



TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Bianca Rios Sampaio¹, Mirielly Czarnobay Dezen², Ana Luiza Araújo Lourini³, Victor Matheus da Silva Vidal⁴, Emmanuela Regina Silveira⁵, Roberta Sandoval Prado Fontanella⁶, Camila Lima Rosa⁷, Drielly Lima Valle Folha Salvador⁸, Luiz Gustavo de Paulo⁹, Jhennifer Rufini Pereira¹⁰, Eduardo dos Santos Souza¹¹, Antônio Marcos Reissureição Galindo¹², Lara Maria Cruz Torres¹³, Livia Ribeiro Pereira¹⁴, Laiza Kremer Gambá¹⁵, Juliana Bahia Rigaud¹⁶

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Uma em cada dez mulheres, em idade reprodutiva, são afetadas pela Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Essa síndrome é uma causa comum e tratável de infertilidade. Além disso, deve-se destacar, também, que investigar a relação entre SOP e infertilidade é muito importante para não só preservar ou restaurar a fertilidade, mas também reduzir os sintomas e prevenir complicações que podem se desenvolver. Destarte, este artigo busca apresentar, por meio de uma revisão sistemática, a relação entre SOP e as particularidades no tratamento da infertilidade. Sendo assim, não há na literatura a definição de um tratamento único da infertilidade na SOP, mas sim que ele deve ser iniciado, preferencialmente, pelo não farmacológico com alterações no estilo de vida, e, por vezes, envolve a indução da ovulação e, em alguns casos, as técnicas de reprodução assistida e o drilling ovariano. Foi ressaltado, então, o uso de citrato de clomifeno como possibilidade de primeira opção farmacológica. Foram encontradas evidências de que metformina, letrozol, inositol e antidiabéticos também são medicações eficazes. A cirurgia ovariana e o uso das gonadotrofinas foram constatadas como escolha em casos de falta sucesso em outras terapias. Tratamentos alternativos como acupuntura e uso de ervas medicinais, apesar de não terem uma eficácia terapêutica completamente esclarecida, podem ser benéficos para regular o ciclo menstrual. Logo, este artigo pretende reunir informações atuais sobre o manejo da infertilidade em mulheres com SOP e, dessa forma, explicar opções terapêuticas ficando a critério de escolha do especialista a melhor abordagem, de forma individualizada, e baseada nas melhores evidências disponíveis.

Palavras-chave: Infertilidade; Síndrome do ovário policístico; Indução ovulatória.



Treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome

ABSTRACT

One in ten women of reproductive age are affected by Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). This syndrome is a common and treatable cause of infertility. Furthermore, it should also be highlighted that investigating the relationship between PCOS and infertility is very important to not only preserve or restore fertility, but also to reduce symptoms and prevent complications. Therefore, this article seeks to present, through a systematic review, the relationship between PCOS and the particularities in the treatment of infertility. Therefore, there is no definition in the literature of a single treatment for infertility in PCOS, but rather that it should be initiated, preferably, non-pharmacologically with changes in lifestyle, and sometimes involves the induction of ovulation and, in some cases, assisted reproduction techniques and ovarian drilling. The use of clomiphene citrate was then highlighted as a possible first pharmacological option. Evidence was found that metformin, letrozole, inositol and antidiabetics are also effective medications. Ovarian surgery and the use of gonadotropins were found to be a choice in cases of lack of success with other treatments. Alternative treatments such as acupuncture and the use of medicinal herbs, despite not having a completely clear therapeutic efficacy, can be beneficial for regulating the menstrual cycle. Therefore, this article aims to gather current information on the management of infertility in women with PCOS and, in this way, explain therapeutic options, leaving it up to the specialist to choose the best approach, individually, and based on the best available evidence.

Keywords: Infertility; Polycystic Ovary Syndrome; Ovulatory Induction



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Instituição afiliada –

1. Graduanda de medicina do Centro Universitário de Excelência - 0009-0002-6245-5257, biancarios_@outlook.com
2. Graduanda de medicina da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - 0000-0001-5358-3754, miriczarnobay@hotmail.com
3. Graduanda de medicina da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - [0009-0004-7337-9661](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1115-1136), analourini@hotmail.com
4. Graduando de medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, 0009-0002-4800-8354, victorvidal28@hotmail.com
5. Graduanda de medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, 0000-0002-4795-1642, mmanu.silveira@hotmail.com
6. Graduanda de medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, 0009-0004-8166-0568, robertapradofontanella@gmail.com
7. Mestranda em Ciências da Saúde - UEM ,camila_limarosa@hotmail.com
8. Docente de enfermagem da Universidade Estadual do Paraná - UNESPAR, enfdriellyvalle@gmail.com
9. Graduando de medicina da Universidade Estadual de Maringá - [0000-0001-9090-7420](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1115-1136), Lgdpaulo@gmail.com
10. Graduanda de medicina da Universidade Nove de Julho - [0009-0009-9549-8342](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1115-1136), Jhennirufini@gmail.com
11. Graduando de medicina da Universidade Federal do Acre - UFAC, eduardosouza201212@gmail.com
12. Graduando de medicina da Universidade Estadual de Maringá - [0009-0008-2595-9177](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1115-1136), antoniomrgalindo@gmail.com
13. Graduanda de medicina da Universidade Nove de Julho - 0000-0002-4010-3579, laramatorres@gmail.com
14. Graduanda de medicina da PUC - Contagem, 0009-0000-8406-835X, liviaribper@gmail.com
15. Graduanda de medicina da Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajai - UNIDAVI, 0000-0001-6351-0137, laiza.gamba@unidavi.edu.br
16. Graduanda de medicina do Centro Universitário de Excelência - 0000-0003-0130-7744, juli_rigaud@hotmail.com

Dados da publicação: Artigo recebido em 21 de Maio e publicado em 11 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1115-1136>

Autor correspondente: Bianca Rios Sampaio – biancarios_@outlook.com

INTRODUÇÃO

A SOP é uma das condições clínicas mais comuns entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres, em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6% a 16%¹. Ela tem origem multifatorial podendo envolver alterações genéticas, fatores endócrinos, metabólicos e a associação de todos esses com o ambiente². A alteração genética é um tipo de herança poligênica, em que os genes envolvidos estão relacionados, sobretudo, com a síntese, ação e regulação de androgênios, que são hormônios responsáveis pelo desenvolvimento e prosseguimento das características sexuais masculinas, além de genes relacionados também à resistência insulínica. Dessa forma, as pacientes geralmente apresentam uma subexpressão dos receptores de insulina em tecidos metabólicos, em destaque para o tecido adiposo, e um aumento da expressão no tecido ovariano, justificando, assim, a resistência insulínica periférica e a hipersecreção de androgênios^{1,2}.

Dentre as condições endócrinas relacionadas, ocorre, também, uma modificação nos pulsos do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH), pelo hipotálamo, e essa alteração da secreção desse hormônio acarreta em uma estimulação anormal na glândula hipófise. Com o aumento da amplitude dos pulsos de GnRH ocorre uma hipersecreção do hormônio luteinizante (LH), condição bastante característica dessa síndrome, e, conseqüentemente, ocorre secreção baixa ou no limiar da normalidade do hormônio folículo-estimulante (FSH)³. O aumento do LH, por sua vez, leva a uma hiperatividade das células da teca, responsáveis por produzir androgênios, em excesso, especialmente a testosterona, entretanto, sem que haja a conversão adequada desse androgênio em estradiol. Este fato, juntamente com os baixos níveis de FSH, gera um microambiente estrogênico, inviabilizando, assim, o desenvolvimento dos folículos até estágios mais maduros e isso é o que caracteriza a morfologia policística do ovário, visualizada, de modo característico, no exame ecográfico. Assim, tem-

se a etiopatogenia que explica esse distúrbio no desenvolvimento do folículo e anovulação^{2,4}.

Além disso, também sabe-se que as células da teca possuem sensibilidade aumentada à insulina em mulheres com SOP, o que estimula, ainda mais, a produção de androgênios. O excesso de androgênios, por conseguinte, age no fígado diminuindo a síntese da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) e aumentando a concentração de androgênios livres. Ocorre, então, aumento da resistência periférica à insulina, da concentração de glicose sanguínea e da produção de insulina, que, conseqüentemente, vai atuar nas células da teca, gerando um ciclo contínuo de autoperpetuação. Logo, mulheres portadoras dessa síndrome possuem uma maior probabilidade de apresentar quadros de resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória, independentemente de estar obesa ou não, culminando, dessa forma, em maiores chances de desenvolvimento de Diabetes Mellitus, síndromes metabólicas e doenças cardiovasculares^{1,3}.

Sendo assim, com o intuito de auxiliar no diagnóstico dessa patologia, em 2003 foram propostos os Critérios de Rotterdam, em que, a partir da apresentação de dois entre os três critérios estabelecidos, tais como: oligo/anovulação, hiperandrogenismo e ovário com volume acima de 10 cm³ ou com 12 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2-9 mm sendo que um único ovário acometido já é suficiente para o diagnóstico. Tais critérios confirmados por ultrassonografia e fazendo-se, também, a exclusão de diagnósticos diferenciais é possível ter a confirmação diagnóstica¹.

Por conseguinte, o Guideline Internacional de SOP, publicado em 2018, endossa os critérios diagnósticos de Rotterdam, frisando que, quando houver ciclos menstruais irregulares e hiperandrogenismo juntos, a ultrassonografia não é necessária para o diagnóstico e que o hormônio antimulleriano (AMH) acima do valor de referência pode substituir o critério ultrassonográfico. Tal diretriz também identifica quatro fenótipos específicos das pacientes com SOP e explica que eles devem ser relatados em todas as pesquisas para facilitar a identificação das



características de cada paciente e saber, no futuro, as reais implicações desses fenótipos nos desfechos clínicos de SOP¹. Tais fenótipos descritos são: excesso de androgênio associado à disfunção ovulatória e à estrutura do ovário policístico (fenótipo A), excesso de androgênio associado apenas à disfunção ovulatória (fenótipo B), excesso de androgênio associado apenas à morfologia do ovário policístico (fenótipo C) e disfunção ovulatória associada apenas à morfologia ovariana policística (Fenótipo D)¹.

Além disso, a exclusão de doença tireoidiana através da dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH), de hiperprolactinemia, com a dosagem da prolactina (PRL) e de hiperplasia adrenal congênita não clássica, através da dosagem de 17-hidroxi progesterona é aconselhada. Ademais, é recomendada, também, como avaliação adicional em pessoas com amenorreia e características clínicas mais graves, descartar hipogonadismo hipogonadotrófico, doença de Cushing ou tumores produtores de androgênios^{1,2}.

Em vista disso, a diretriz supracitada visa salientar e oportunizar a importância do diagnóstico correto e apropriado para mulheres com SOP tendo como algumas atualizações as seguintes recomendações: a ultrassonografia não é mais recomendada para diagnóstico em pacientes com menos de 8 anos de menarca e, mulheres jovens com fatores de risco, quando o diagnóstico não for claro, devem ser acompanhadas. Em relação à anovulação, é importante frisar que disfunções ovulatórias podem ocorrer, mesmo na ausência de amenorréia ou em ciclos regulares, e que, em caso de necessidade de confirmação diagnóstica, a dosagem de progesterona na segunda fase do ciclo pode ser um recurso utilizado². Nesse contexto, são imprescindíveis, também, uma anamnese minuciosa e o exame físico bem executado de modo afastar diagnósticos diferenciais de doenças endócrinas ou metabólicas que possam se assemelhar ao quadro clínico de pacientes com SOP, como os já citados: hipotireoidismo e a hiperprolactinemia².



Por conseguinte, a doença cística do ovário é a principal causa de hiperandrogenismo e oligoanovulação na idade reprodutiva e está, frequentemente, associada à infertilidade e distúrbios clínicos e metabólicos. Sendo que, a maioria das pacientes com SOP apresenta problemas de infertilidade devido a ciclos ovulatórios alterados e menor qualidade de ovócitos. Tais pacientes têm, também, um risco maior de aborto espontâneo, diabetes gestacional, gestose ou parto prematuro relacionados a hiperinsulinemia, hiperglicemia, elevado ganho ponderal e picos pressóricos. Para tanto objetivo pilar do tratamento é, não raramente, reduzir o peso, restaurar a ovulação, melhorar a qualidade endometrial e evitar hiperestimulação ovariana².

Entretanto, apesar de uma em cada dez mulheres em idade reprodutiva serem afetadas pela SOP e dessa síndrome ocasionar desequilíbrio hormonal, ela é uma causa comum e tratável de infertilidade⁵. Aproximadamente um terço das vezes, ela é decorrente de causas femininas, sendo o principal fator o ovulatório, e cerca de, em outro terço das vezes, é por causas masculinas, com destaque a quadros decorrentes de varicocele. Em outros casos, a etiologia é ambígua ou uma combinação de fatores masculinos e femininos. Sendo assim, a priori, a avaliação da infertilidade (ou subfertilidade) é recomendada após 12 meses sem gravidez em casais com relações sexuais regulares (2 ou 3 vezes/semana)¹. E, apesar da SOP ser a primeira causa de infertilidade feminina, o diagnóstico definitivo deve ser cauteloso e dado após a exclusão de outras etiologias como, por exemplo, outros distúrbios endócrinos⁵. Ademais, a história clínica e cirúrgica pessoal da paciente, bem como a história familiar, seguida de um exame físico e ginecológico completo são obrigatórios ao explorar a infertilidade⁴.

Desta forma, o presente trabalho buscou apresentar a relação entre SOP e infertilidade. A fim de alcançar uma contribuição efetiva, esta pesquisa é justificada a partir de seu conteúdo abrangente quanto à temática, visando, sobretudo, agregar e fortalecer o conhecimento já presente na literatura sobre o tema atual.

METODOLOGIA

O presente estudo busca analisar e compilar evidências científicas sobre abordagem terapêutica, para a infertilidade em mulheres com SOP, e também evidenciar as atualizações na terapêutica farmacológica que podem aprimorar a fertilidade e a qualidade de vida das pacientes. Trata-se, então, de uma revisão sistemática delimitada em seis etapas: 1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos ou busca na literatura; 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão sistemática; 5) Interpretação dos resultados; e 6) Apresentação da revisão do conhecimento⁶. De tal forma que iniciou-se com a definição da pergunta norteadora, utilizando a estratégia PICOT⁷ que, tem como significado: P: População; I: Intervenção; C: Comparação, O: Desfecho e o T: tipo de estudo. Desse modo, foi criada a seguinte pergunta: “Quais opções terapêuticas para infertilidade em paciente com diagnóstico de SOP?”. Seguindo, de acordo com o mnemônico, o P para o grupo de mulheres com diagnóstico de infertilidade, o I tendo o enfoque educação em saúde e manejo terapêutico, o C não foi um critério aplicado, o O teve como desfecho quais opções terapêuticas para mulheres com o diagnóstico de infertilidade e que tinham SOP e o T foram abordadas os estudos: revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, casos-controle e coorte.

A pesquisa foi realizada em junho de 2024 e, desse modo, foram utilizadas as bases de dados Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Up to Date para busca tendo como uso os descritores: “polycystic ovary syndrome”, “PCOS”, “infertility”, “treatment”, “ovulation induction”, “clomiphene”, “metformine”, “IVF”, “assisted reproductive technology”, “surgery”, “laparoscopic ovarian diathermy”, “drilling”, “obesity”, “hyperandrogenism”, “oral contraceptive”, “GLP-1 receptor” e “inositol”. Em relação ao operador booleano, o operador lógico de pesquisa utilizado foi “AND”. Quanto aos critérios de inclusão, integraram esse estudo artigos em língua inglesa e portuguesa publicados no intervalo entre 2014 e 2024. Antes da avaliação crítica, foram selecionados estudos de acordo com seus títulos e resumos em etapas sendo realizada, dessa forma, uma identificação associada

à triagem e à elegibilidade em que foram inseridos artigos tendo como base mulheres inférteis com diagnóstico de SOP e, como manejo, o tratamento clínico e cirúrgico de infertilidade secundária à SOP. No que condiz aos critérios de exclusão, foram retirados textos em que havia fuga do tema e incompatibilidade com o objetivo, artigos, em duplicidade, fora do intervalo temporal descrito, infertilidade decorrente de outras etiologias e que não envolviam o espaço amostral, em análise, relatos de caso, cartas editoriais e textos incompletos e/ou inconclusivos. À vista disso, de acordo com os descritores escolhidos foram selecionados um total de 112 estudos e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram 78 artigos dos quais foram selecionados 27 em que havia o enfoque maior sobre o manejo terapêutico objetivado no referido estudo. Por conseguinte, os dados obtidos foram extraídos e tabulados em uma planilha do Excel e analisados pelos autores sendo destacados os principais pontos inerentes à pergunta norteadora no presente estudo.

Logo, o trabalho reuniu um conjunto de estudos diante das variadas possibilidades de tratamento disponíveis atualmente discutindo as principais intervenções no manejo da infertilidade de mulheres com SOP.

RESULTADOS

Apesar das evidências na literatura serem inconclusivas quanto à definição de um tratamento único da infertilidade em pacientes com SOP, a conduta terapêutica deve buscar a otimização da saúde da paciente em seus múltiplos aspectos, antes da prescrição de tratamentos farmacológicos¹. Sendo assim, recomenda-se que haja uma melhora da glicemia, do peso e da pressão arterial, além de mudanças nos hábitos dietéticos, de incentivo à prática de exercícios e melhor qualidade do sono de modo a conferir melhores resultados não só reprodutivos, como também obstétricos¹. Além disso, tendo em vista o ser humano como um indivíduo biopsicossocial, a atenção para saúde mental, social e sexual devem ser preconizadas em conjunto com as demais medidas supracitadas². Ademais, podem ser utilizadas as alternativas como a indução farmacológica da ovulação e, em alguns casos, técnicas de reprodução assistida e o drilling ovariano também podem ser necessárias³.



Sendo assim, em um momento inicial, são recomendadas medidas dietéticas simples, seguidas de uma perda ponderal de cerca de 5-10% que implicará não apenas em uma melhora estética (hirsutismo, acantose nigricans, acne), mas em na qualidade de vida da paciente em questão^{12,13}. A dieta hipocalórica deve ser feita juntamente às atividades físicas intensas e aeróbicas que devem se repetir pelo menos 3 vezes na semana, com duração média de 60 min cada. Tudo isso corrobora para uma melhora não apenas dos níveis endócrinos, mas também da parte metabólica que está, intrinsecamente, associada com a resistência insulínica, o risco cardiovascular, a dislipidemia, bem como a regularização dos padrões menstruais¹.

Por isso, o tratamento específico deve envolver além de mudança no estilo de vida (MEV) a utilização de medicações. Desse modo, alguns fármacos são utilizados para tratar sintomas como crescimento excessivo de pelos (hirsutismo), períodos irregulares e problemas de fertilidade¹⁴. Se os medicamentos para fertilidade não forem eficazes, um procedimento cirúrgico, relativamente simples, chamado perfuração ovariana laparoscópica pode ser recomendado. Isso envolve o uso de calor ou um laser para destruir o tecido nos ovários que está produzindo andrógenos, como a testosterona^{23,25}. Com a terapia, a maioria das mulheres com SOP pode engravidar².

Independentemente dos requisitos de fertilidade, MEV deve ser usada como tratamento de primeira linha^{1,12}. Para mulheres com SOP, o controle de peso, que pode ajudar a melhorar a menstruação e restaurar a ovulação, é fundamental¹⁴. Tendo em vista que a mudança na qualidade de vida sozinha ou contraceptivo oral combinado (ACOs) para alcançar a perda de peso melhora significativamente as taxas de ovulação, resultando em maiores taxas de nascidos vivos^{1,2}.

Tratamento	Número de artigos	Resultados



Metformina	5	<ul style="list-style-type: none">• Foram relatados efeitos gastrointestinais ,no início do tratamento, que podem perdurar, ao longo da terapia, porém esse efeito é menor quando não associado a outro medicamento^{3,9}.• Houve melhora na taxa de ovulação e maior número de ciclos ovulatórios¹⁰.• A taxa de gravidez foi melhor quando o IMC da pessoa estava >30/32¹⁰.• Há heterogeneidade sobre relatos de nascidos vivos e, nos que relatam, houve benefício com seu uso^{9,10}.• Não há evidências sobre sua influência na taxa de aborto⁹.• Não há diferença na taxa de gestação múltipla^{9,10}.• Seu uso por 6 meses pode levar a uma regularidade menstrual de 50%³.• Possui efeito indireto na infertilidade⁹.• Não se pode afirmar,com certeza, que a metformina associada ao citrato de clomifeno (CC) melhora a taxa de nascidos vivos em comparação com o CC sozinho¹¹.• A melhora nos resultados de pacientes com diabetes mellitus, e que faziam uso da metformina, destaca a importância da perda de peso e ajuste do estilo de vida como fundamentais ao processo terapêutico^{3,14}.
Metformina e Letrozol	2	<ul style="list-style-type: none">• Em um estudo não houve comparação sobre essa associação e no outro foi constatado que o letrozol é melhor na indução da ovulação quando comparado à metformina^{12,13}.



Metformina e fertilização in vitro (FIV)	3	<ul style="list-style-type: none">• O uso de metformina antes e ao longo da estimulação ovariana para FIV diminui risco de hiperestimulação ovariana após o tratamento¹⁵.• Quanto ao uso do protocolo longo com agonista de GnRH, a metformina aumentou a taxa de gravidez, porém não tem evidências suficientes sobre a taxa de nascidos vivos^{12,13}.• Em relação ao uso do protocolo curto de agonista de GnRH, a metformina pode diminuir a taxa de nascidos vivos e, além disso, não há certeza sobre a taxa de gravidez^{12,13}.• Os artigos demonstraram que a FIV deve ser realizada somente se as terapias de indução da ovulação de primeira ou segunda linha falharem ou se houver outras causas de infertilidade como comprometimento tubário ou casos relacionados à infertilidade masculina^{12,13,15}.
--	---	--

Metformina e Citrato de Clomifeno (CC)	4	<ul style="list-style-type: none">• Os efeitos colaterais gastrointestinais foram maiores com o uso da terapia combinada^{9,10,11}.• Foi constatado que CC é mais eficaz na obtenção de ovulação e gravidez em comparação à metformina¹¹.• O resultado do uso da metformina é superior quando IMC>30 e o do CC é superior quando IMC< 32¹¹.• Em relação aos nascidos vivos, pode ser que a metformina tenha menor taxa, mas não se tem certeza de sua melhora quando o uso deles combinados^{10,11}.• Houve discordância em dois estudos, em que um relata que CC seja sozinho ou associado, não levou a um aumento na taxa de gravidez. Entretanto, um segundo discorreu sobre a melhora na taxa de gravidez ao uso de CC combinado ou não^{10,11}.• Não há certeza se a metformina associada ao CC melhora as taxas de nascidos vivos em comparação com o CC sozinho^{3,9,11}.
--	---	---



Letrozol	8	<ul style="list-style-type: none">• Seu uso deve ser contraindicado em mulheres na pré-menopausa^{1,2,17}.• Para induzir a ovulação em mulheres com infertilidade anovulatória tem resultados satisfatórios^{4,5}.• Há relatos discordantes sobre possíveis malformações cardíaca e esquelética no feto. Em contrapartida, seu uso teve desfecho favorável em relação à nascidos vivos e gravidez, sendo considerado um tratamento de primeira linha para indução de ovulação^{12,13,17}.• Seu uso parece melhorar as taxas de nascimentos vivos e de gravidez em comparação com o CC quando usado para causar a ovulação^{13,17}.• A síndrome da hiperestimulação ovariana(OHSS) foi um evento muito raro e na maioria dos ensaios não ocorreu^{1,8}.• Parece não haver diferença na taxa de aborto espontâneo ou na taxa de gravidez múltipla^{1,2,8}.• Há relatos de que seu uso a longo prazo (10 dias) é melhor em comparação a curto prazo (5 dias)^{1,17}.• Considerado a droga de primeira linha para indução da ovulação tendo uso já bem estabelecido ficando o CC reservado em casos em que a o Letrozol não tem possibilidade de uso como primeira linha^{12,17}.
Citrato de Clomifeno	6	<ul style="list-style-type: none">• Foi observado um maior número de nascidos vivos, gravidez e ovulação quando IMC<30¹⁴.• Houve boa eficácia na estimulação dos ovários e na indução de ovulação¹².• Quando há presença de resistência ao CC, o tratamento complementar com outros antiestrogênios para indução da ovulação como a dexametasona, tamoxifeno e ACOs mostram-se promissores, mas são necessários mais estudos para confirmar isso^{11,13}.• Foram encontradas evidências de que um regime de 10 dias com CC melhorou os resultados de gravidez quando comparado com um regime de 5 dias, embora o volume de dados seja limitado e mais pesquisas sejam necessárias¹³.• O CC tem aspectos favoráveis ao tratamento como, por exemplo, ele é um medicamento de baixo custo, de fácil administração, tendo em vista que o uso é oral, e com poucos efeitos colaterais, facilitando, desse modo, a adesão ao tratamento^{12,17}.• O uso de CC aumenta em quase 10 vezes a chance de gravidez múltipla quando comparado ao desenvolvimento de gestações espontâneas. Frisando-se a necessidade de monitorar essas pacientes, por meio de avaliações endócrinas e ultra-sonográficas, com o objetivo de identificar resposta terapêutica,

		<p>acompanhar a espessura endometrial e também o desenvolvimento multifolicular^{1,12,17}.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mulheres mais obesas, resistentes à insulina e hiperandrogênicas têm maiores chances de não responder ao CC e/ou serem resistentes a este. Para estas, opções como inseminação artificial, terapia com gonadotrofina e cirurgia laparoscópica dos ovários são algumas alternativas. Sendo que, após 6-9 ciclos ovulatórios com uso de CC e ausência de gravidez, é indicado oferecer fertilização in vitro à paciente^{11,13,14}.
Letrozol e Citrato de Clomifeno (CC)	5	<ul style="list-style-type: none">• O letrozol tem maior taxa de gravidez e nascidos vivos quando comparado ao CC fazendo uso ou não de metformina^{1,17,18}.• Quando comparados, o letrozol demonstrou superioridade em relação à indução da ovulação^{12,13,17}.• Ambos são seguros em relação à hiperestimulação ovariana e aborto espontâneo^{12,13,17}.• A associação dos dois tem melhor resposta à ovulação em comparação ao uso isolado de CC^{17,18}.
Agonista de GLP-1	3	<ul style="list-style-type: none">• Observou-se regularidade menstrual, aumento de ovulação e taxa de gravidez pela perda de peso^{12,14}.• Foi benéfico na redução do peso, houve melhora na resistência à insulina. Ademais, eles possuem atividade antiinflamatória diminuindo o fluxo das interleucina-1 β, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-β. Porém, não está claro se há melhora na fertilidade^{12,13}.• O uso da liraglutida, por exemplo, acarretou em uma importante diminuição da androstenediona e testosterona livre devido aumento da globulina ligadora de hormônio sexual. Esse resultado é de grande vantagem para as pacientes, pois diminui o hirsutismo que é uma das queixas recorrentes delas^{13,14}.
Inibidores de DPP-4	3	<ul style="list-style-type: none">• Melhora na função das células beta nas ilhotas pancreáticas, nos níveis de andrógeno livre, adiamento na fibrose nos ovários propiciando uma melhora da clínica da paciente^{12,14,21}.• Auxilia na manutenção do peso corporal, devido ao retardo no esvaziamento gástrico, inibição da absorção de gordura e aumento da lipólise. Porém, são necessários outros estudos que confirmem seu uso para tal objetivo^{14,21}.
Gonadotrofina	6	<ul style="list-style-type: none">• Eficaz para induzir a ovulação sendo que o tipo de gonadotrofina utilizada para a indução não mostrou diferença na taxa de gravidez e nascidos vivos. Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer melhor a diferença entre elas^{17,19}.



		<ul style="list-style-type: none">• Seu uso foi mais eficaz que CC quando não houve tratamento prévio. Pode ser usado como primeira linha de tratamento desde que monitorado por ultrassom. Além de ter demonstrado maiores taxas de nascidos vivos, gravidez e ovulação^{18,19}.• Pacientes resistentes ao CC podem optar pela gonadotrofina como segunda linha de escolha^{12,13,18}.• Mulheres que reagem, mas não engravidam dentro de seis ciclos ovulatórios com CC podem continuar com o CC ou mudar para o regime terapêutico das gonadotrofinas^{11,18}.• Quando comparadas ao regime continuado com CC, as gonadotrofinas resultaram em mais nascidos vivos sem aumentar a taxa de gestações múltiplas^{11,12,18}.• Resultaram em mais gestações clínicas, mas também em mais abortos espontâneos quando comparadas com o CC, embora não tenha sido registrado caso de hiperestimulação ovariana^{18,19}.
Inositol	3	<ul style="list-style-type: none">• Seu uso demonstrou possibilidade de ovulação espontânea. Porém não ficou claro se há melhora na taxa de nascidos vivos, gravidez, se diminui taxa de aborto ou gravidez múltipla^{20,22}.• Em estudo, a associação de mioinositol (MI) + ácido fólico pré-FIV acarretou em melhores taxas de fertilização e numa tendência para uma melhor qualidade do embrião quando comparado ao tratamento padrão. Em outros estudos, não foi possível confirmar se a mesma combinação melhora a taxa de nascidos vivos ou a taxa de gravidez quando comparado ao tratamento padrão^{20,22,27}.• Em relação ao uso do MI como droga adjuvante nos desfechos reprodutivos, não há, ainda, evidências científicas suficientes que sustentem um aumento na taxa de nascidos vivos e também não há certeza se ele pode estar relacionado a uma diminuição na taxa de abortamentos e também na diminuição de gestações múltiplas quando comparado aos outros tratamentos^{20,22,27}.
Cirurgia laparoscópica ovariana	3	<ul style="list-style-type: none">• É utilizado como segunda linha em pacientes resistentes ao CC. Porém, quando comparados, não foi observado diferença na taxa de gravidez^{23,25}.• Em relação a perfuração ser bi ou unilateral, não há diferença significativa entre as duas. Não há um consenso sobre qual abordagem cirúrgica é a mais ideal, via transvaginal ou laparoscópica, tendo em vista que a perfuração ovariana transvaginal, apesar de ser um procedimento minimamente invasivo e acarretar

		<p>em menor formação de aderências, apresenta diminuição da reserva ovariana em seis meses quando comparada à técnica laparoscópica^{23,24}.</p> <ul style="list-style-type: none">• A quantidade de punções e de energia fornecida aos ovários são fatores que contribuem para uma maior eficácia do procedimento, embora não se tenha conhecimento sobre os valores ideais que forneçam uma melhor resposta terapêutica²⁴.• Não houve diferença na taxa de nascidos vivos, gravidez, ovulação e aborto. Existem evidências de que pode haver melhora na resposta com a perda de peso²³.• São necessários mais estudos que avaliem os efeitos do drilling ovariano a médio e longo prazo, de modo a avaliar os possíveis impactos tardios na reserva ovariana^{23,25}.
Vitamina D	4	<ul style="list-style-type: none">• Há melhora na resistência insulínica, no perfil lipídico, nos sintomas clínicos, condições endócrinas, na taxa de ovulação, na taxa de gravidez, e no aumento do número de folículos dominantes quando associado cálcio, Vitamina D e metformina. Também foi relatado melhora naquelas que realizaram fertilização in vitro^{26,29}.• Um estudo caso-controle evidenciou que níveis ideais de vitamina D estavam mais associados ao fenótipo tipo 1, enquanto que a insuficiência dela estava mais presente nos fenótipos 2 e a deficiência de vitamina D estava atrelada ao fenótipo 3 de SOP^{26,28,30}.• Em outro estudo clínico randomizado foi evidenciado que a suplementação de 50.000 UI a cada 14 dias por um período de 60 dias melhorou o perfil lipídico e as alterações glicêmicas entretanto alguns estudos divergem no que condiz aos níveis de androgênios e no impacto na síndrome metabólica após a administração dessa vitamina^{26,28}.• Acredita-se que as pacientes com SOP que não apresentaram diminuição de androgênios apresentem polimorfismo no receptor da vitamina D existente nos tecidos do sistema reprodutor, contudo, mais estudos são necessários para consolidar tal correlação. Apesar disso, é aconselhada a suplementação dessa vitamina em mulheres com IMC ≥ 25 kg/m²^{26,30}.
Acupuntura	2	<ul style="list-style-type: none">• Os estudos demonstraram que ela pode diminuir as concentrações de cortisol e regular a secreção de β-endorfina, afetando, desse modo, a liberação de GnRH no hipotálamo e a secreção de gonadotrofina hipofisária, influenciando, então, na diminuição do andrógeno ovariano³¹.• Não tem efeito significativo entre nascidos vivos, ovulação, gravidez e relação LH/FSH. Está mais

		<p>relacionada com a diminuição dos níveis de LH e testosterona. Não há relatos que seu uso melhora no tratamento^{31,32}.</p> <ul style="list-style-type: none">• A acupuntura associada à medicação pode melhorar a ovulação em relação ao uso isolado de medicamentos^{31,32}.• Observou-se efeito significativo nos ciclos menstruais e melhora nos transtornos emocionais^{31,32}.
Ervas medicinais	1	<ul style="list-style-type: none">• As ervas medicinais como espécies de canela, <i>Vitex agnus-castus</i>, <i>Foeniculum vulgare Mill</i> e <i>Linum usitatissimum L</i> parecem ser úteis na regulação dos ciclos menstruais, sendo passíveis de utilização no tratamento de sintomas clínicos e laboratoriais da SOP principalmente quando utilizadas juntamente com tratamentos convencionais³³.• Contudo, os principais mecanismos de eficácia das plantas medicinais, na SOP, ainda não são totalmente esclarecidos sendo necessários, estudos com maiores níveis de evidência, capazes de avaliar sua eficácia no tratamento ,de forma isolada ou combinada³³.
Mudança no estilo de vida	8	<ul style="list-style-type: none">• MEV são a primeira linha de tratamento e devem ser recomendadas antes da concepção ou da indução farmacológica da ovulação^{1,12,13,14}.• A perda ponderal é a primeira escolha para melhorar a fertilidade em mulheres com sobrepeso e obesidade. Além de que, auxilia na eficácia no resultado de outras intervenções^{1,2,14}.• Sugere-se, então, que a diminuição do peso possa restaurar a regularidade menstrual, melhorar a resposta a indutores de ovulação e restituir a fertilidade. Além disso, deve-se orientar a paciente sobre a importância de evitar o consumo alcoólico e o tabagismo^{1,2,14}.• A cirurgia bariátrica também é uma alternativa terapêutica viável para mulheres com índice de massa corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$ e que possuem características associadas à SOP como: anovulação, hirsutismo, alterações hormonais e resistência à insulina^{3,12,14}.• Ainda que não seja possível afirmar, categoricamente, que a obesidade, como um fator isolado, diminui a probabilidade de gestação, alguns estudos sugerem que mulheres obesas têm menor resposta à estimulação ovariana^{3,12,14}.• Entretanto, apesar das MEV proporcionarem melhora na função ovulatória das pacientes,a intervenção medicamentosa não deve ser postergada, com o fito de que o envelhecimento ovariano não venha a minorar a probabilidade de concepção^{1,2,4,8}.

Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desta revisão, compreendeu-se que a SOP é um distúrbio reprodutivo, psicológico e metabólico caracterizado por uma variedade de manifestações clínicas e também uma das principais causas de infertilidade. Dessarte, um diagnóstico precoce de infertilidade é de suma relevância tendo em vista que pode modificar o desfecho final na vida reprodutiva da mulher. Sendo que, independentemente da causa do problema, um diagnóstico precoce auxiliará a paciente a engravidar mais cedo e a se submeter a tratamentos menos invasivos. Além disso, pode ser útil para ajudar a traçar estratégias para preservar e/ou restaurar a fertilidade, atenuar os sintomas e prevenir complicações.

Outrossim, este artigo abordou as principais terapias para o manejo da infertilidade em mulheres com SOP e, analisando os variados estudos, percebe-se, que o manejo das mulheres inférteis com SOP pode ser complexo, envolvendo várias opções de tratamento. A mudança de estilo de vida, que inclui, sobretudo, o acompanhamento nutricional e prática de exercícios físicos e deve ser prescrita e incentivada a todas as pacientes. Em associação, podem ser usadas alternativas medicamentosas, que incluem o uso das drogas sensibilizadoras de insulina, indutores da ovulação e demais fármacos. Em casos que, mesmo adotando essas medidas não seja obtido sucesso, a FIV e a cirurgia ovariana também podem ser opções a ser consideradas. Ademais, a acupuntura e as ervas medicinais podem ser usadas como terapias adjuvantes a fim de regular o ciclo menstrual, mas a atuação na fertilidade ainda é considerada insignificante. Por fim, o tratamento de SOP é multifatorial não havendo, portanto, um tratamento único para todas as pacientes sendo necessários mais estudos e também individualizar a conduta de acordo com o quadro clínico da paciente.

Dessa maneira, ressalta-se a relevância de estudos sobre esse tema por essa patologia ser uma das principais causas de infertilidade, sendo essa busca por atualizações uma forma de possibilitar melhor atendimento às pacientes.

REFERÊNCIAS

1. TEEDE HJ, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534.
2. DE ANDRADE T.F.R. Abordagem terapêutica da Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico,** 2022; 6: e10093.
3. FREITAS L.R.A, et al. Uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico / Use of metformin in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. **Rev. ciênc. méd.,** 2016;25(2): 87-97.
4. PENA V.S, et al. Uma análise sobre as características da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico,**2022; 4: e9996.
5. HOFFMAN B, et al. **Ginecologia de Willians.** 2º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
6. MENDES K.D.S, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm.** 17(4): 758-764. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
7. SANTOS C.M, et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** 2007; 15(30): 1-4. DOI:<https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
8. GADALLA M.A, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. **Int J Fertil Steril.** 2020;13(4):257-270.
9. SHARPE A, et al. Metformin for Ovulation Induction (Excluding Gonadotropins) in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** (12).
10. ATTIA G.M, et al. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. **Cureus.** 2023 Aug 31;15(8):e44493. doi: 10.7759/cureus.44493. PMID: 37791160; PMCID: PMC10544455.
11. ZHUANG L, et al. Efficacy of Vitamin D Combined with Metformin and Clomiphene in the Treatment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Combined with Infertility. **Iran J Public Health.** 2019 Oct;48(10):1802-1809.
12. CARVALHO B.R. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO);**2018.8: 88-103.
13. SALLES L.C, et al. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura. **Femina,**2021;636-640
14. LESSA I.L. Síndrome do ovário policístico associada à obesidade: mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas –uma revisão integrativa. **Revista científica saúde e tecnologia,**2022;2(9): e29188.



15. RESENDE L.O.T, et al. Concentração dos hormônios esteroides no fluido folicular de folículos ovarianos maduros e imaturos de pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidas à fertilização in vitro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 2010; 32(9): 447-453
16. MOTTA E.L.A, et al. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 2012; 34(3): 99-101
17. AL-THUWAYNEE S, SWADI AAJ. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. **J Med Life**. 2023 May;16(5):725-730. doi: 10.25122/jml-2023-0069. PMID: 37520487; PMCID: PMC10375350.
18. BROWN J, et al. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2016, Issue 12. Art. No.: CD002249. DOI: 10.1002/14651858.CD002249.pub5.
19. WEISS N. S, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. (2019) **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (1)
20. SHOWELLI M. G., et al. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. (2018). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (12).
21. FERJAN S, JANEZ A, JENSTERLE M. Dpp4 inhibitor sitagliptin as a potential treatment option in metformin-intolerant obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized study. **Endo Pract**. 2018, 24(1): 69-77.
22. FRANIK S, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, 2014;24(2): 1-122
23. SEOW K.M, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. **Int J Mol Sci**. 2020;21(21):8147. Published 2020 Oct 31.
24. KANDIL M, et al. Impact of Ultrasound Guided Transvaginal Ovarian Needle Drilling Versus Laparoscopic Ovarian Drilling on Ovarian Reserve and Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **J Minim Invasive Gynecol**. 2018 Sep-Oct;25(6):1075-1079
25. ZHANG J, et al. Variation of Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene Citrate-resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility: A Meta-analysis. **J Minim Invasive Gynecol**. 2020 Jul-Aug;27(5):1048-1058.
26. JOMAA C. Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): revisão de literatura. **Mackenzie**, 2019 ; 33
27. BENELLI E., et al. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. **International journal of endocrinology**, 2016.
28. DAVIS E.M., et al. Associations between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome phenotypes. **Minerva Endocrinol**. 2019;44(2):176-184.
29. DASTORANI M., et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. **Reprod Biol Endocrinol**. 2018 Oct 4;16(1):94.



30. LUMME J., et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. **Nutrients**. 2019;11(11):2831.
31. WU J., et al. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Research Article: Systematic Review and Meta-Analysis**. 2020 May 29;99(4):e204-41.
32. LIM C.E.D., et al. Acupuncture for Polycystic Ovary Syndrome (Review). **Cochrane Database of Systematic** (2019). Reviews, (7).
33. JAZANI AREZOO, et al.. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). **Journal of Faculty of Pharmacy**. 2019 Nov 19;2:863-877.