientes com SOPC (observados na maioria, se as que ovularam recentemente forem excluídas). A proporção de LH/FSH é frequentemente mais alta em pacientes magras. Essa proporção é útil somente se positiva, e não é diagnóstica. Verificar o LH e o FSH também é útil para descartar a amenorreia hipotalâmica (níveis baixos) ou a perimenopausa/insuficiência ovariana (níveis altos). 	<p>proporção LH/FSH >3 sugere SOPC</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de 21-hidroxilase	<ul style="list-style-type: none"> A deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase dentro do caminho biossintético de cortisol resulta no acúmulo de precursores androgênicos. O quadro clínico pode ser indiscernível em relação à síndrome do ovário policístico (SOPC). Determinados grupos étnicos apresentam riscos: mulheres esquimós Yupik, judias asquenazes e hispânicas, italianas e iugoslavas. Muito rara em afro-americanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Um nível matinal de 17-hidroxiprogesterona de fase folicular <6 nanomoles/L (<200 nanogramas/dL) descarta o distúrbio. Um valor >24 nanomoles/L (>800 nanogramas/dL) estabelece o diagnóstico. Valores intermediários suscitam testes de estimulação com cosintropina (hormônio adrenocorticotrófico). Pacientes com hiperplasia adrenal congênita não clássica sempre apresentam um valor estimulado (60 minutos) de 17-hidroxiprogesterona >30 nanomoles/L (>1000 nanogramas/dL) (geralmente >45 e <303 nanomoles/L ou >1500 e <10,000 nanogramas/dL).
Disfunção tireoidiana	<ul style="list-style-type: none"> A disfunção tireoidiana pode levar a irregularidades menstruais. Entretanto, diferente da maioria dos casos de SOPC, o hiperandrogenismo está ausente. As características clínicas de hipotireoidismo (por exemplo, letargia, intolerância ao frio) ou hipertireoidismo (por exemplo, perda de peso, nervosismo, intolerância ao calor) podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de hormônio estimulante da tireoide maior (hipotireoidismo primário) ou menor (hipertireoidismo) que a faixa normal.
Hiperprolactinemia	<ul style="list-style-type: none"> A hiperprolactinemia pode levar a menstruações infrequentes ou ausentes. As características hiperandrogênicas leves podem ser observadas. Geralmente há galactorreia presente. Pode haver cefaleia ou déficit de campo visual. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de prolactina maior que o limite superior da faixa normal. Entretanto, alguns pacientes de SOPC têm níveis de prolactina discretamente elevados.[2]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de cortisol circulante e androgênio estão elevados, resultado em obesidade, hirsutismo, acne e irregularidade menstrual. Geralmente com fácies de lua cheia, deposição de gordura central, hipertensão, desgaste muscular, estrias abdominais e osteoporose. Os carcinomas adrenais, em especial, são ineficientes para sintetizar o cortisol e podem secretar grandes quantidades de precursores androgênicos, levando ao hirsutismo grave e à virilização. 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreie a síndrome de Cushing com o cortisol urinário livre de 24 horas (normal <248 nanomoles/24 horas [<90 microgramas/24 horas] para radioimunoensaios <138 nanomoles/24 horas [<50 microgramas/24 horas] para a cromatografia líquida de alta eficiência) ou teste de supressão com dexametasona (por exemplo, noturno: 1 mg às 23h00 ou meia-noite), com cortisol plasmático às 8h00 na manhã seguinte. Normalmente o cortisol matinal é suprimido para <138 nanomol/L (<5 microgramas/dL) (<50 nanomol/L ou <1.8 microgramas/dL com os ensaios de cortisol modernos sensíveis para detectar 28 nanomol/L (1 micrograma/dL)). Um teste de rastreamento alternativo é o cortisol salivar tarde da noite.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neoplasias produtoras de androgênio	<ul style="list-style-type: none"> São tumores da adrenal ou do ovário produtores de esteroides. A produção de androgênio autônoma frequentemente produz a virilização de início rápido (em meses) progressiva (alopécia frontal, hirsutismo grave, massa muscular aumentada, voz grossa, clitoromegalia). 	<ul style="list-style-type: none"> Testosterona total inicial >6.9 nanomoles/L (>200 nanogramas/dL) (ou testosterona livre >0.7 nanomol/L [>2 nanogramas/dL]) necessita de ultrassonografia dos ovários (mas pode não mostrar pequenas células tumorais do hilo). O sulfato de desidroepiandrosterona >7000 nanogramas/mL deve suscitar uma TC das adrenais.[58] Alguns tumores produtores de androgênio podem estar associados à testosterona sérica <6.9 nanomoles/L (<200 nanogramas/dL). A maioria das mulheres com testosterona >6.9 nanomoles/L (>200 nanogramas/dL) apresenta SOPC ou síndrome de hiperandrogenismo-resistência insulínica-acantose nigricans. O início rápido da virilização (<2 anos) ou o início tardio é um preditor melhor de neoplasia que os níveis de androgênio.[59]
Síndromes de resistência insulínica grave	<ul style="list-style-type: none"> Os graus de resistência insulínica, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo costumam ser mais graves que na SOPC. Também conhecida como síndrome de hiperandrogenismo-resistência insulínica-acantose nigricans. [Fig-2] Lipodistrofia pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é baseado na insulina em jejum >556 picomoles/L (>80 microunidades/mL) e/ou na insulina de pico >2084 picomoles/L (>300 microunidades/mL) durante um teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose de 3 horas, desde que as células betas estejam ativas (refletidas nos níveis de glicose normal).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Medicamentos androgênicos/anabólicos	<ul style="list-style-type: none"> História de uso ou abuso de testosterona, esteroides anabolizantes, danazol, prasterona, androstenediona, 19-norprogestinas, norgestrel, levonorgestrel ou noretisterona. A gravidade do hiperandrogenismo varia, dependendo da dose e duração do uso do medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Dependendo do agente usado, a avaliação sanguínea dos níveis de androgênio pode ou não ser diagnosticamente útil.
Hipogonadismo hipogonadotrófico	<ul style="list-style-type: none"> Presente com a oligoanovulação, mas o hiperandrogenismo está ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> baixo nível sérico de hormônio folículo-estimulante e estradiol.
Insuficiência ovariana prematura	<ul style="list-style-type: none"> Presente com a anovulação, mas o hiperandrogenismo está ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> alto nível sérico de hormônio folículo-estimulante e baixo nível sérico de estradiol.
Deficiência aparente de cortisona redutase	<ul style="list-style-type: none"> Diminuição funcional na 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 1, levando à diminuição da conversão de cortisona inativa para cortisol. Em consequência do maior clearance periférico de cortisol, há menos supressão por feedback do hormônio adrenocorticotrófico, o que gera um excesso de androgênio adrenal. Pode ser clinicamente indistinguível da SOPC.[60] 	<ul style="list-style-type: none"> A proporção de tetra-hidro cortisóis para tetra-hidro cortisona é muito baixa (0.04 a 0.08, normalmente 0.5 a 2.0). Ambas as adrenais estão frequentemente aumentadas. O cortisol livre urinário pode parecer elevado.[60]

Crítérios de diagnóstico

Crítérios de 1990 do National Institutes of Health[1]

Todos os seguintes itens devem estar presentes:

- Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia
- Oligo ou anovulação
- Exclusão de outros distúrbios.

Crítérios de Rotterdam de 2003[2]

Duas das seguintes 3 devem estar presentes e outros distúrbios devem ser excluídos:

- Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia
- Oligo ou anovulação
- Ovários policísticos na ultrassonografia.

[Fig-3]

Critérios da Androgen Excess Society de 2006[3]

Todos os seguintes itens devem estar presentes:

- Hiperandrogenismo (hirsutismo) e/ou hiperandrogenemia
- Disfunção ovariana: oligo-anovulação e/ou morfologia ovariana policística
- Exclusão de outros distúrbios.

Abordagem passo a passo do tratamento

Dependendo das necessidades ou objetivos da paciente, a terapia é normalmente focada na melhora da fertilidade ou tratamento dos sintomas de hiperandrogenismo (por exemplo, hirsutismo). Devem ser adotadas também medidas em longo prazo para restaurar as menstruações regulares e prevenir a hiperplasia endometrial.

Com infertilidade, quando a fertilidade é desejada

A medida de primeira linha e mais segura para restaurar a ovulação é a perda de peso (em pacientes com sobrepeso ou obesas). A perda de peso isoladamente (mesmo que de apenas 5% a 7%) pode restaurar a ovulação em até 80% das pacientes com sobrepeso ou obesas (possivelmente por reduzir a hiperinsulinemia e, conseqüentemente, o hiperandrogenismo).^{[61] [62] [63] [64] [65]} A perda de peso é também benéfica na perspectiva cardiovascular. Estudos não mostraram um benefício distinto de dietas com restrição de calorias que limita carboidratos em vez de gorduras ou de dietas de alta proteína em vez de baixa proteína.^{[66] [67] [68]}

Se a perda de peso não tiver êxito, pode-se adicionar a metformina.^[69] A metformina pode restaurar a ovulação/menstruação até o ponto em que seja possível a concepção. Entretanto, podem ser necessários de 6 a 9 meses para se obter o efeito completo. Alguns dados sugerem que a metformina pode ser menos eficaz em mulheres com obesidade de classe III (índice de massa corporal ≥ 40).^{[70] [71]} Características de paciente que podem prever a resposta à metformina não foram bem identificadas. Alguns especialistas acreditam que todas as mulheres com síndrome do ovário policístico (SOPC) podem se beneficiar, enquanto outros somente prescreveriam a metformina para mulheres que estivessem com sobrepeso/obesidade ou que parecessem ter resistência insulínica. A metformina parece aumentar a ovulação e as taxas de gestação, mas há apenas evidências de baixa qualidade de que ela seja benéfica, em comparação com o placebo, com relação ao índice de natalidade.^[72] Metanálises sugerem que a continuação da metformina por toda a gestação pode diminuir as taxas de perda gestacional precoce e nascimento prematuro, sem efeito sobre o diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou anormalidades fetais.^{[73] [74] [75]}

Se essas medidas não resultarem em gestação, o clomifeno deve ser fornecido. É de primeira linha, se o peso estiver normal. Como estão se acumulando evidências de que o clomifeno pode ser mais eficaz que a metformina como tratamento para fertilidade, é razoável que mulheres obesas iniciem o tratamento com clomifeno ou troquem para o clomifeno (ao invés da metformina) se a perda de peso não restaurar a ovulação. Alguns estudos, mas não todos, sugerem que a associação de metformina ao clomifeno pode ser eficaz se o clomifeno isoladamente não for bem-sucedido. A dexametasona pode ser associada ao clomifeno se o excesso de androgênio adrenal estiver presente.

Se essas medidas falharem, os tratamentos injetáveis, como a gonadotrofina, devem ser fornecidos. As gonadotrofinas são geralmente fornecidas como terapia única; entretanto, a associação de metformina pode reduzir o risco da síndrome de hiperestimulação ovariana.^[76] Evidências preliminares sugerem que tomar metformina durante a indução da ovulação com gonadotrofina, seguida por relação sexual programada ou inseminação intrauterina, poderia aumentar as taxas de gravidez e de nativos.^{[77] [78]}

Em casos mais difíceis, a fertilização in vitro ou a perfuração ovariana laparoscópica é realizada. Em mulheres com SOPC resistentes ao clomifeno, a perfuração ovariana laparoscópica resultou em ovulação em 79%, gestação em 67% das que ovularam e uma taxa de 23% que desenvolveram aderências.^[79] Uma metanálise revelou que, apesar de não impactar a gestação ou o índice de

natalidade, a administração de metformina durante a fertilização in vitro e os ciclos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides podem reduzir o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana e aborto espontâneo, além de melhorar as taxas de implantação.[80] [81] O efeito da metformina na redução do risco de hiperestimulação dos ovários durante a fertilização in vitro ou ciclos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides com metformina foi confirmado em outra metanálise; no entanto, essa metanálise não constatou nenhuma redução da incidência de abortos espontâneos com o uso da metformina.[82]

Não desejam a fertilidade atualmente: com características hiperandrogênicas isoladas

A perda de peso deve ser incentivada, mas é menos eficaz em sintomas androgênicos que na terapia da infertilidade ou oligomenorreia.

Em qualquer etapa da terapia para hirsutismo, a remoção mecânica ou local de pelos é um auxiliar útil para remover pelos que não respondem à terapia medicamentosa. Por exemplo, o creme de eflornitina tópico melhora o hirsutismo em muitas pacientes.

Na maioria das mulheres com sintomas hiperandrogênicos, a pílula contraceptiva oral (PCO: estrogênio cíclico + uma progestina) é uma escolha adequada para tratamento inicial. As PCOs são mais eficazes para a acne que para o hirsutismo.

As diretrizes de prática clínica sobre SOPC da The Endocrine Society não recomendam nenhuma pílula contraceptiva oral específica em vez de outra.[42] [83] A terapia com PCO inibe modestamente a secreção de gonadotrofina e, conseqüentemente, a produção de androgênio ovariano sensível à gonadotrofina, bem como aumenta a produção de globulina ligadora de hormônios sexuais, que diminui ainda mais a testosterona livre. Se a testosterona livre e a SHBG não forem normalizadas após 3 meses, deve ser considerada a possibilidade de neoplasia secretora de androgênio.

O levonorgestrel é a progestina mais androgênica, e PCOS que contêm uma progestina com atividade androgênica (por exemplo, levonorgestrel, noretisterona) são muitas vezes evitadas na prática devido à preocupação de que sejam menos eficazes para sintomas como hirsutismo. Isto não foi observado em metanálises.[84] No entanto, o levonorgestrel pode ter efeito adverso sobre biomarcadores metabólicos e, portanto, tende a ser evitado em mulheres com SOPC.[83] Progestinas mais modernas e menos androgênicas incluem o desogestrel ou o norgestimato. A drospirenona é um análogo da espironolactona com propriedades antiandrogênicas e antimineralocorticoides. No entanto, as pílulas com essas progestinas mais modernas e com menos androgênio podem aumentar o risco de tromboembolismo venoso em comparação com as pílulas mais antigas.[85] [86] [87] As PCOs não devem ser usadas antes do fechamento epifisário. Deve-se tomar cuidado se houver fatores de risco cardiovasculares.[88] Considerando o possível risco de tromboembolismo venoso com as novas pílulas, alguns médicos ainda preferem usar as pílulas com levonorgestrel ou noretisterona. Pílulas contraceptivas devem ser evitadas ou usadas com cuidado em mulheres com fatores de risco (por exemplo, tabagismo [especialmente se tiverem ≥35 anos de idade], história de tromboembolismo ou enxaqueca). Outras razões para se ter cuidado incluem hipertensão mal controlada, diabetes de longa duração (>20 anos) e diabetes com complicações vasculares.[42]

A Endocrine Society desaconselha a monoterapia antiandrogênica como terapia inicial para o hirsutismo devido ao potencial teratogênico (a menos que as mulheres estejam realizando contracepção adequada).[83] Para mulheres que não sejam sexualmente ativas, tenham sido submetidas a esterilização permanente ou estejam realizando contracepção reversível de ação prolongada, a terapia

inicial com PCO ou a monoterapia antiandrogênica são opções.[83] Se a monoterapia tiver que ser usada, a decisão é adaptada às necessidades da paciente, com um foco em especial nos efeitos adversos.

Mulheres com hirsutismo grave ou contraindicações à contracepção hormonal podem precisar ser consideradas para tratamento com antiandrogênicos.[42] Antiandrogênicos são bloqueadores do receptor de androgênio (por exemplo, espironolactona, ciproterona, flutamida) ou inibidores da 5-alfa-redutase (por exemplo, finasterida). Antiandrogênicos (especialmente a finasterida) devem ser evitados na gestação em virtude do potencial de genitália ambígua em fetos do sexo masculino. A flutamida não é recomendada devido à possível hepatotoxicidade. Os antiandrogênicos devem ser usados por, no mínimo, 6 meses antes da avaliação da eficácia. O efeito máximo sobre o hirsutismo pode levar de 9 a 12 meses (se comparado ao efeito sobre a acne, que geralmente é resolvida em 2 meses). A acne é mais responsiva à terapia, enquanto a alopecia é menos responsiva. As medidas contraceptivas são aconselháveis por causa da teratogenicidade teórica.

Em muitos casos, uma combinação de antiandrogênio e contraceptivo oral pode ser necessária, sobretudo em caso de hirsutismo ou acne grave. A combinação tem o benefício adicional de prevenir a gestação, além de aumentar a eficácia por atacar 2 processos diferentes: produção de androgênio e ação do androgênio. A The Endocrine Society recomenda monoterapia de primeira linha para o hirsutismo e, se os sintomas persistirem após 6 meses, adicionar um antiandrogênio.[83] Para todas as terapias farmacológicas para hirsutismo, a sociedade sugere uma experiência de, pelo menos, 6 meses antes de fazer alterações na dose, trocar por outro medicamento ou adicionar medicamento.

A Endocrine Society desaconselha o uso de medicamentos que reduzem a insulina para a indicação exclusiva de tratamento do hirsutismo,[83] e uma revisão sistemática de 9 estudos concluiu que a metformina tinha a mesma eficácia que o placebo na redução dos escores do hirsutismo.[89] Adicionar a metformina pode melhorar os resultados da monoterapia ou da terapia dupla. A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e androstenediona e ao aumento dos níveis SHBG,[90] [91] com evidências limitadas de melhora do hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico do tratamento de hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às PCOs, aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas aos androgênicos. Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais. Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).[92]

Em casos muito graves ou refratários de hiperandrogenismo ovariano, os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada (por exemplo, a leuprorrelina) associada ao estrogênio proporcionam profunda supressão das gonadotrofinas e suprimem a síntese de esteroides ovarianos. Os agonistas do GnRH são melhores quando combinados ao estrogênio (PCOs) para aumentar a SHBG e proteger os ossos da hipoestrogenemia resultante (as pacientes em tratamento com GnRH sem reposição de estrogênio podem perder de 4% a 8% de osso trabecular após 6 meses) e evitar sintomas vasomotores graves. Com a reposição de estrogênio, deve-se também administrar uma progestina para proteger o endométrio.

Não desejam a fertilidade atualmente: oligomenorreia isolada

Mulheres anovulatórias com SOPC apresentam estrogenização crônica sem exposição à progesterona, levando ao risco de sangramento uterino disfuncional, hiperplasia endometrial e câncer.

Portanto, tratamentos que induzem a ovulação (por exemplo, perda de peso ou metformina) ou oferecem exposição à progesterona (PCOs ou progestina cíclica) devem ser fornecidos a essas mulheres.

A perda de peso é o tratamento de escolha para mulheres com sobrepeso ou obesidade. As PCOs ou a metformina são usadas se a perda de peso for ineficaz ou se o peso for normal. A progestina cíclica é usada em casos refratários.

Não desejam a fertilidade atualmente: com características hiperandrogênicas associadas à oligomenorreia

Essas pacientes são tratadas com uma abordagem combinada:

- A perda de peso é o tratamento de escolha (em caso de sobrepeso) associado a PCOs.
- Pílulas contraceptivas orais associadas a um antiandrogênio são usadas, em caso de ineficácia do tratamento acima
- Um análogo de GnRH de ação prolongada associado ao estrogênio é usado em casos refratários
- A metformina pode ser usada como adjuvante para a perda de peso associada a contraceptivos orais ou para contraceptivos orais associados a um antiandrogênio
- Em qualquer etapa de tratamento, a remoção tópica ou mecânica de pelo pode ser associada.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
com infertilidade e fertilidade desejada		
1a	perda de peso	
adjunto	metformina	
1a	clomifeno	
adjunto	metformina	
adjunto	dexametasona	
2a	gonadotrofinas	
adjunto	metformina	
3a	fertilização in vitro	
adjunto	metformina	
3a	perfuração ovariana laparoscópica	

Em curso

(resumo)

não desejam a fertilidade atualmente

■ com características hiperandrogênicas isoladas

1a pílula contraceptiva oral

adjunto metformina

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

2a antiandrogênio

adjunto metformina

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

2a antiandrogênio associado ao uso da pílula contraceptiva oral

adjunto metformina

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

3a análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada associado ao uso da pílula contraceptiva oral

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

■ com oligoamenorreia somente

1a perda de peso

2a pílula contraceptiva oral

2a metformina

3a progestina cíclica

■ com características hiperandrogênicas associadas à oligoamenorreia

1a perda de peso

mais pílula contraceptiva oral

adjunto metformina

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

2a antiandrogênio associado ao uso da pílula contraceptiva oral

adjunto metformina

Em curso		(resumo)
	adjunto	remoção de pelo mecânica ou terapia tópica
	3a	análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada associado ao uso da pílula contraceptiva oral
	adjunto	remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

com infertilidade e fertilidade desejada

1a perda de peso

» A medida de primeira linha e mais segura para restaurar a ovulação é a perda de peso (em pacientes com sobrepeso ou obesas). A perda de peso isoladamente (mesmo que de apenas 5% a 7%) pode restaurar a ovulação em até 80% das pacientes com sobrepeso ou obesas (possivelmente por reduzir a hiperinsulinemia e, consequentemente, o hiperandrogenismo).[61] [62] [63] [64] [65] A perda de peso é também benéfica na perspectiva cardiovascular. Estudos não mostraram um benefício distinto de dietas com restrição de calorias que limita carboidratos em vez de gorduras ou de dietas de alta proteína em vez de baixa proteína.[66] [67] [68]

» Se as modificações do estilo de vida não forem bem-sucedidas em relação à perda de peso, ou se a perda de peso não restaurar a ovulação, a metformina deve ser associada para facilitar a redução do peso.

» A perda de peso não é recomendada como tratamento de fertilidade de primeira linha para mulheres com peso normal e SOPC. Nessas mulheres, o clomifeno deve ser o tratamento de primeira linha.

» Como estão se acumulando evidências de que o clomifeno pode ser mais eficaz que a metformina como tratamento para fertilidade, é razoável que mulheres obesas iniciem o tratamento com clomifeno ou troquem para o clomifeno (ao invés da metformina) se a perda de peso não restaurar a ovulação.

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

Agudo

» Se a perda de peso não tiver êxito, pode-se adicionar a metformina.[69] A metformina pode restaurar a ovulação/menstruação até o ponto em que seja possível a concepção. Entretanto, podem ser necessários de 6 a 9 meses para se obter o efeito completo. Alguns dados sugerem que a metformina pode ser menos eficaz em mulheres com obesidade de classe III (índice de massa corporal ≥ 40).[70] [71]

» A metformina parece aumentar a ovulação e as taxas de gestação, mas há apenas evidências de baixa qualidade de que ela seja benéfica, em comparação com o placebo, com relação às taxas de nascidos vivos.[72]

» Metanálises sugerem que a continuação da metformina por toda a gestação pode diminuir as taxas de perda gestacional precoce e nascimento prematuro, sem efeito sobre o diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou anormalidades fetais.[73] [74] [75]

» Os ensaios clínicos randomizados produziram dados conflitantes. Um ensaio sugeriu que a metformina foi superior ao clomifeno como agente de primeira linha em relação às taxas de gestação, embora um ensaio clínico maior tenha evidenciado que o clomifeno tem uma proporção de nascidos vivos superior ao da metformina.[93] [94]

» Uma metanálise não constatou nenhuma diferença entre a metformina e o clomifeno como monoterapia para a fertilidade.[95] Outra metanálise evidenciou que a monoterapia com clomifeno em mulheres obesas é preferível à metformina para a indução da ovulação.[72]

» Diferentemente do que acontece com o clomifeno, não há aumento do risco de gestação múltipla com a metformina.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais. A metformina não apresenta efeitos adversos sobre os rins e o fígado em mulheres com SOPC.[96]

1a clomifeno

Opções primárias

» **clomifeno**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias consecutivos inicialmente,

Agudo

aumentar em incrementos de 50 mg/dia nos ciclos subsequentes até que haja a ovulação, máximo de 150 mg/dia

- » Primeira linha em mulheres com peso normal e SOPC. Também pode ser usado como tratamento de primeira linha em mulheres obesas ou com sobrepeso.
- » O clomifeno é um antiestrogênio não esteroide que inibe o feedback negativo de estrogênio no hipotálamo/hipófise, que, por sua vez, ocasiona um aumento na secreção do hormônio folículo-estimulante que pode permitir a maturação folicular e a ovulação.
- » Um tratamento de fertilidade comumente usado e eficaz para conseguir a gestação.[97] Até 25% das pacientes terão resistência ao clomifeno em virtude da não resposta ovariana. Há um risco de 5% a 10% de gestação múltipla. Em um ensaio clínico comparando o clomifeno, a metformina (e o clomifeno associado à metformina), nascimentos múltiplos ocorreram em 6% do grupo de clomifeno e 0% do grupo de metformina (e em 3.1% no grupo de clomifeno associado à metformina).[94]
- » Uma metanálise constatou que em comparação com a administração de clomifeno na fase folicular inicial, a administração durante a fase lútea final resultou em um maior número total de folículos, ainda que as taxas de ovulação e gestação fossem parecidas.[98]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

- » Se os 3 ciclos de tratamento com clomifeno falharem, é razoável associá-lo à metformina. A metformina pode fazer com que uma paciente resistente ao clomifeno se torne sensível a ela.
- » Uma revisão Cochrane concluiu que a metformina associada ao clomifeno aumenta a taxa de gravidez em comparação com o clomifeno isolado, mas os dados referentes ao índice de natalidade são inconclusivos.[72] Entretanto, em 2 ensaios

Agudo

clínicos randomizados, o clomifeno mostrou-se similar ao clomifeno associado à metformina na taxa de gestação ou de natalidade.[94] [99] Em um desses ensaios, a metformina não afetou a dose de clomifeno necessária para obter a ovulação.[100] Em outro ensaio, uma análise de subgrupo demonstrou que a metformina é eficaz em gestações de mulheres mais velhas (>28 anos de idade) ou naquelas que apresentam obesidade central aumentada.[101]

» Embora associar a metformina ao clomifeno pareça melhorar as taxas de ovulação, o impacto no índice de natalidade tem sido questionado. Outra metanálise evidenciou que a metformina associada ao clomifeno aumenta a gestação e o índice de natalidade, em comparação com o clomifeno isolado, nas mulheres resistentes ao clomifeno.[102] [103]

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

adjunto

dexametasona

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: 0.25 a 0.5 mg por via oral uma vez ao dia por 3-6 meses

» Quando o clomifeno deixa de provocar a gestação, pode-se considerar associá-lo à dexametasona se a paciente tiver evidência de excesso de androgênio de origem adrenal.

» A supressão da produção de androgênio adrenal com glicocorticoides pode melhorar a função ovulatória.

» Associar a dexametasona ao clomifeno melhora as taxas de gestação quando comparado ao clomifeno isolado.[97]

2a

gonadotrofinas

Opções primárias

» **alfafolitropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Agudo

» **betafolitropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **menotropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As gonadotrofinas (gonadotrofinas da menopausa humana, hMG: hormônio luteinizante + hormônio folículo-estimulante [FSH]) atuam diretamente no ovário, estimulando o recrutamento e a maturação folicular.

» Alto risco de gestações múltiplas (20% a 30% de gêmeos, 1% a 2% de trigêmeos) e síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), especialmente se muitos folículos alcançarem o tamanho intermediário ou se o estradiol sérico estiver muito alto. Leve SHEO (distensão abdominal, náuseas, vômitos e diarreia) é comum. A SHEO grave pode provocar aumento ovariano extremo cístico (dor, cistos hemorrágicos, torção), hipermeabilidade vascular (ascite, hidrotórax, hipoproteinemia, distúrbio eletrolítico, hemoconcentração, oligúria, edema pulmonar) e, em casos mais graves, trombose (às vezes em locais incomuns, como a veia jugular interna e a subclávia) ou tromboembolismo.

» O acompanhamento atento e a dosagem cuidadosa são necessários para evitar a SHEO.

» Na SOPC, doses mais baixas de hMG são usadas por causa do aumento do risco de SHEO comparado a pacientes sem SOPC. FSH isolado e hMG apresentam taxas similares de SHEO, gravidez e nascimentos.^{1[C]Evidence} A morfologia ovariana policística é um fator de risco para SHEO. Portanto, a avaliação ultrassonográfica dos ovários pode ajudar na seleção da dose inicial de gonadotrofinas.

» As abordagens ascendentes e descendentes com FSH foram comparadas em mulheres com SOPC resistentes ao clomifeno. As taxas de gestação não diferem, mas a abordagem ascendente apresenta taxas mais altas de ovulação e taxas mais baixas de SHEO.^[105] Outro estudo evidenciou que um protocolo ascendente e descendente sequencial tem taxas mais altas de gestação e mais baixas de aborto espontâneo que protocolos ascendentes ou descendentes.^[106]

Agudo

» As gonadotrofinas geralmente são administradas como terapia única. Evidências preliminares sugerem que tomar metformina durante a indução da ovulação com gonadotrofina, seguida por relação sexual programada ou inseminação intrauterina, poderia aumentar as taxas de gravidez e de nativos.[77] [78]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» As gonadotrofinas geralmente são administradas como terapia única. Evidências preliminares sugerem que tomar metformina durante a indução da ovulação com gonadotrofina, seguida por relação sexual programada ou inseminação intrauterina, poderia aumentar as taxas de gravidez e de nativos.[77] [78]

3a fertilização in vitro

» Em protocolos típicos, as gonadotrofinas são fornecidas para promoção do crescimento folicular de modo que vários óocitos maduros possam ser aspirados. Apesar de cancelamento de ciclo mais frequente (falha em recuperar óocitos) que nos controles, as mulheres com SOPC apresentam mais óocitos obtidos por recuperação e taxas de gestação similares (30% a 35%).[107]

» Há um risco significativo de síndrome de hiperestimulação ovariana que pode ser evitado com o monitoramento atento, uso de baixas doses de gonadotrofinas e cancelamento precoce do ciclo.1[C]Evidence

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

Agudo

» Embora não tenha efeito sobre as proporções de nascidos vivos, fornecer metformina durante a reprodução assistida pode aumentar os índices clínicos de gravidez e reduzir a síndrome da hiperestimulação ovariana.[108] Uma metanálise revelou que, apesar de não impactar a gestação ou as taxas de nascidos vivos, a administração de metformina durante a fertilização in vitro e os ciclos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides podem reduzir o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, além de melhorar as taxas de implantação.[80] [81] [82]

3a perfuração ovariana laparoscópica

» A perfuração ovariana laparoscópica (o uso de eletrocautério ou laser para reduzir a quantidade de tecido ovariano funcional, visando diminuir a produção de androgênio, também reduz a produção da inibina, permitindo que o hormônio folículo-estimulante aumente e estimule a aromatase ovariana) pode restaurar a ovulação e resultar em taxas de gestação de 25% a 65%.

» Nenhum risco de hiperestimulação ou nascimentos múltiplos, mas há risco de formação de aderência no pós-operatório (muito menor que as técnicas prévias de ressecção em cunha ovariana) e atrofia ovariana.[109] Em mulheres com SOPC resistentes ao clomifeno, a perfuração ovariana laparoscópica resultou em ovulação em 79%, gestação em 67% das que ovularam e uma taxa de 23% que desenvolveram aderências.[79] Em mulheres com SOPC resistentes ao clomifeno, a perfuração ovariana laparoscópica e a combinação de metformina e clomifeno produziram taxas similares de ovulação e gestação.[110]

» A perfuração ovariana laparoscópica resulta em proporções de nascidos vivos similares aos das gonadotrofinas, dos inibidores de aromatase ou do clomifeno, mas sem o risco de gestações múltiplas.[111]

» Não há evidência conclusiva de que a perfuração ovariana laparoscópica leve à reserva ovariana diminuída ou à insuficiência ovariana prematura.[112]

» As perfurações ovarianas unilateral e bilateral podem ter eficácia similar nas taxas de gestação.[113]

» Mulheres magras (índice de massa corporal [IMC]<25 kg/m²) podem ter respostas ovulatórias

Agudo

e gestacionais à ablação ovariana melhores que as obesas.[114]

» A perfuração ovariana pode ser mais eficaz nas pacientes resistentes ao clomifeno, com um IMC <30 kg/m², e hormônio luteinizante acima de 10 UI/L.[115]

Em curso

não desejam a fertilidade atualmente

■ com características hiperandrogênicas isoladas

1a

pílula contraceptiva oral

Opções primárias

» **drospirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A perda de peso deve ser incentivada, mas é menos eficaz em sintomas androgênicos que na terapia da infertilidade ou oligoamenorreia.

» As diretrizes de prática clínica sobre SOPC e hirsutismo da Endocrine Society não recomendam nenhuma pílula contraceptiva oral específica (PCO: estrogênio cíclico + uma progestina) em vez de outra.[42] [83] As PCOs são mais eficazes para a acne que para o hirsutismo.

» A terapia com PCO inibe modestamente a secreção de gonadotrofina e, consequentemente, a produção de androgênio ovariano sensível à gonadotrofina, bem como aumenta a produção de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que diminui ainda mais a testosterona livre. Se a testosterona livre e a SHBG não forem normalizadas após 3 meses, deve ser considerada a possibilidade de neoplasia secretora de androgênio.

» O levonorgestrel é a progestina mais androgênica, e PCOS que contém uma progestina com atividade androgênica (por

Em curso

exemplo, levonorgestrel, noretisterona) são muitas vezes evitadas na prática devido à preocupação de que sejam menos eficazes para sintomas como hirsutismo. Isto não foi observado em metanálises.[84] No entanto, o levonorgestrel pode ter efeito adverso sobre biomarcadores metabólicos e, portanto, tende a ser evitado em mulheres com SOPC.[83] Progestinas mais modernas e menos androgênicas incluem o desogestrel ou o norgestimato.

» A drospirenona é um análogo da espironolactona com propriedades antiandrogênicas e antimineralocorticoides. No entanto, as pílulas com essas progestinas mais modernas e com menos androgênio podem aumentar o risco de tromboembolismo venoso em comparação com as pílulas mais antigas,[85] [86] [87] embora um grande estudo prospectivo não tenha encontrado esse risco.[116] Considerando o possível risco de tromboembolismo venoso com as novas pílulas, alguns médicos ainda preferem usar as pílulas com levonorgestrel ou noretisterona.

» As PCOs não devem ser usadas antes do fechamento epifisário. Deve-se tomar cuidado se houver fatores de risco cardiovasculares.[88] Pílulas contraceptivas devem ser evitadas ou usadas com cuidado em mulheres com fatores de risco (por exemplo, tabagismo [especialmente se tiverem ≥35 anos de idade], história de tromboembolismo ou enxaqueca). Outras razões para se ter cuidado incluem hipertensão mal controlada, diabetes de longa duração (>20 anos) e diabetes com complicações vasculares.[42]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e ao aumento dos níveis

Em curso

da globulina ligadora de hormônios sexuais,[90] com evidências limitadas de melhora no hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico de tratamento do hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às pílulas contraceptivas orais (PCOs), aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas a antiandrogênicos.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).[92]

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica:** (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico:** (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelagem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas. Ele deve ser descontinuado

Em curso

se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgênica, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

2a antiandrogênio**Opções primárias**

» **espironolactona**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **finasterida**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

» A perda de peso deve ser incentivada, mas é menos eficaz em sintomas androgênicos que na terapia da infertilidade ou oligoamenorreia.

» A Endocrine Society desaconselha a monoterapia antiandrogênica como terapia inicial para o hirsutismo devido ao potencial teratogênico (a menos que as mulheres estejam realizando contracepção adequada).^[83] Para mulheres que não sejam sexualmente ativas, tenham sido submetidas a esterilização permanente ou estejam realizando contracepção reversível de ação prolongada, a terapia inicial com pílula contraceptiva oral ou monoterapia antiandrogênica são opções.^[83] Se a monoterapia tiver que ser usada, a decisão é adaptada às necessidades da paciente, com um foco em especial nos efeitos adversos.

» Mulheres com hirsutismo grave ou contraindicações à contracepção hormonal podem precisar ser consideradas para tratamento com antiandrogênios.^[42]

» Antiandrogênios são bloqueadores do receptor de androgênio (por exemplo, espironolactona, ciproterona, flutamida) ou inibidores da 5-alfa-redutase (por exemplo, finasterida).

» Antiandrogênios (especialmente a finasterida) devem ser evitados na gestação em virtude do potencial de genitália ambígua em fetos do sexo masculino. A flutamida não é recomendada devido à possível hepatotoxicidade. Os antiandrogênios devem ser usados por, no mínimo, 6 meses antes da avaliação da eficácia. O efeito máximo sobre o hirsutismo pode levar

Em curso

de 9 a 12 meses (se comparado ao efeito sobre a acne, que geralmente é resolvida em 2 meses). A acne é mais responsiva à terapia, enquanto a alopecia é menos responsiva.

» As medidas contraceptivas são aconselháveis por causa da teratogenicidade teórica.

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e ao aumento dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais,^[90] com evidências limitadas de melhora no hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico de tratamento do hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às pílulas contraceptivas orais (PCOs), aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas a antiandrogênicos.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).^[92]

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica**: (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

Em curso

-e/ou-

» minoxidil tópico: (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» remoção mecânica de pelos

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

2a

antiandrogênio associado ao uso da pílula contraceptiva oral**Opções primárias**

» espironolactona: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» drospirenona/etinilestradiol: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» desogestrel/etinilestradiol: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» etinilestradiol/norgestimato: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» finasterida: 5 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

--E--

» **drospirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» Em muitos casos, uma combinação de antiandrogênio e contraceptivo oral pode ser necessária, sobretudo em caso de hirsutismo ou acne grave. A combinação tem o benefício adicional de prevenir a gestação, além de aumentar a eficácia por atacar 2 processos diferentes: produção de androgênio e ação do androgênio.

» A The Endocrine Society recomenda monoterapia de primeira linha para o hirsutismo e, se os sintomas persistirem após 6 meses, adicionar um antiandrogênio.[83] Para todas as terapias farmacológicas para hirsutismo, a sociedade sugere uma experiência de, pelo menos, 6 meses antes de fazer alterações na dose, trocar por outro medicamento ou adicionar medicamento.

» Antiandrogênios são bloqueadores do receptor de androgênio (por exemplo, espironolactona, ciproterona, flutamida) ou inibidores da 5-alfa-redutase (por exemplo, finasterida). A Endocrine Society desaconselha o uso da flutamida por causa da possível hepatotoxicidade.[83]

» Com antiandrogênios, as medidas contraceptivas são aconselháveis por causa da teratogenicidade teórica. Antiandrogênios (especialmente a finasterida) devem ser evitados na gestação em virtude do potencial de genitália ambígua em fetos do sexo masculino.

adjunto **metformina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes

Em curso

ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e ao aumento dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais,^[90] com evidências limitadas de melhora no hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico de tratamento do hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às pílulas contraceptivas orais (PCOs), aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas a antiandrogênicos.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).^[92]

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica:** (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico:** (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso)

Em curso

mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥ 6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

3a análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada associado ao uso da pílula contraceptiva oral

Opções primárias

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via intramuscular uma vez ao mês; 11.25 mg por via intramuscular a cada 3 meses

--E--

» **drosipirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A perda de peso deve ser incentivada, mas é menos eficaz em sintomas androgênicos que na terapia da infertilidade ou oligomenorreia.

» Os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada (por exemplo, leuprorrelina) produzem uma profunda supressão das gonadotrofinas e suprimem a síntese de esteroides ovarianos.

» Devem ser usados somente em hiperandrogenismo ovariano grave ou refratário. Os agonistas do GnRH são melhores quando combinados com o estrogênio (pílulas contraceptivas orais) para aumentar a globulina ligadora de hormônios sexuais e proteger os ossos da hipoestrogenemia resultante (as

Em curso

pacientes em tratamento com GnRH sem reposição de estrogênio podem perder de 4% a 8% de osso trabecular após 6 meses) e evitar sintomas vasomotores graves.

» Com a reposição de estrogênio, deve-se também administrar uma progestina para proteger o endométrio.

adjunto **remoção de pelo mecânica ou terapia tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica**: (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico**: (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

perda de peso

» A perda de peso isoladamente (mesmo que de apenas 5% a 7%) pode restaurar a

■ **com oligomenorreia somente**

1a

Em curso

2a

ovulação em até 80% das pacientes com sobrepeso ou obesas (possivelmente por reduzir a hiperinsulinemia e, consequentemente, o hiperandrogenismo).[61] [62] [63] [64] [65]

pílula contraceptiva oral**Opções primárias**

» **drospirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **etinilestradiol/etinodiol**: 50 microgramas/1 mg por via oral uma vez ao dia

» A supressão do progestina resulta em menstruações e acaba com o risco de hiperplasia endometrial.

» Dentre as pílulas contraceptivas orais (PCOs), a de etinilestradiol/etinodiol é considerada menos androgênica e pode ser útil se for necessária uma dose maior de estrogênio. Essa pílula de alta dose de estrogênio (etinilestradiol/etinodiol) pode ser capaz de induzir menstruações em mulheres com amenorreia persistente. A amenorreia persistente pode indicar atrofia endometrial, resultando em hiperandrogenismo (endométrio fino na ultrassonografia). A razão de risco/benefício precisa ser considerada com cuidado ao usar pílulas de dose alta.

» Evite-as ou use-as com cuidado em mulheres com fatores de risco (por exemplo, tabagismo [especialmente com ≥35 anos de idade], história de tromboembolismo ou enxaqueca). Outras razões para se ter cuidado incluem hipertensão mal controlada, diabetes de longa duração (>20 anos) e diabetes com complicações vasculares.[42] No entanto, as pílulas com essas progestinas mais modernas e com menos androgênio podem aumentar o risco de tromboembolismo venoso em comparação com as pílulas mais antigas,[85] [86] [87] embora

Em curso

um grande estudo prospectivo não tenha encontrado esse risco.[116] Considerando o possível risco de tromboembolismo venoso com as novas pílulas, alguns médicos ainda preferem usar as pílulas com levonorgestrel ou noretisterona. A diretriz de prática clínica sobre SOPC da The Endocrine Society não recomenda uma pílula contraceptiva oral específica em vez de outra.[42]

2a metformina**Opções primárias**

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» Pode ser usada para melhorar a irregularidade menstrual.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).[92]

3a progestina cíclica**Opções primárias**

» **progesterona micronizada**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias a cada mês

OU

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias a cada mês

Opções secundárias

» **noretisterona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias a cada mês

» A progestina cíclica é usada em casos refratários.

■ **com características hiperandrogênicas**

1a perda de peso

Em curso

associadas à
oligoamenorreia

mais

» A perda de peso isoladamente (mesmo que de apenas 5% a 7%) pode restaurar a ovulação em até 80% das pacientes com sobrepeso ou obesas (possivelmente por reduzir a hiperinsulinemia e, conseqüentemente, o hiperandrogenismo).[61] [62] [63] [64] [65]

pílula contraceptiva oral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **drospirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

OU

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A terapia com pílulas contraceptivas orais (PCO: estrogênio cíclico + uma progestina) inibe modestamente a secreção da gonadotrofina e, conseqüentemente, a produção de androgênio ovariano sensível à gonadotrofina, bem como aumenta a produção hepática de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que diminui ainda mais a testosterona livre. Se a testosterona livre e a SHBG não forem normalizadas após 3 meses, deve ser considerada a possibilidade de neoplasia secretora de androgênio.

» As PCOs com progestinas com atividade androgênica (por exemplo, levonorgestrel, noretisterona) devem ser evitadas. As progestinas mais modernas e menos androgênicas incluem o desogestrel e o norgestimato. A drospirenona é um análogo da espironolactona com propriedades antiandrogênicas e antimineralocorticoides. No entanto, as pílulas com essas progestinas mais modernas e com menos androgênio podem aumentar o risco de tromboembolismo venoso em comparação com as pílulas mais antigas,[85] [86] [87] embora um grande estudo prospectivo não tenha encontrado esse risco.[116] Considerando o possível risco de tromboembolismo venoso com as novas pílulas, alguns médicos ainda preferem usar as pílulas

Em curso

com levonorgestrel ou noretisterona. A diretriz de prática clínica sobre SOPC da The Endocrine Society não recomenda uma pílula contraceptiva oral específica em vez de outra.[42]

» As PCOs não devem ser usadas antes do fechamento epifisário. Deve-se tomar cuidado se houver fatores de risco cardiovasculares.[88] As PCOs devem ser usadas com cuidado em mulheres com fatores de risco (por exemplo, tabagismo [especialmente em pessoas com ≥ 35 anos de idade], história de tromboembolismo ou enxaqueca). Outras razões para se ter cuidado incluem hipertensão mal controlada, diabetes de longa duração (>20 anos) e diabetes com complicações vasculares.[42]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e ao aumento dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais,[90] com evidências limitadas de melhora no hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico de tratamento do hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às pílulas contraceptivas orais (PCOs), aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas a antiandrogênicos.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).[92]

Em curso

adjunto remoção de pelo mecânica ou terapia tópica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica**: (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico**: (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas, e o pelo facial retornará se a eflornitina for descontinuada. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

2a antiandrogênio associado ao uso da pílula contraceptiva oral**Opções primárias**

» **espironolactona**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **drosipirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

Em curso

- » **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia
- ou-**
- » **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

- » **flutamida**: 62.5 a 250 mg por via oral uma vez ao dia
- ou-**
- » **finasterida**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

- » **drospirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia
- ou-**
- » **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia
- ou-**
- » **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A perda de peso deve ser incentivada em pacientes com sobrepeso.

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos. As pílulas contraceptivas orais são mais eficazes para a acne que para o hirsutismo. Uma combinação com antiandrogênio é geralmente necessária para hirsutismo ou acne grave. A combinação tem o benefício adicional de prevenir a gestação, além de aumentar a eficácia por atacar 2 processos diferentes: produção de androgênio e ação do androgênio.

» Antiandrogênios são bloqueadores do receptor de androgênio (por exemplo, espironolactona, ciproterona, flutamida) ou inibidores da 5-alfa-redutase (por exemplo, finasterida).

» Com antiandrogênios, as medidas contraceptivas são aconselháveis por causa da teratogenicidade teórica. A finasterida é especialmente perigosa para o feto do sexo masculino. As possivelmente gestantes são advertidas para não tocar nas pílulas.

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, ou 850-1000 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» A escolha de agentes a serem usados é individualizada, levando em consideração o quadro clínico e as preferências relacionadas aos efeitos adversos.

» A metformina está associada à redução dos níveis de testosterona e ao aumento dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais,^[90] com evidências limitadas de melhora no hirsutismo. Portanto, para o objetivo específico de tratamento do hiperandrogenismo, ela é mais apropriada como terapia complementar às pílulas contraceptivas orais (PCOs), aos antiandrogênicos ou às PCOs associadas a antiandrogênicos.

» Para evitar efeitos adversos gastrointestinais, a metformina deve ser administrada com alimentos e a dose, titulada lentamente ao longo de 4 a 6 semanas. A metformina de liberação prolongada tem uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais.

» Evidências limitadas sugerem que a metformina pode promover a perda de peso, especialmente em doses maiores (>1500 mg/dia) e com duração mais longa da terapia (>8 semanas).^[92]

adjunto **remoção de pelo mecânica ou terapia tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica**: (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico**: (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

Em curso

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥ 6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas, e o pelo facial retornará se a eflornitina for descontinuada. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

3a

análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada associado ao uso da pílula contraceptiva oral

Opções primárias

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via intramuscular uma vez ao mês; 11.25 mg por via intramuscular a cada 3 meses

--E--

» **drosipirenona/etinilestradiol**: 3 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **desogestrel/etinilestradiol**: 0.15 mg/30 microgramas por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **etinilestradiol/norgestimato**: 35 microgramas/0.25 mg por via oral uma vez ao dia

» A perda de peso deve ser incentivada em pacientes com sobrepeso.

» Os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada (por exemplo, leuprorrelina) produzem uma profunda supressão das gonadotrofinas e suprimem a síntese de esteroides ovarianos.

» Devem ser usados somente em hiperandrogenismo ovariano grave ou refratário. Os agonistas do GnRH são melhores quando

Em curso

combinados com o estrogênio (pílulas contraceptivas orais) para aumentar a globulina ligadora de hormônios sexuais e proteger os ossos da hipoestrogenemia resultante (as pacientes em tratamento com GnRH sem reposição de estrogênio podem perder de 4% a 8% de osso trabecular após 6 meses) e evitar sintomas vasomotores graves.

» Com a reposição de estrogênio, deve-se também administrar uma progestina para proteger o endométrio.

adjunto **remoção de pelo mecânica ou terapia tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **eflornitina tópica:** (13.9%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

-e/ou-

» **minoxidil tópico:** (2%-5%) aplicar 1 mL no couro cabeludo duas vezes ao dia

-e/ou-

» **remoção mecânica de pelos**

» A terapia medicamentosa do hirsutismo é mais eficaz para impedir ou diminuir o crescimento adicional que para diminuir o crescimento de pelo. (Os pelos terminais geralmente não reverterem para pelugem.)

» A remoção mecânica adjuvante é recomendada (não piora o hirsutismo). A terapia endócrina leva a hastes de pelos mais finos (menos visíveis) e fase telógena (de repouso) mais longa (menos pelos a qualquer momento). Para destruir os folículos pilosos terminais, a eletrólise (ou laser, que funciona melhor com pele clara e pelo escuro) é útil após ≥6 meses da interrupção de novos pelos terminais por terapia hormonal.

» O creme de eflornitina diminui o crescimento de pelo facial em 20% a 40% das pacientes em até 8 semanas, e o pelo facial retornará se a eflornitina for descontinuada. Ele deve ser descontinuado se nenhum resultado for observado em 4 a 6 meses.

» Na alopecia androgenética, o tratamento com minoxidil pode ser eficaz, mas deve ser usado por vários meses.

Em curso

» Com eflornitina e minoxidil, o benefício termina se o agente for descontinuado.

Novidades

Inibidores de alfa-glicosidase

Pequenos estudos comprovaram que a acarbose pode reduzir os níveis de androgênio, melhorar o hirsutismo e diminuir a irregularidade menstrual em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOPC) bem como melhorar os marcadores de risco cardiovascular.[117] Seu uso é limitado pelos efeitos adversos gastrointestinais.

Inibidores da aromatase

Os inibidores da aromatase reduzem a conversão de androgênios para estrogênios. Essa redução na síntese do estrogênio reduz o feedback negativo do estrogênio no hipotálamo/hipófise, permitindo que o hormônio folículo-estimulante (FSH) aumente e estimule o crescimento folicular e a ovulação.[118] Metanálises iniciais de um pequeno número de ensaios clínicos evidenciaram que o inibidor da aromatase letrozol e o clomifeno resultaram em taxas similares de ovulação, natalidade e gestação múltipla.[119] [120] [121] [122] Metanálises posteriores evidenciaram que o letrozol é superior ao clomifeno e similar à perfuração ovariana laparoscópica para gestação e natalidade, mas a evidência foi dada como baixa ou de qualidade mista.[123] [124] As taxas de aborto e perda de gestação também parecem ser similares entre o letrozol e o clomifeno.[120] [121] [122] [124] Metanálises produziram resultados conflitantes sobre se a taxa de gravidez múltipla é mais baixa com o letrozol do que com o clomifeno,[124] sendo que uma revisão Cochrane de 2018 concluiu haver evidências de alta qualidade de nenhuma diferença nas taxas de gravidez múltipla.[123] Espera-se que os inibidores da aromatase sejam eficazes em mulheres resistentes ao clomifeno; entretanto, a metanálise sugere que não é o caso do letrozol.[122] Embora mais ensaios que comparem diretamente inibidores da aromatase com clomifeno sejam necessários, o ensaio Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (gestação na síndrome do ovário policístico II, PPCOS II - tamanho da amostra: 750) revelou que o letrozol foi superior ao clomifeno na proporção de nascidos vivos.[125] Um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) em mulheres com SOPC resistentes ao clomifeno evidenciou que letrozol e perfuração ovariana laparoscópica foram similarmente eficazes em relação à ovulação e gestação.[126] Outro ensaio clínico randomizado e controlado sobre a SOPC resistente ao clomifeno evidenciou que o letrozol e a combinação de metformina e clomifeno produziram taxas similares de ovulação e gestação.[127] As taxas de gestação com letrozol comparadas com as do clomifeno podem ser superiores em mulheres com índice de massa corporal <30 kg/m². [121] Com ensaios randomizados adicionais, o letrozol pode, em muitos casos, ser considerado um tratamento de primeira linha para fertilização na SOPC.

Estatinas

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzim A (HMG-CoA) redutase (estatinas), fornecidos juntamente com pílulas contraceptivas orais, mostraram reduzir ainda mais os níveis de androgênio circulante, melhorar o perfil lipídico, reduzir o hirsutismo e melhorar os marcadores de inflamação na SOPC.[128] Uma metanálise evidenciou que as estatinas na SOPC reduzem os níveis de testosterona e melhoram o perfil lipídico, sem efeito sobre a resistência insulínica ou ovulação.[129] No entanto, pelo menos um estudo evidenciou que as estatinas podem reduzir a sensibilidade à insulina na SOPC.[130] Em geral, as estatinas foram associadas a um risco de diabetes inicial, e as mulheres parecem ser particularmente suscetíveis.[131] Embora ainda sejam experimentais, ensaios clínicos adicionais podem estabelecer um papel para as estatinas na SOPC. Apesar do uso da estatina não ser recomendado isoladamente para tratar o hiperandrogenismo na SOPC, o tratamento é aceitável em mulheres que atendem aos critérios atuais baseados em risco cardiovascular.[42]

Medicamentos para perda de peso

Agentes para perda de peso, como orlistate e rimonabanto, foram fornecidos para mulheres com SOPC em alguns ensaios clínicos. Esses agentes parecem facilitar a perda de peso e resultam em efeitos metabólicos e hormonais benéficos.[132] [133]

Cirurgia bariátrica

Alguns ensaios pequenos acompanharam mulheres obesas com SOPC após a cirurgia bariátrica. A maioria das mulheres restaurou os ciclos menstruais regulares, acompanhados pela redução nos sintomas e sinais hiperandrogênicos, e algumas mulheres conseguiram engravidar.[132] Uma metanálise constatou que a prevalência da SOPC caiu de 46% para 7% após a cirurgia bariátrica, com melhoras na irregularidade menstrual e no hirsutismo.[134]

Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pulsátil

O GnRH pulsátil pode ser fornecido por bomba de infusão intravenosa ou subcutânea automatizada para induzir a ovulação. Esse tratamento apresenta risco mínimo e cerca de 50% de taxa de ovulação. A principal vantagem é não haver risco de gestação múltipla ou hiperestimulação ovariana. Contudo, tal efetividade na proporção de nascidos vivos não foi adequadamente estabelecida.[135] Portanto, essa opção pode ser melhor para mulheres com risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) ou que tiveram SHEO grave.

Gonadotrofinas in vitro

Uma medida altamente experimental para evitar a síndrome de hiperestimulação ovariana durante a fertilização in vitro é recuperar os óocitos imaturos e tratá-los com gonadotrofinas in vitro para maturá-los antes da fertilização e implantação.[136] Não há evidências suficientes para estabelecer o papel desta técnica na SOPC, sendo necessários mais ensaios randomizados.[137] Na ausência de ensaios randomizados, uma metanálise de evidências concorrentes sugeriu taxas mais altas de gestação clínica e nidação com esta técnica, mas foi inconclusiva sobre se a taxa de nascimentos aumentou.[138]

Acupuntura

Vários estudos promoveram a acupuntura como um tratamento de fertilidade na SOPC; entretanto, dadas as evidências inconclusivas do benefício reprodutivo na quantidade limitada de ensaios clínicos randomizados e controlados realizados até agora, esse tratamento deve ser considerado experimental.[139]

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas sensibilizantes de insulina (TZDs, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona) foram estudadas na SOPC, mas em bem menos estudos que a metformina. Não são comumente usadas na SOPC pois podem induzir o ganho de peso. Nos EUA, de 2010 a 2013, o uso de rosiglitazona foi restrito em razão de uma possibilidade de aumentar o risco de infarto do miocárdio, e ela não é mais comercializada na União Europeia. O uso de longa duração da pioglitazona foi associado a um possível risco de câncer de bexiga. Estudos com animais sugerem que as TZDs podem estar associadas à perda fetal.[42] As TZDs parecem ter efeitos similares aos da metformina em relação à ovulação e gestação na SOPC.[140]

Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1

Uma metanálise constatou que a exenatida e a liraglutida podem melhorar o peso e os níveis de glicose em mulheres com SOPC; em alguns estudos, esses agentes melhoraram modestamente os níveis de androgênio e a frequência menstrual.[141] O efeito colateral mais importante foi a náusea.

Recomendações

Monitoramento

- As pacientes devem ser avaliadas a cada 3 meses em relação à resposta ao tratamento e ao desenvolvimento de qualquer efeito adverso. Quando estáveis, o monitoramento é a cada 6 meses.
- A terapia combinada pode ser necessária para obter resultados na amenização do hiperandrogenismo.
- O ciclo de crescimento longo de folículos pilosos exige que os tratamentos contra hirsutismos não sejam abandonados precocemente. A terapia medicamentosa em relação ao hirsutismo deve ser fornecida por, no mínimo, 6 a 9 meses, antes de decidir sobre a eficácia.
- As pacientes que se submetem ao tratamento de infertilidade hormonal (clomifeno, gonadotrofinas, tecnologias reprodutivas assistidas) necessitarão de acompanhamento frequente.
- Como um tratamento de fertilidade, a metformina é fornecida em longo prazo.

Instruções ao paciente

- O aumento da atividade física e uma dieta saudável são indicados em pacientes com SOPC.
- A consulta com uma nutricionista é frequentemente útil para auxiliar a paciente sobre escolhas alimentares saudáveis.
- A restrição calórica é o fator alimentar mais importante na perda de peso. A composição de macronutrientes da dieta não mostrou fazer diferença, desde que as calorias estejam reduzidas.
- As pacientes devem ser avisadas sobre a natureza crônica da SOPC e de que os sintomas frequentemente reaparecem se a terapia for descontinuada precocemente. [\[Androgen Excess and PCOS Society\]](#) [\[The Hormone Health Network: information on PCOS\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infertilidade	curto prazo	alta
A infertilidade é a maior complicação de síndrome do ovário policístico (SOPC), afetando a maioria das pacientes. As pacientes com SOPC podem ter uma taxa de gestação significativamente menor que a taxa de indução à ovulação bem-sucedida. [94]		
complicações da gestação	curto prazo	alta
Foi sugerido que as mulheres com SOPC têm maior incidência de aborto espontâneo. Entretanto, é altamente controverso se há aumento de aborto precoce, pois os estudos têm sido inadequados. Quando a gestação é estabelecida, a morbidade aumenta, especialmente se a mulher for obesa. Hiperglicemia pode causar anomalias congênitas. Uma metanálise evidenciou aumento nas taxas de diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gestação, pré-eclâmpsia, parto prematuro, internação de neonatos na unidade de terapia intensiva neonatal e mortalidade perinatal na SOPC. [144] Uma metanálise maior confirmou esses riscos e também sugeriu aumento do risco de parto cesáreo, aborto espontâneo e hipoglicemia nas gestações de SOPC. [145]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
diabetes do tipo 2	longo prazo	alta
<p>As pacientes com SOPC apresentam um risco 3 vezes maior para diabetes do tipo 2. Cerca de 20% a 40% das pacientes obesas com SOPC têm intolerância à glicose ou diabetes do tipo 2 no final da quarta década de vida.[151] Em uma metanálise, a razão de chances de intolerância à glicose (IG) prevalente era de 2.5 e de diabetes prevalente de 4 a 5 na SOPC.[51]</p> <p>Em um estudo de 254 mulheres com SOPC, 31% apresentaram intolerância à glicose e 7.5% apresentaram diabetes do tipo 2. Em pacientes não obesas com SOPC, esses números foram de 10.3% e 1.5%, quase o triplo em relação às mulheres normais.[152] Por outro lado, 25% a 50% das mulheres em idade reprodutiva com diabetes do tipo 2 têm SOPC.[153]</p>		
doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)	longo prazo	alta
<p>Pode estar presente em 40% a 55% das mulheres com SOPC.[162] [163] [164] Dez por cento das pacientes com DHGNA podem desenvolver inflamação e lesão hepática (esteatose hepática não alcoólica [EHNA]). Dentre as com EHNA, 20% a 30% podem evoluir para cirrose. O aumento da prevalência de DHGNA na SOPC é independente do peso, e mulheres com SOPC podem apresentar maior risco de progressão para EHNA e cirrose.[165]</p> <p>As intervenções na EHNA incluem perda de peso, agentes sensibilizantes à insulina, antioxidantes e agentes hipolipemiantes.[166]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença cardiovascular (DCV)	longo prazo	média
<p>Vários fatores de risco para DCV (por exemplo, dislipidemia, síndrome metabólica) demonstraram estar aumentados na SOPC.[46] Além disso, os marcadores de aterosclerose precoce ou subclínica estão frequentemente aumentados na SOPC. Especialistas recomendam que os seguintes fatores de risco de DCV sejam avaliados em todas as mulheres com SOPC: história familiar de DCV precoce (<55 anos de idade em parente do sexo masculino e <65 anos de idade em parente do sexo feminino); tabagismo; intolerância à glicose ou diabetes do tipo 2; hipertensão; dislipidemia; apneia obstrutiva do sono; e obesidade (especialmente a obesidade central).[42]</p> <p>Por exemplo, mulheres com SOPC apresentam índices mais altos de cálcio nas artérias coronárias na tomografia computadorizada por feixe de elétrons.[170] Entretanto, não há evidência definitiva de que a SOPC esteja associada a um aumento nos eventos de DCV (por exemplo, infarto do miocárdio [IAM]).</p> <p>Um estudo de acompanhamento retrospectivo não encontrou aumento na doença coronariana (DC), mas encontrou aumento no acidente vascular cerebral (AVC).[157]</p> <p>Um estudo sobre mulheres menopausadas (idade média de 71 anos), que selecionou retrospectivamente o diagnóstico de SOPC, revelou uma taxa de DCV elevada no subgrupo sem diabetes e que não realizaram ooforectomia.[171] Em contrapartida, um estudo de coorte retrospectivo (duração média de acompanhamento de 24 anos, idade média no último acompanhamento de 47 anos) não encontrou aumento na dislipidemia, hipertensão ou eventos cardiovasculares em mulheres com SOPC.[172] Da mesma forma, não houve aumento tanto na DC quanto no IAM em 346 mulheres com SOPC e 8950 controles de idade média de 39 anos.[173] Esses resultados sugerem que, embora a SOPC aumente o risco de DCV em mulheres mais velhas, ela não aumenta a DCV precoce. Consistente com isso, um estudo retrospectivo de 20 anos (acompanhamento >12,000 pacientes-anos) revelou que o risco de DCV na SOPC aumentou com a idade: >25% das mulheres com 65 anos de idade ou mais tinham angina ou IM.[174]</p> <p>Uma metanálise de 5 estudos prospectivos ou retrospectivos documentou um aumento em 2 vezes do risco de DC e AVC na SOPC. Mesmo após o ajuste do índice de massa corporal, a SOPC permaneceu significativamente associada a esses desfechos, o que sugere que a SOPC confere um risco de DC e AVC independente da obesidade.[175]</p>		
câncer ou hiperplasia endometrial	longo prazo	baixa
<p>Mulheres anovulatórias com SOPC não tratadas apresentam exposição crônica ao estrogênio sem exposição à progesterona, o que causa risco de sangramento uterino disfuncional, hiperplasia endometrial e câncer.[167] [168] Uma metanálise encontrou aumento do risco em 3 vezes de câncer do endométrio na SOPC (9% ao longo da vida na SOPC contra 3% em mulheres não afetadas).[169]</p>		
síndrome metabólica	variável	alta
<p>A prevalência de síndrome metabólica em mulheres com SOPC é de 40%, quase o dobro da população geral.[146] [147] [148] A resistência insulínica, uma característica principal da síndrome metabólica, está presente em 50% a 70% das mulheres com SOPC.[149] A SOPC é um fator de risco para resistência insulínica independente da obesidade, mas a resistência insulínica é pior em magnitude se a obesidade estiver presente.[150]</p>		
dislipidemia	variável	alta
<p>Os lipídios séricos devem ser verificados a cada 3 a 5 anos, após os 35 anos de idade em pacientes com SOPC, para a detecção precoce da dislipidemia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações psicológicas	variável	alta
<p>Constatou-se diminuição da qualidade de vida geral das mulheres com SOPC, especialmente aquelas com hirsutismo, com maiores taxas (15% a 60%) de estresse, depressão reativa, isolamento social e pequenas anormalidades psicológicas.[154] [155] A SOPC impacta negativamente a qualidade de vida em meninas adolescentes, mediada em grande parte por preocupações com o peso corporal.[156]</p> <p>A avaliação para distúrbios de humor deve ser realizada em todas as mulheres com SOPC.[46] [157] Eles incluem depressão, ansiedade e transtornos de pânico, além de transtornos alimentares (por exemplo, transtorno da compulsão alimentar periódica).[42] Uma metanálise constatou aumento do risco de sintomas depressivos (3.8 vezes maior) e de sintomas de ansiedade (5.6 vezes maior) em mulheres com SOPC, que permaneceu significativo em análises pareadas com o índice de massa corporal.[158]</p>		
apneia obstrutiva do sono	variável	alta
<p>Cerca de 20% a 45% das mulheres com SOPC têm apneia do sono ou respiração relacionada a distúrbios do sono. Por isso, todas as mulheres com SOPC devem ser examinadas em relação a essas condições.[159] [160] [161] Se houver sintomas sugestivos de apneia do sono, uma polissonografia diagnóstica deve ser realizada.[42]</p>		

Prognóstico

A síndrome do ovário policístico (SOPC) é uma condição crônica. Não existe cura. Por isso, as opções de manejo são voltadas para alívio dos sinais e sintomas para reduzir a morbidade. Outra meta do tratamento é evitar o desenvolvimento de complicações, como diabetes do tipo 2. Não houve ensaios clínicos demonstrando a eficácia de qualquer agente em relação à prevenção das complicações. Muitos especialistas acreditam que a perda de peso e a metformina podem evitar diabetes e aterosclerose.[142] [143] Na SOPC, a terapia é geralmente contínua durante os anos férteis. Se os tratamentos forem interrompidos durante esse tempo, geralmente há recorrência dos sintomas. Quando uma mulher com SOPC entra na menopausa, as manifestações hiperandrogênicas podem melhorar, à medida que a função ovariana diminui, permitindo a supressão da terapia direcionada ao hiperandrogenismo.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

The polycystic ovary syndrome

Publicado por: European Society of Endocrinology

Última publicação em:
2014

Internacional

Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome

Publicado por: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

Última publicação em:
2010

América do Norte

Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 1

Publicado por: American Association Of Clinical Endocrinologists; American College Of Endocrinology; Androgen Excess and PCOS Society Disease State

Última publicação em:
2015

Clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2

Publicado por: American Association Of Clinical Endocrinologists; American College Of Endocrinology; Androgen Excess and PCOS Society Disease State

Última publicação em:
2015

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2013

The evaluation and treatment of androgen excess

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine

Última publicação em:
2006

Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2005

América do Norte

Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2001

Diretrizes de tratamento

Europa

Fertility problems: assessment and treatment

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

The polycystic ovary syndrome

Publicado por: European Society of Endocrinology

Última publicação em:
2014

Long-term consequences of polycystic ovary syndrome

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2014

Internacional

Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome

Publicado por: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

Última publicação em:
2009

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine; European Society for Human Reproduction and Embryology

Última publicação em:
2008

América do Norte

Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Practice bulletin: polycystic ovary syndrome

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2018

América do Norte

Clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 1

Publicado por: American Association Of Clinical Endocrinologists;
American College Of Endocrinology; Androgen Excess and PCOS
Society Disease State

Última publicação em:
2015

Clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2

Publicado por: American Association Of Clinical Endocrinologists;
American College Of Endocrinology; Androgen Excess and PCOS
Society Disease State

Última publicação em:
2015

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2013

Ovulation induction in polycystic ovary syndrome

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2010

The evaluation and treatment of androgen excess

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine

Última publicação em:
2006

Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2005

Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2001

Recursos online

1. [Androgen Excess and PCOS Society](#) (*external link*)
2. [The Hormone Health Network: information on PCOS](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Risco similar de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO): de há evidências de baixa qualidade de que o hormônio folículo-estimulante (FSH) apresenta risco similar se comparado às gonadotrofinas de menopausa humana (hMG).[\[104\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, et al., eds. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1992:377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25. [Resumo](#)
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4237-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2745-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. Nat Genet. 2011 Jan;43(1):55-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001 Jan;75(1):53-8. [Resumo](#)
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Dec 8;95(25):14956-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):4565-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2012 Jan;97(1):28-38.e25. [Resumo](#)
- Wild RA, Carmina E, Amanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2038-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. [Resumo](#)
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)

- Yu HF, Chen HS, Rao DP, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e4863. [Resumo](#)
- Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):165-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, et al., eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1992:377-84.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25. [Resumo](#)
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88. [Resumo](#)
5. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):685-97. [Resumo](#)
6. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, et al. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3922-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2745-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4006-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2434-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779-86. [Resumo](#)

11. Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005 Sep;84(3):766-9. [Resumo](#)
12. Davis SR, Knight S, White V, et al. Preliminary indication of a high prevalence of polycystic ovary syndrome in indigenous Australian women. *Gynecol Endocrinol*. 2002 Dec;16(6):443-6. [Resumo](#)
13. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):453-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Sam S, Sung YA, Legro RS. Evidence for pancreatic beta-cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008 Jan;57(1):84-9. [Resumo](#)
15. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2134-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):5-13. [Resumo](#)
17. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2100-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):55-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet*. 2012 Feb;49(2):90-5. [Resumo](#)
20. Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphism rs2479106 and PCOS in Caucasian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jul;163(1):39-42. [Resumo](#)
21. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):E1342-7. [Resumo](#)
22. Bao S, Cai JH, Yang SY, et al. Association of DENND1A gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Jun 5;8(2):135-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012 Sep;44(9):1020-5. [Resumo](#)
24. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun*. 2015 Aug 18;6:7502. [Texto completo](#) [Resumo](#)

25. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015 Sep 29;6:8464. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1544-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, et al. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1939-45. [Resumo](#)
28. Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2789-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):53-8. [Resumo](#)
30. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Dec 8;95(25):14956-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;20(2):193-205. [Resumo](#)
32. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):671-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Ibáñez L, Potau N, Francois I, et al. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;83(10):3558-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Ibáñez L, Valls C, Potau N, et al. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Nov;55(5):667-72. [Resumo](#)
35. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010 Aug;25(8):2124-31. [Resumo](#)
36. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov;79(5):1328-33. [Resumo](#)
37. Kuijper EA, Vink JM, Lambalk CB, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women from opposite-sex twin pairs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1987-90. [Resumo](#)
38. Anderson H, Fogel N, Grebe SK, et al. Infants of women with polycystic ovary syndrome have lower cord blood androstenedione and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2180-6. [Resumo](#)

39. Barry JA, Kay AR, Navaratnarajah R, et al. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(5):444-6. [Resumo](#)
40. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):162-8. [Resumo](#)
41. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E480-4. [Resumo](#)
42. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4565-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25. [Resumo](#)
44. Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, et al. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril.* 2003 May;79(5):1154-60. [Resumo](#)
45. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1807-12. [Resumo](#)
46. Wild RA, Carmina E, Amanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2038-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Ayala C, Steinberger E, Smith KD, et al. Serum testosterone levels and reference ranges in reproductive-age women. *Endocr Pract.* 1999 Nov-Dec;5(6):322-9. [Resumo](#)
48. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5305-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1125-7. [Resumo](#)
50. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril.* 1999 Nov;72(5):915-25. [Resumo](#)
51. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul-Aug;16(4):347-63. [Resumo](#)

52. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4546-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. De Ugarte CM, Chen YDI, Azziz R. What's the best way to diagnose insulin resistance and hyperinsulinemia? *Contemp Ob Gyn.* 2005 March;50:66-74.
54. Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, et al. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem.* 1990 Feb;36(2):283-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1998 May;51(5):415-22. [Resumo](#)
56. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001 Dec 1;111(8):607-13. [Resumo](#)
57. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4961-70. [Resumo](#)
58. Meldrum DR, Abraham GE. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1979 Jan;53(1):36-43. [Resumo](#)
59. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med.* 1994 Oct 13;331(15):968-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol.* 2005 Aug;186(2):251-71. [Resumo](#)
61. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, et al. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2006 May;12(5):569-78. [Resumo](#)
62. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Jan;36(1):105-11. [Resumo](#)
63. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2705-12. [Resumo](#)
64. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011 Mar-Apr;17(2):171-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD007506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Stamets K, Taylor DS, Kusanman A, et al. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):630-7. [Resumo](#)

67. Moran JL, Noakes M, Clifton PM, et al. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):77-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):812-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Leeman L, Acharya U. The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Aug;29(6):467-72. [Resumo](#)
70. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):524-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Johnson NP, Bontekoe S, Stewart AW. Analysis of factors predicting success of metformin and clomiphene treatment for women with infertility owing to PCOS-related ovulation dysfunction in a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;51(3):252-6. [Resumo](#)
72. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 29;(11):CD003053. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Feng L, Lin XF, Wan ZH, et al. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):833-9. [Resumo](#)
74. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, et al. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(36):e4526. [Resumo](#)
75. Tan X, Li S, Chang Y, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2016 Sep 11;39(4):E120-31. [Resumo](#)
76. Aboulghar M. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2009 Jul;19(1):33-42. [Resumo](#)
77. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 24;(1):CD009090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reprod Biomed Online.* 2016 Jan;32(1):44-53. [Resumo](#)
79. Parsanezhad MEZ, Schmidt EH. Surgical ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Iran J Med Sci.* 2009 Dec;34(4):225-41.
80. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a

- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2013 Feb;120(3):267-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 23;(1):CD012103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Huang X, Wang P, Tal R, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Nov;131(2):111-6. [Resumo](#)
83. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1233-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1258-64. [Resumo](#)
85. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009 Aug 13;339:b2921. [Resumo](#)
86. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 2009 Aug 13;339:b2890. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ. 2011 Dec 13;183(18):E1319-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. Semin Reprod Med. 2008 Jan;26(1):111-20. [Resumo](#)
89. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr;93(4):1135-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Barba M, Schünemann HJ, Sperati F, et al. The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 May;70(5):661-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Thethi TK, Katalenich B, Nagireddy P, et al. Role of insulin sensitizers on cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. Endocr Pract. 2015 Jun;21(6):645-67. [Resumo](#)
92. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2009 Jan-Feb;15(1):57-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for

- ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4068-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):551-66. [Resumo](#)
95. Palomba S, Pasquali R, Orio F, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;90(7):4068-74. [Resumo](#)
96. Aubuchon M, Kunselman AR, Schlaff WD, et al. Metformin and/or clomiphene do not adversely affect liver or renal function in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):E1645-9. [Resumo](#)
97. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 15;(12):CD002249. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Ding N, Chang J, Jian Q, et al. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Nov;32(11):866-71. [Resumo](#)
99. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ.* 2006 Jun 24;332(7556):1485. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Cataldo NA, Barnhart HX, Legro RS, et al. Extended-release metformin does not reduce the clomiphene citrate dose required to induce ovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):3124-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PM, et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 2008 Aug;23(8):1830-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007 Nov-Dec;13(6):527-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008 Apr;111(4):959-68. [Resumo](#)
104. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 9;(9):CD010290. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. 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 Aug;18(8):1626-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)

106. Koundouros SN. A comparison study of a novel stimulation protocol and the conventional low dose step-up and step-down regimens in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):569-75. [Resumo](#)
107. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):13-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 18;(11):CD006105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun;22(6):556-68. [Resumo](#)
110. Abu Hashim H, El Lakany N, Sherief L. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Mar;37(3):169-77. [Resumo](#)
111. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J, et al. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD001122. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol*. 2009 Mar;25(3):159-65. [Resumo](#)
113. Al-Mizyen E, Grudzinskas JG. Unilateral laparoscopic ovarian diathermy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88(6):1678-80. [Resumo](#)
114. Baghdadi LR, Abu Hashim H, Amer SA, et al. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: a collaborative meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Sep;25(3):227-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Hueb CK, Dias Júnior JA, Abrão MS, et al. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015 Nov-Dec;61(6):530-5. [Resumo](#)
116. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007 May;75(5):344-54. [Resumo](#)
117. Kircher C, Smith KP. Acarbose for polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008 Jun;42(6):847-51. [Resumo](#)
118. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):760-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):571-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)

120. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jul;23(1):91-6. [Resumo](#)
121. Liu Z, Tang HL, Zhai SD. Letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic analysis. *Chin Pharm J*. 2011;46(22):1762-7.
122. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 May-Jun;18(3):301-12. [Resumo](#)
123. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 24;(5):CD010287. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Roque M, Tostes AC, Valle M, et al. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(12):917-21. [Resumo](#)
125. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):119-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Abu Hashim H, Mashaly AM, Badawy A. Letrozole versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Nov;282(5):567-71. [Resumo](#)
127. Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1405-9. [Resumo](#)
128. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, et al. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):456-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, et al. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD008565. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Puurunen J, Piltonen T, Puukka K, et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4798-807. [Resumo](#)
131. Goodarzi MO, Li X, Krauss RM, et al. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):e100-1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Moran JL, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):85-92. [Resumo](#)
133. Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):441-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)

134. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016 Jan;26(1):169-76. [Resumo](#)
135. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000412. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Chian RC, Buckett WM, Abdul Jalil AK, et al. Natural-cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes is a potential approach in infertility treatment. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1675-8. [Resumo](#)
137. Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D, et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 18; (11):CD006606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Siristatidis C, Sergeantanis TN, Vogiatzi P, et al. In vitro maturation in women with vs. without polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 4;10(8):e0134696. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Lim CE, Ng RW, Xu K, Cheng NC, et al. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 3;(5):CD007689. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Mar;74(3):332-9. [Resumo](#)
141. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Apr;10(4):401-8. [Resumo](#)
142. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. [Resumo](#)
144. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Yu HF, Chen HS, Rao DP, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e4863. [Resumo](#)
146. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1929-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)

147. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):48-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Mar;29(3):270-80. [Resumo](#)
149. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1454-60. [Resumo](#)
150. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(5):343-53. [Resumo](#)
151. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):141-6. [Resumo](#)
152. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):165-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Jan;52(1):81-6. [Resumo](#)
154. Elsenbruch S, Benson S, Hahn S, et al. Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006 Apr;21(4):1092-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Ching HL, Burke V, Stuckey BG. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar;66(3):373-9. [Resumo](#)
156. Kaczmarek C, Haller DM, Yaron M. Health-related quality of life in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Dec;29(6):551-7. [Resumo](#)
157. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update.* 2002 May-Jun;8(3):231-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017 May 1;32(5):1075-91. [Resumo](#)
159. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):517-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1175-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)

161. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):36-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1741-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;5(4):496-501. [Resumo](#)
164. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol.* 2007 Sep;47(3):412-7. [Resumo](#)
165. Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):211-21. [Resumo](#)
166. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007 Nov;17(11):863-9. [Resumo](#)
167. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1810-2. [Resumo](#)
168. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009 Sep;19(3):398-405. [Resumo](#)
169. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1327-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2562-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause.* 2007 Mar-Apr;14(2):284-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med.* 2012 Mar;70(2):74-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001 Mar;16(3):556-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):926-34. [Resumo](#)

175. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011 Jul-Aug;17(4):495-500. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, et al. The effect of lifestyle intervention on body composition, glycemic control, and cardiorespiratory fitness in polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2015 Dec;25(6):533-40. [Resumo](#)

Imagens

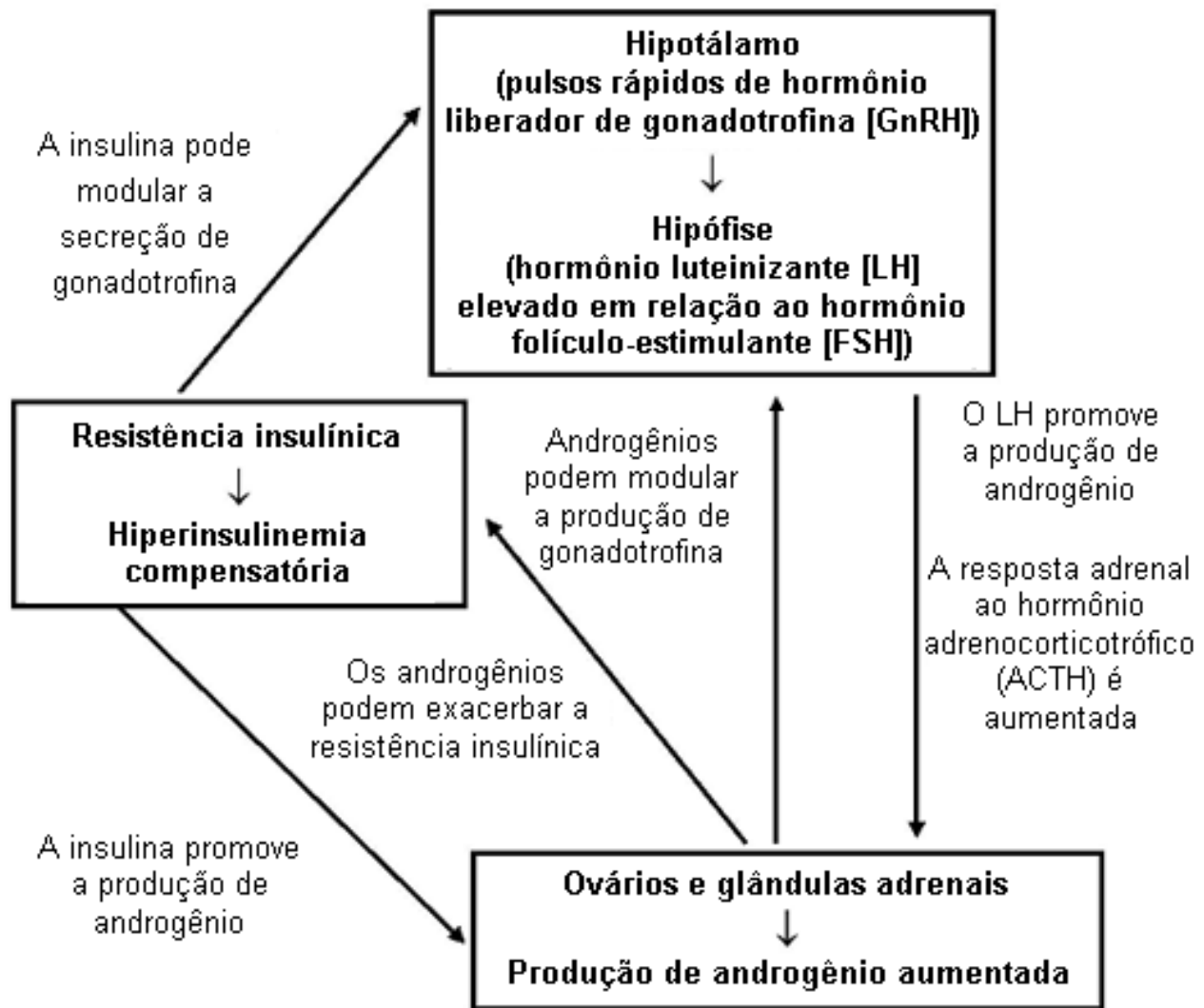


Figura 1: Diagrama simplificado dos principais fatores patogênicos na SOPC. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH), hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante

Do acervo do Dr M.O. Goodarzi; usado com permissão



Figura 2: Acanthose nigricans envolvendo a axila de uma mulher branca obesa

Do acervo de Melvin Chiu, MD; UCLA; usado com permissão

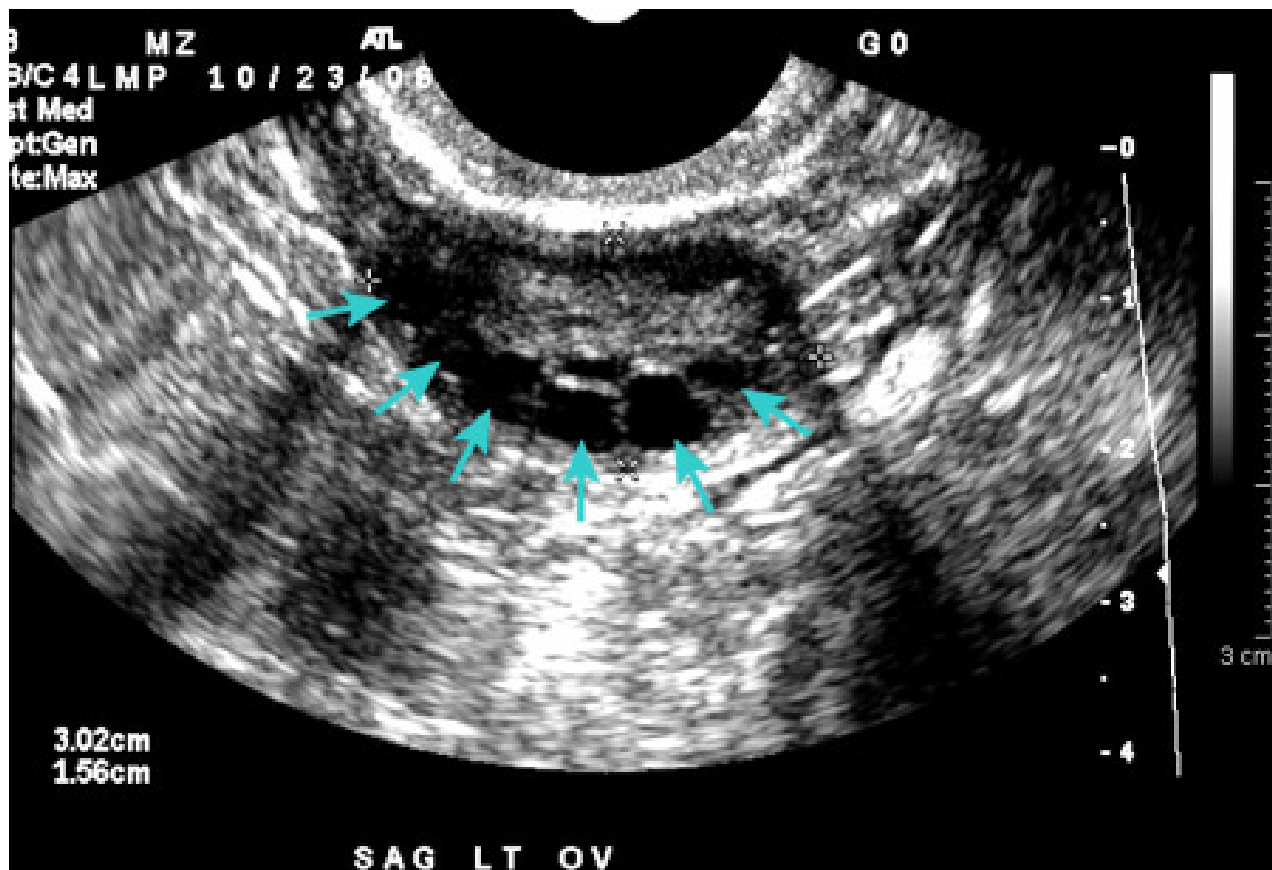


Figura 3: Ovário policístico na ultrassonografia

Do acervo do Dr M.O. Goodarzi; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 09, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Mark O. Goodarzi, MD, PhD

Director

Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Professor of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: MOG is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Antoni Duleba, MD

Professor

Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Davis, Sacramento, CA

DIVULGAÇÕES: AD declares that he has no competing interests.

Richard S. Legro, MD

Professor

Department of Obstetrics and Gynecology, Penn State Hershey College of Medicine, Hershey, PA

DIVULGAÇÕES: RSL has been reimbursed by Serono for attending a medical conference and received a lecture fee, and has consulted for Ferring. He has received research funding from the NIH, the Commonwealth of Pennsylvania, and Parke Davis. He is an author of a number of references cited in this topic.

Cornelis B. (Nils) Lambalk, MD, PhD

Gynaecologist/Fertility Specialist

Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: CBL declares that he has no competing interests.