



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

JESSICA PAVANI DANTAS

**DISFUNÇÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: PAPEL DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E NÃO
FARMACOLÓGICAS**

Campinas

2019

JESSICA PAVANI DANTAS

**DISFUNÇÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: PAPEL DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E NÃO
FARMACOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Graduação da Faculdade de Educação Física da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção
dos títulos de Bacharela e Licenciada em Educação
Física.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Rodrigues

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A
VERSÃO FINAL DA MONOGRAFIA
DEFENDIDA PELA ALUNA JESSICA
PAVANI DANTAS E ORIENTADA PELO
PROF. DR. BRUNO RODRIGUES.

Campinas

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Educação Física
Dulce Inês Leocádio - CRB 8/4991

D235d Dantas, Jessica Pavani, 1994-
Disfunções associadas à Síndrome dos Ovários Policísticos : papel das intervenções farmacológicas e não farmacológicas / Jessica Pavani Dantas. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Bruno Rodrigues.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física.

1. Síndrome do ovário policístico. 2. Fisiopatologia. 3. Tratamento. 4. Exercício físico. I. Rodrigues, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Dysfunctions related to Polycystic Ovary Syndrome:: role of pharmacological and non-pharmacological interventions

Palavras-chave em inglês:

Polycystic ovary syndrome

Pathophysiology

Treatment

Physical exercise

Titulação: Bacharela e Licenciada

Banca examinadora:

Lígia de Moraes Antunes Corrêa

Data de entrega do trabalho definitivo: 26-11-2019

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Bruno Rodrigues

Orientador

Profa. Dra. Lígia de Moraes Antunes Corrêa

Dedico este trabalho ao meu pai, Luis de Moraes Dantas (*in memorian*), e ao meu avô, Dorival Pavani (*in memorian*), que se dedicaram incondicionalmente para que eu pudesse realizar meus sonhos. Sei que esse momento transbordaria seus corações de alegria e orgulho. Nenhuma palavra pode traduzir o tamanho do meu amor por vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primordialmente à minha família, com o clichê mais verdadeiro: vocês são a base da minha vida e propulsores dos meus sonhos e potenciais. Amar cada um de vocês é tão fácil e natural quanto respirar. Passamos por muita coisa, nenhum desafio em nossas vidas foi fácil. Mesmo com as perdas que sofremos, nos mantivemos unidos, e isso foi essencial para que seguíssemos em frente. Amo-lhes incondicionalmente.

Agradeço aos meus amigos e amigas, todxs que estiveram presentes durante a minha graduação:

Em Campinas, às meninas da Be Rep, república que se tornou meu lar, onde compartilhei momentos de tantas risadas com essas vagalindas. Obrigada por terem paciência e aturar minhas brincadeiras e zoeirinhas, que não foram poucas. Obrigada por dividirem suas vidas comigo, pelas danças na sala, pelos vinhos e esfirras, e até pelas brigas para escolher o sabor da pizza... Listar cada momento seria impossível porque eu teria que escrever mais setenta e tantas páginas... Somos todas tão diferentes, mas somos todas perfeitas e sem defeitos.

Às meninas da kit JeJus e da Bailakit. Morar com vocês nutriu minha alma de alegria.

Não podia deixar de citar o quanto a gente assistia a todos os vídeos engraçados e aleatórios do youtube com as primeiras Julias da minha vida e as experiências culinárias interessantes na Bailakit (e, claro, sofrer pra descobrir que receitas não precisavam de leite depois da descoberta da intolerância da Bia). Vocês são mulheres maravilhosas que me ensinaram e ensinam muito e que passaram comigo os melhores e piores momentos da minha vida pessoal.

Ao querido grupo da Gratidão: Gardenal, Juci e Ju Abduch: é impossível mensurar quanta luz e quanta sabedoria existe em cada um de vocês. Vocês me atravessaram de uma maneira única, os sorrisos que demos juntos foram os mais genuínos da minha vida. A energia, quando estamos juntos, é outra! “Gratidão” faz realmente muito sentido quando se trata de vocês.

Aos colegas 014, principalmente àqueles mais chegados, tão especiais e tão importantes pra mim. Cada churrasco na mansão Rett foi (*really really Nepo*) inesquecível. Obrigada por serem os mesmos quando nos encontramos, por nada mudar, mesmo quando não nos vemos há tempos.

Um agradecimento especial à Julia Cibim, ou Juba11, que foi mais que uma colega de quarto, tornou-se uma irmã de alma. Obrigada por ter ido no meu aniversário e não na aula. Obrigada por saber todas as letras de Frozen e Moana e cantar comigo. Agradeço também à sua família, de coração, por me adotarem como a filha/irmã loira da casa. Vocês são muito queridos e estarão em meu coração por toda a minha vida.

Aos queridos amigos das repúblicas Inferno e Milan B: festinhas, jogos de sinuca, piscininha, queijos, risadas e bons momentos. Só consigo sorrir quanto lembro de vocês.

Aos meus amigos de Socorro, Will, Wal, Diego, Gui, Hanna e Cássio: essa banda salvou meus finais de semana na nossa pacata cidadezinha. Vocês representam tanto, representam força, luz, alegria, persistência. Agradeço por estarem comigo nos piores e melhores momentos. Pelo apoio incondicional, pelas muitas e muitas risadas, pelos drinks, pelas jantinhas veggie. Cada momento com vocês renovou minhas forças e alegrou minha alma. E, Will, você é um caso à parte. Gratidão por tanto, por não medir esforços para me ajudar em tudo. Você sempre será mais do que especial pra mim!

Agradeço imensamente ao meu orientador, Bruno Rodrigues, por orientar este trabalho e, especialmente, por não perder a paciência com a minha ansiedade e com as mil mensagens.

DANTAS, Jessica Pavani. Disfunções associadas à Síndrome dos Ovários Policísticos: papel das intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome dos Ovários Policísticos é um distúrbio extensamente heterogêneo, associado ao excesso de hormônios androgênicos, irregularidades menstruais e morfologia de ovários policísticos, variando em um amplo espectro de sintomas clínicos e fatores de risco. Diversas intervenções são propostas para o tratamento da Síndrome. **OBJETIVOS:** Gerais - revisar a literatura acerca dos aspectos relacionados à SOP, bem como os efeitos de abordagens farmacológicas e não farmacológicas nessa síndrome. Específicos - (1) elencar as possíveis disfunções associadas à SOP no que concerne ao perfil metabólico e à Modulação Autonômica Cardíaca; (2) relatar as possibilidades de tratamento estudadas e usadas para a SOP; e (3) verificar os efeitos do Exercício Físico nas disfunções associadas à SOP. **METODOLOGIA:** A base de dados PubMed foi utilizada, através do cruzamento das seguintes palavras-chave: I. “Polycystic Ovary Syndrome AND Metabolic Profile”; II. “Polycystic Ovary Syndrome AND Cardiometabolic Dysfunction”; III. “Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic System”; IV. “Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic Modulation”; V. “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise”; e VI. “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”. Foram considerados critérios de inclusão para esse estudo: (1) textos originais disponíveis em inglês ou português e (2) publicados nos últimos 10 anos (entre 2009 e 2019). Foram considerados critérios de exclusão: (1) pesquisas do tipo revisão bibliográfica; (2) resumos de congressos e (3) capítulos de livros. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Noventa e três artigos foram incluídos na revisão após a leitura de título e resumo e subsequente filtragem a partir dos critérios de inclusão e exclusão dos 155 artigos encontrados. Três e cinco artigos das palavras chave “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise” e “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”, respectivamente, também foram incluídos posteriormente. Diversas disfunções são observadas em mulheres com SOP, como Resistência à Insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, disfunção endotelial, irregularidades menstruais e distúrbios psicológicos. Os tratamentos farmacológicos são variados, com contraceptivos hormonais orais e sensibilizadores de insulina, além de drogas hipoglicemiantes, hipolipemiantes, antiandrogênicas e antiobesidade. A mudança no estilo de vida é a primeira linha de tratamento da SOP, com a prática de exercícios físicos, dieta hipocalórica e acompanhamento nutricional e psicológico, tendo o potencial de evitar e/ou melhorar todos os aspectos disfuncionais supracitados. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Intervenções farmacológicas são efetivas no tratamento da SOP, mas são comumente associadas a reações adversas. Intervenções não farmacológicas, composta principalmente de prática regular de exercício físico e dieta hipocalórica, devem ser a primeira linha no tratamento dos sintomas da Síndrome.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Fisiopatologia; Tratamento; Exercício Físico.

DANTAS, Jessica Pavani. Dysfunctions related to Polycystic Ovary Syndrome: role of pharmacological and non-pharmacological interventions. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a widely heterogeneous disorder associated with excess androgenic hormones, menstrual irregularities and polycystic ovaries morphology. Varying over a broad spectrum of clinical symptoms and risk factors, several interventions has been proposed for the Syndrome treatment. **OBJECTIVES:** General - Reviewing the literature on aspects related to PCOS, as well as the effects of pharmacological and non-pharmacological interventions in this syndrome. Specific - (1) Listing possible dysfunctions associated with PCOS regarding metabolic profile and cardiac autonomic modulation; (2) Reporting the treatment possibilities studied for PCOS; and (3) Verifying the effects of Physical Exercise on associated dysfunctions related to PCOS. **METHODS:** The PubMed database was used by crossing the following keywords: I. Polycystic Ovary Syndrome AND Metabolic Profile; II. Polycystic Ovary Syndrome AND Cardiometabolic Dysfunction; III. Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic System; IV. Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic Modulation; V. Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise; and VI. Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Training. Inclusion criteria were: (1) original full-texts available in English or Portuguese and (2) published in the last 10 years (between 2009 and 2019). Exclusion criteria were: (1) bibliographic review researches; (2) conference abstracts and (3) book chapters. **RESULTS AND DISCUSSION:** Ninety-three articles were included after reading the title and abstract and subsequent filtering from the inclusion and exclusion criteria of the 155 articles found. Three and five articles from the keywords “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise” and “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”, respectively, were later included. Several dysfunctions are observed in women with PCOS, such as Insulin Resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, endothelial dysfunction, menstrual irregularities and psychological disorders. The drug treatments are diverse, with oral hormonal contraceptives and insulin sensitizers being the most used, in addition to hypoglycemic, hypolipemic, antiandrogenic and anti-obesity drugs. Lifestyle change is the first line of treatment for PCOS, with physical exercise, low calorie diet and nutritional and psychological monitoring, potentially preventing and/or improving all the dysfunctional aspects mentioned above. **FINAL CONSIDERATIONS:** Pharmacological interventions are effective in treating PCOS, yet commonly associated with adverse effects. Non-pharmacological interventions, consisting mainly of regular exercise and low-calorie diets, should be the first line in treating the symptoms of the Syndrome.

Key-words: Polycystic Ovary Syndrome; Pathophysiology; Treatment; Physical Exercise.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

17α-OHP	17 α -Hidroxiprogesterona
AES	Sociedade do Excesso de Andrógenos
AMH	Hormônio Anti-Mulleriano
ANSM	Atividade Nervosa Simpática Muscular
CC	Circunferência da Cintura
CO	Contraceptivos Orais
CT	Colesterol Total
DHEA-S	Sulfato de Deidroepiandrosterona
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ESHRE/ASRM	Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
FAI	Índice de Andrógenos Livres
FC	Frequência Cardíaca
FC_{máx}	Frequência Cardíaca Máxima
FCR	Frequência Cardíaca de Repouso
f MATE1	Proteína de Extrusão de Múltiplas Drogas e Toxinas 1
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GLP-1	Peptídeo Semelhante a Glucagon-1
H₂O₂	Peróxido de Hidrogênio
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA-IR	Avaliação do Modelo Homeostático-Resistência à Insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MATE2-K	Proteína de Extrusão de Múltiplas Drogas e Toxinas 2-K
NIH	Institutos Nacionais de Saúde dos EUA
OCT1	Transportador de Cátions Orgânicos-1
OCT2	Transportador de Cátions Orgânicos-2
ON	Óxido Nítrico
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCOSQ	Questionário de Qualidade de Vida Relacionado à SOP
PC-r	Proteína C-reativa
QUICKI	Índice de Verificação Quantitativa da Sensibilidade à Insulina
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RI	Resistência à Insulina
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RSP	Resposta Simpática da Pele
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SI	Sensibilidade à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TG	Triglicérides
TL	Testosterona Livre
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TT	Testosterona Total
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VIRR	Variação do Intervalo R-R
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VO_{2máx}	Consumo Máximo de Oxigênio
VO_{2pico}	Consumo de Oxigênio de Pico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. Geral	13
2.2. Específicos	13
3. METODOLOGIA	13
4. RESULTADOS e DISCUSSÃO	15
4.1. SOP: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA	16
4.2. PERFIL METABÓLICO E MORBIDADES RELACIONADAS	20
4.3. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO	22
4.4. FENÓTIPOS DA SOP E DISFUNÇÕES ASSOCIADAS	25
4.5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	26
4.5.1. Sensibilizadores de Insulina	27
4.5.2. Contraceptivos Hormonais Orais	33
4.5.3. Outras Substâncias Estudadas	37
4.6. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA	42
4.6.1. Intervenções Dietéticas e Suplementação Alimentar	42
4.6.2. Exercícios Físicos e os Benefícios na SOP	47
4.6.2.1. Desfechos Metabólicos e Lipídicos	48
4.6.2.2. Desfechos Autonômicos e Hemodinâmicos	56
4.6.2.3. Desfechos Endócrinos e Reprodutivos	61
4.6.2.4. Desfechos Psicológicos	65
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
6. REFERÊNCIAS	75

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é considerada a disfunção mais comum em mulheres em idade reprodutiva. O termo “policístico” refere-se apenas a um recurso diagnóstico da Síndrome: a morfologia ovariana policística, verificada através de ultrassonografia. Os “cistos” são folículos contendo óvulos em diferentes estágios de maturação durante o crescimento folicular. Como veremos, nem todos os fenótipos apresentam essa característica em sua morfologia ovariana. Entretanto, o nome da Síndrome ainda é usado por ter sido reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como tal e, se houvesse a alteração da nomenclatura, a disseminação do conhecimento a respeito das características da SOP poderia ser prejudicada (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Extensamente heterogênea, a SOP manifesta-se através de diferentes fenótipos, variando em um amplo espectro de sintomas clínicos e fatores de risco. A prevalência da SOP pode variar dependendo do critério de diagnóstico: cerca de 6% quando os critérios dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) são utilizados e de aproximadamente 10% segundo os critérios de Rotterdam (ESHRE/ASRM) e da Sociedade do Excesso de Andrógenos (AES) (BOZDAG, 2016). As mulheres diagnosticadas com SOP podem apresentar outras disfunções associadas, como a Resistência à Insulina (RI) e a hiperinsulinemia compensatória, anormalidades lipídicas, inflamação sistêmica de baixo grau, síndrome metabólica, maior predisposição ao sobrepeso/à obesidade, disfunções hemodinâmicas, excesso de andrógenos, hirsutismo (pilosidade excessiva e de aspecto masculino em locais normalmente desprovidos de pelos), hiperandrogenismo, infertilidade, irregularidades menstruais e transtornos psicológicos (JACEWICZ-ŚWIECKA e KOWALSKA, 2018; ESCOBAR-MORREALE, 2018).

O tratamento da SOP consiste em atenuar os sintomas que apresentam maior risco para a saúde e para a vida da paciente em longo prazo, como as disfunções supracitadas associadas à Síndrome Metabólica ou risco cardiovascular. Por outro lado, também é preciso tratar aqueles sintomas que geram insatisfação em outros aspectos da

vida dessas pacientes, por exemplo, melhorando a função reprodutiva daquelas que desejam ter filhos ou reduzindo os níveis de acne e hirsutismo, quando estes se transformam em importantes queixas psicológicas. Assim, o tratamento também deve considerar as expectativas e necessidades de cada mulher (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Uma possibilidade de tratamento dos sintomas-alvo é o uso de fármacos – sensibilizadores de insulina, contraceptivos orais, Citrato de Clomifeno, antiandrogênicos, drogas antiobesidade e outros. O uso de medicamentos possibilita a melhora de diversos aspectos importantes da SOP, mas geralmente os benefícios observados são acompanhados de variados eventos adversos, em diferentes níveis de severidade (PASQUALI, 2018). Portanto, mudanças no estilo de vida também são estudadas – intervenções dietéticas, aconselhamento psicológico e prática de exercícios físicos (BRENNAN et al, 2017).

Uma vida fisicamente ativa, com a prática regular de exercícios físicos, pode trazer inúmeros benefícios, melhorando o perfil antropométrico, o quadro de dislipidemia, o metabolismo da glicose, a pressão arterial e outros desfechos importantes para a SOP (BENHAM et al, 2018; COSTA et al, 2018). Entretanto, as taxas de desistência de programas que intervêm no estilo de vida das pacientes são muito altas e, assim, a manutenção de um estilo de vida saudável e ativo em longo prazo é um desafio que pesquisadores e profissionais da saúde enfrentam (COSTA et al, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

O objetivo geral desta pesquisa foi revisar a literatura acerca dos aspectos relacionados à SOP, bem como os efeitos de abordagens farmacológicas e não farmacológicas nessa síndrome.

2.2. Específicos

1. Elencar as possíveis disfunções associadas à SOP no que concerne ao perfil metabólico e à Modulação Autonômica Cardíaca;
2. Relatar as possibilidades de tratamento estudadas e usadas para a SOP; e
3. Verificar os efeitos do Exercício Físico nas disfunções associadas à SOP.

3. METODOLOGIA

O trabalho consistiu em uma revisão da literatura, na qual a base de dados PubMed foi utilizada, através do cruzamento das seguintes palavras-chave:

- I. “Polycystic Ovary Syndrome AND Metabolic Profile”;
- II. “Polycystic Ovary Syndrome AND Cardiometabolic Dysfunction”;
- III. “Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic System”;
- IV. “Polycystic Ovary Syndrome AND Autonomic Modulation”;
- V. “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise”; e
- VI. “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”.

Foram considerados critérios de inclusão para esse estudo: (1) textos originais disponíveis em inglês ou português e (2) publicados nos últimos 10 anos (entre 2009 e 2019). Foram considerados critérios de exclusão: (1) pesquisas do tipo revisão bibliográfica; (2) resumos de congressos e (3) capítulos de livros.

A seleção dos artigos foi realizada após a leitura do título e do resumo de todos os trabalhos encontrados, com o objetivo de verificar se cada um apresentava relação com a proposta desta pesquisa e se estavam enquadrados nos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, três e cinco artigos dos cruzamentos de palavras-chave “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise” e “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”, respectivamente, também foram incluídos: apesar de não terem exercício/treinamento físico na intervenção aplicada, apresentavam relação com os temas referentes às outras palavras-chave.

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO

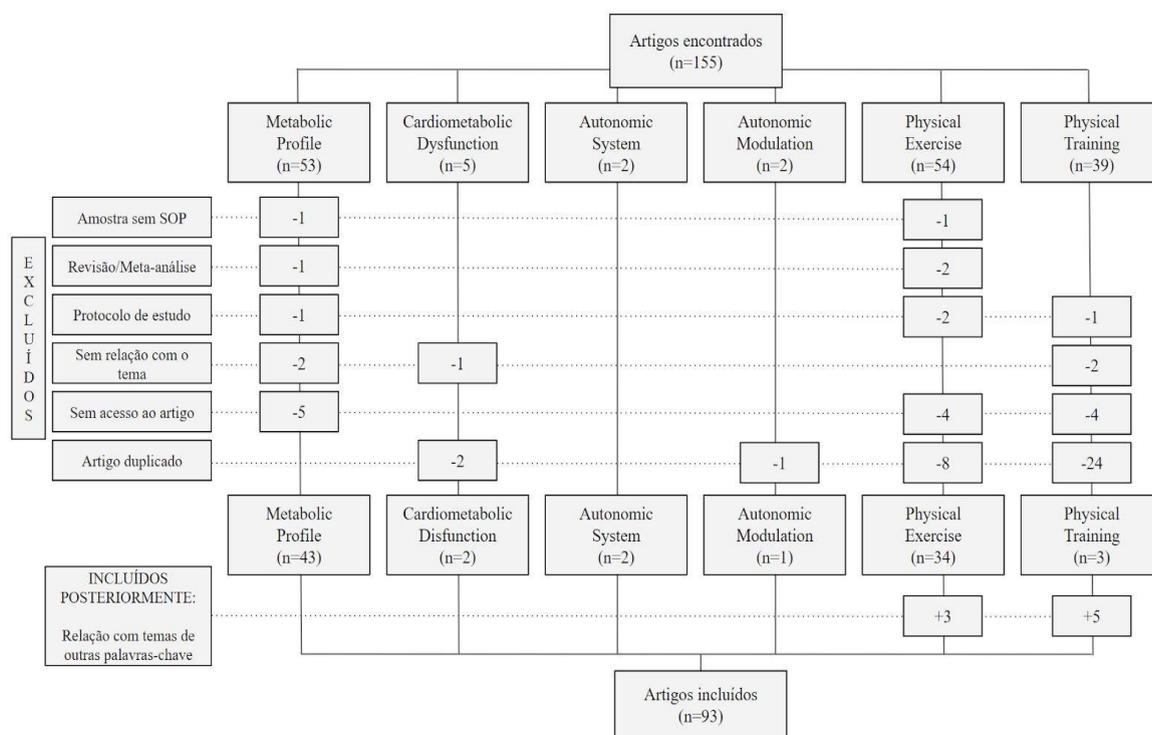


Figura 1 – Artigos incluídos após leitura de título e resumo

Noventa e três artigos foram incluídos na revisão após a leitura de título e resumo, com subsequente filtragem a partir dos critérios de inclusão e exclusão do total de 155 artigos encontrados. Como supracitado, três e cinco artigos das palavras chave “Polycystic Ovary Syndrome AND Physical Exercise” e “Polycystic Ovary Syndrome AND Training”, respectivamente, também foram incluídos posteriormente. A leitura de título e resumo desses artigos mostrou que não havia intervenções de Exercício Físico e/ou Treinamento Físico em sua metodologia e, portanto, deveriam ser excluídos das suas respectivas palavras-chave. Entretanto, esses oito trabalhos apresentaram relações com temas das outras palavras-chave, a saber: intervenções farmacológicas e/ou dietéticas em parâmetros importantes da SOP.

4.1. SOP: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A prevalência da SOP pode variar de 6 a 10%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico. Os critérios dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) são mais restritivos do que os critérios de Rotterdam (ESHRE/ASRM) e da Sociedade do Excesso de Andrógenos (AES), gerando fenótipos distintos e, conseqüentemente, diferentes prevalências (BOZDAG, 2016). Apesar das dificuldades metodológicas encontradas na revisão de Wolf et al (2018), como a falta de comparabilidade entre os estudos, as seleções tendenciosas dos grupos e as amostragens pequenas, parece não haver influências raciais ou étnicas na prevalência da SOP nos diferentes continentes. A obesidade parece aumentar o risco para o desenvolvimento da SOP, visto que mulheres obesas, mesmo que metabolicamente saudáveis, são mais propensas a ter SOP do que mulheres eutróficas metabolicamente saudáveis ou não (MU et al, 2019).

A SOP é uma desordem extensamente heterogênea, podendo apresentar grandes diferenças em sua apresentação clínica e em aspectos fisiopatológicos (ESCOBAR-MORREALE, 2018; PASQUALI e GAMBINERI, 2018; NANDI et al, 2014; LEGRO et al, 2013). Três definições são comumente citadas nos estudos da área. A primeira, provém dos anais de uma conferência de especialistas, realizada em 1990, patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde Infantil e Doenças Humanas (NICHD) do NIH. Nesta definição, a SOP apresenta-se com hiperandrogenismo associado à disfunção ovariana, desde que todos os outros distúrbios conhecidos, caracterizados por excesso de andrógenos, sejam excluídos (ESCOBAR-MORREALE, 2018; PASQUALI, GAMBINERI, 2018; NANDI et al, 2014). Entretanto, percebeu-se que a apresentação clínica da SOP era muito mais variável do que os critérios sugeridos.

Outra conferência de especialistas foi realizada em Rotterdam, na Holanda, em 2003, patrocinada pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM), no intuito de elencar critérios para a caracterização da SOP. Os Critérios de Rotterdam sugerem que o diagnóstico da Síndrome ocorra se a paciente apresentar ao menos dois dos três critérios a seguir, quaisquer que sejam as combinações: (1) presença de oligomenorria

(menstruação com frequência anormal, em intervalos ≥ 35 dias) ou anovulação crônica, (2) sinais clínicos e/ou bioquímicos que sugerissem hiperandrogenismo e (3) ovários policísticos detectados em exame ultrassonográfico, somados à exclusão de outras etiologias (ESHRE/ASRM, 2004). Portanto, poderia haver a combinação dos itens (1) e (3), um fenótipo em que a paciente apresentaria disfunção ovariana e morfologia de ovários policísticos sendo, assim, um tipo não-hiperandrogênico de SOP (PASQUALI e GAMBINERI, 2018). Para alguns pesquisadores a existência deste fenótipo seria conflitante (NANDI et al, 2014).

Em 2006 surge a terceira definição de critérios para diagnosticar a Síndrome, quando a Sociedade do Excesso de Andrógenos (AES) organizou uma força-tarefa composta por especialistas da área, com a proposta de realizar uma revisão sistemática da literatura médica a respeito, avaliando se as duas definições anteriores “seriam consistentes com os dados atualmente disponíveis e se seriam excessivamente estreitas ou injustificadamente amplas” (AZZIZ et al, 2006, p. 4238, tradução da autora). Segundo a força-tarefa, a SOP é necessariamente uma desordem de excesso de androgênios em mulheres, ou seja, seu diagnóstico não pode ser claramente estabelecido se não houver evidências clínicas ou bioquímicas de hiperandrogenismo (AZZIZ et al, 2006).

Entretanto, a Comissão de Redação reconhece a dificuldade em se avaliar o hiperandrogenismo em mulheres por diversos motivos. Em relação aos sinais bioquímicos, os métodos para mensuração são frequentemente imprecisos e insensíveis (AZZIZ et al, 2006). Essa conclusão corrobora com um estudo mais atual de Pasquali e Gambineri (2018), que afirma que as avaliações de hiperandrogenismo normalmente avaliam os níveis de Testosterona Total (TT) e Testosterona Livre (TL), mas que estes, apesar de importantes no *pool* de andrógenos, não são os únicos que deveriam ser considerados. Os autores citam diversos estudos científicos recentes que trazem informações neste aspecto e, assim, concluem que um perfil androgênico mais amplo seria mais apropriado na definição de hiperandrogenismo em mulheres, considerando, além da ovariana, também a atividade androgênica suprarrenal para a definição deste perfil (PASQUALI e GAMBINERI, 2018).

Uma avaliação satisfatória de hiperandrogenismo a partir de sinais bioquímicos é, então, um desafio para futuras pesquisas científicas (PASQUALI e GAMBINERI, 2018). Em relação aos sinais clínicos, o hirsutismo é um dos principais marcadores de hiperandrogenismo, pois o crescimento de pelagem sexual depende principalmente da presença de andrógenos (PASQUALI e GAMBINERI, 2018). Entretanto, a determinação do hirsutismo por meio de escalas visuais é subjetiva, podendo variar entre médicos avaliadores (AZZIZ et al, 2006).

Assim como nos dois critérios anteriores, a Sociedade do Excesso de Andrógenos também reitera a importância de outras desordens androgênicas ou distúrbios relacionados serem excluídos ao se estabelecer o diagnóstico da SOP. Por fim, Azziz et al (2006) concluem que os critérios originais do NIH, de 1990, deveriam ser aceitos com algumas alterações, considerando os critérios de Rotterdam de 2003. O documento da Sociedade do Excesso de Andrógenos traz recomendações para a definição da SOP através de uma abordagem fenotípica, com quatro características-chave da Síndrome: “(1) disfunção ovulatória e menstrual, (2) hiperandrogenismo, (3) características clínicas de hiperandrogenismo e (4) ovários policísticos” (AZZIZ et al, 2006 p. 4239, tradução nossa). Considerando tais características-chave, temos as seguintes recomendações para o diagnóstico da SOP:

1. Disfunção ovulatória e menstrual: apesar de não universal, a disfunção ovulatória é uma característica relevante. Algumas mulheres com SOP podem parecer apresentar ovulação regular, a chamada SOP ovulatória, na qual as pacientes podem ter algum grau de disfunções metabólicas, mas menos severas. Entretanto, esses casos constituem a minoria da população com SOP e, ainda, não é certo que haja a manutenção da ovulação em longo prazo. Além disso, boa parte das pacientes consideradas eumenorreicas com características sugestivas de hiperandrogenismo podem, na verdade, apresentar oligo-anovulação quando examinadas mais cautelosamente, mesmo com sangramentos aparentemente eumenorreicos (AZZIZ et al, 2006);

2. Hiperandrogenismo e/ou 3. Características Clínicas de Hiperandrogenismo: a supracitada característica essencialmente hiperandrogênica da SOP, identificada através de testes laboratoriais e/ou visuais, respectivamente (AZZIZ et al, 2006); e

4. Morfologia de Ovários Policísticos: apesar de não serem encontrados em todas as mulheres com SOP, são vistos em grandes partes dos casos e, portanto, a morfologia ovariana deve ser considerada (AZZIZ et al, 2006).

Por fim, em 2013 a Sociedade de Endocrinologia também realizou uma força-tarefa com o intuito similar ao da Sociedade do Excesso de Andrógenos, revisando a literatura sobre a SOP a fim de elaborar diretrizes para a prática clínica (LEGRO et al, 2013). No documento há critérios para o diagnóstico da SOP, morbidades relacionadas e os possíveis tratamentos. Uma diferença na questão do diagnóstico é percebida neste trabalho se comparado ao da Sociedade do Excesso de Andrógenos: a Sociedade de Endocrinologia traz considerações acerca da idade da paciente a ser diagnosticada, com ponderações a respeito das características maturacionais do sistema reprodutivo na adolescência, na vida adulta e na menopausa, dividindo o procedimento do diagnóstico em tópicos específicos para cada uma destas fases.

Em mulheres adultas, o documento sugere que o diagnóstico seja feito seguindo os já citados critérios de Rotterdam, no qual dois dos três critérios sejam atendidos: excesso de androgênios, disfunção ovulatória e morfologia de ovários policísticos. Dessa forma, os autores não endossam a necessidade de avaliação de androgênios ou a realização de ultrassonografia se a paciente já atender a dois dos três critérios clinicamente, pois distúrbios que mimetizam a SOP são comparativamente fáceis de serem excluídos em mulheres adultas, como hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide e hiperplasia adrenal congênita não clássica, por exemplo (LEGRO et al, 2013).

Em adolescentes, o diagnóstico deve ser baseado em evidências clínicas ou bioquímicas de hiperandrogenismo, mas sempre associados à oligomenorreia persistente, (ou seja, durante mais de dois anos após a menarca), visto que ciclos anovulatórios e a morfologia de ovários policísticos podem ser evidentes em estágios normais da maturação reprodutiva na adolescência, não sendo suficientes para o

diagnóstico. Dessa forma, diagnosticar a Síndrome em adolescentes é um processo menos direto do que em adultas (LEGRO et al, 2013).

Por fim, em mulheres na perimenopausa e na menopausa o diagnóstico pode ser baseado em um histórico bem documentado de longo prazo de oligomenorreia e hiperandrogenismo durante os anos reprodutivos. A morfologia de ovários policísticos pode ser um suporte adicional, mas é menos provável na menopausa devido à redução de tamanho dos ovários e do número de folículos, diminuições normais características do envelhecimento em mulheres sem SOP. Ou seja, o seu diagnóstico na menopausa é ainda mais problemático do que na adolescência. Os autores acreditam que é pouco provável que uma mulher desenvolva SOP na perimenopausa ou na menopausa se ela não apresentou os sintomas mais cedo (LEGRO et al, 2013).

4.2. PERFIL METABÓLICO E MORBIDADES RELACIONADAS

Características antropométricas como Peso, Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Relação Cintura-Quadril (RCQ), podem ser maiores em mulheres em idade reprodutiva com SOP se comparadas a mulheres que não têm a Síndrome, segundo estudo realizado por Echiburú et al (2016). A prevalência da SOP em mulheres de baixo peso é pequena, sendo geralmente relacionada a perfis de sobrepeso e obesidade (ANASTASIOU et al, 2017).

As pacientes também apresentam um risco aumentado de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, pois, segundo Alves et al (2017), o perfil lipídico das mulheres com SOP, especialmente daquelas que apresentam obesidade abdominal, tende a ter níveis diminuídos de HDL e aumentados de LDL e VLDL. O Produto de Acumulação de Lipídios e o Índice de Gordura Visceral também podem ser aumentados na SOP, indicando maior adiposidade visceral e maior possibilidade de distúrbios metabólicos, promovendo um estado pró-inflamatório nestas pacientes (ECHIBURÚ et al, 2016). Entretanto, o estudo lipídômico de Moran et al. (2017) não encontrou diferenças significativas no perfil lipídico entre mulheres com e sem a

Síndrome, mas foram notadas diferenças no perfil lipídico de acordo com o nível de adiposidade, especialmente quando havia excesso de adiposidade abdominal (MORAN et al, 2017).

A obesidade, especialmente a visceral, é considerada um fator de risco bem estabelecido na literatura para eventos metabólicos e cardiovasculares (ALVES et al, 2017). Estes mesmos autores realizaram um estudo metabólico em pacientes com SOP, encontrando “uma interação significativa entre obesidade, testosterona e dislipidemia em mulheres com SOP, o que indica que a própria síndrome é um fator importante nas anormalidades lipoproteicas além dos efeitos da obesidade *per se*” (ALVES et al, 2017, p. 1337, tradução da autora). Portanto, a obesidade parece ser também um fator-chave para o desenvolvimento de dislipidemia na SOP.

A Resistência à Insulina (RI) é outro aspecto importante da Síndrome (ANASTASIOU et al, 2017; ALVES et al, 2017). Embora seja uma entre as várias disfunções vistas em mulheres com SOP acima do peso e com obesidade, a Resistência à Insulina também é encontrada em pacientes eutróficas ou abaixo do peso, apesar de estes grupos apresentarem menor risco de eventos cardiovasculares (ANASTASIOU et al, 2017). A RI pode ser largamente relacionada ao excesso de androgênios, característica presente em vários fenótipos da SOP (ALVES et al, 2017; ZHANG et al, 2018). Neste sentido, o trabalho de Echiburú et al (2016) encontrou correlação positiva entre o Índice de Andrógenos Livres (FAI) e Circunferência da Cintura, Triglicérides (TG), área abaixo da curva de glicose e de insulina, além de correlação negativa com o Índice de Sensibilidade à Insulina (ECHIBURÚ et al, 2016). O estudo de Zhang et al (2018) também encontrou maiores IMC, CC, RCQ e níveis de glicose e de insulina em jejum em pacientes com SOP pré-diabéticas ou com Diabetes Mellitus tipo II (DM2).

Além de ser um indicador de Resistência à Insulina, o Índice de Andrógenos Livres pode indicar a disfunção das células-beta em mulheres com SOP: quanto maiores os níveis do Índice de Andrógenos Livres (FAI), menores a Sensibilidade à Insulina e a função beta celular das pacientes (ZHANG et al, 2018). Assim, mulheres com SOP, especialmente aquelas com fenótipo hiperandrogênico, devem atentar-se ao risco

aumentado de desenvolver intolerância à glicose e Diabetes Mellitus tipo 2 (ZHANG et al, 2018)

Somados, os fatores supracitados indicam um estado pró-inflamatório em pacientes com SOP, intensificando o aumento da prevalência de Síndrome Metabólica (SM) nessa população (ECHIBURÚ et al, 2016). Intervenções no estilo de vida são necessárias, especialmente o controle do peso através de dieta e de exercícios físicos (MORAN et al, 2017). Mesmo quando não há perda significativa de peso associada à prática de exercícios, estes parecem ter um papel importante na prevenção de implicações metabólicas relacionadas a Resistência à Insulina e ao risco de doença cardiovascular por melhorar o perfil lipídico das pacientes (BROWN et al, 2009).

4.3. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

O Sistema Nervoso Autônomo regula diversos processos no organismo e, entre eles, aspectos do sistema cardiovascular (KUPPUSAMY et al, 2015). Mulheres com SOP podem apresentar desequilíbrio da modulação autonômica (JI et al, 2018). No estudo de Ji et al. (2018), a análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) demonstrou que o componente autonômico sobre a Frequência Cardíaca (FC) de mulheres com SOP apresenta modulação simpática aumentada. Apesar de o grupo SOP e o Grupo Controle serem pareados por idade, verificou-se diferença significativa entre IMC e Pressão Arterial (PA) entre grupos e, portanto, os autores acreditam que trabalhos futuros devam ter estes componentes também pareados, no intuito de excluir a possibilidade de que a VFC possa sofrer a influência dos níveis de PA e de IMC, além da Síndrome por si só (JI et al, 2018).

O estudo de Dag et al (2015) acessou componentes do Sistema Nervoso Autônomo em mulheres com e sem SOP através da Resposta Simpática da Pele (RSP) e da Variação do Intervalo R-R (VIRR). O trabalho mostrou que a latência média da Resposta Simpática da Pele nas pacientes com SOP teve um atraso significativo e que a

amplitude da RSP foi significativamente mais baixa em comparação com o grupo controle. Além disso, a Variação média do Intervalo R-R não apresentou diferenças entre SOP e Controle no repouso, mas apresentou significativo atraso na SOP quando as participantes fizeram respiração profunda. Juntos, estes dados sugerem que há disfunção em ambos os Sistemas, Simpático e Parassimpático, em pacientes com SOP (DAG et al, 2015).

Através da microneurografia, avaliação na qual eletrodos são posicionados percutaneamente com o objetivo de obter informações sobre o controle do fluxo simpático para os músculos ou para a pele (STENER-VICTORIN et al, 2009), viu-se que nas mulheres com SOP os marcadores da Atividade Nervosa Simpática Muscular (ANSM) correlacionaram-se inversamente com os níveis de adipocinas. Estas, por sua vez, apresentaram correlação inversa com o Índice de Andrógenos Livres (FAI). A Testosterona e o FAI correlacionaram-se positivamente com a Resistência à Insulina em mulheres SOP. Assim, fica claro que a SOP pode apresentar efeitos inter-relacionados de Resistência à Insulina, hiperandrogenismo, inflamação crônica e disfunção simpática (SHORAKAE et al, 2018). Este estudo corrobora com o estudo de Dag et al (2015), no qual as pacientes com SOP apresentaram níveis de testosterona e de insulina elevados e, segundo os autores, estes fatores podem ter papel importante na disfunção do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) na SOP (DAG et al, 2015).

A questão da obesidade também é relevante nessa discussão. O trabalho de Hashim et al (2015) contou com quatro grupos de mulheres, sendo: Ia) mulheres com SOP e obesas; Ib) mulheres com SOP e não-obesas; IIa) mulheres sem SOP e obesas; e IIb) mulheres sem SOP e não obesas. Entre os achados do estudo, viu-se que as pacientes com a Síndrome têm disfunção simpátovagal, sendo a excitação simpática ainda mais pronunciada nas pacientes obesas. Houve, também, uma correlação positiva entre o nível plasmático de epinefrina e o IMC e a RCQ das pacientes, o que é outro indicativo de que a obesidade, especialmente a abdominal, parece ser um fator importante para a SOP no que tange às questões do Sistema Nervoso Autônomo, visto que o nível de epinefrina plasmático também pode estar relacionado com a atividade nervosa simpática (HASHIM et al, 2015).

As pacientes com SOP com disfunções simpátovagais também apresentam variáveis hemodinâmicas alteradas, como: maiores valores de Frequência Cardíaca Basal, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Duplo Produto, determinante indireto da demanda de oxigênio miocárdica e de sua carga de trabalho (KUPPUSAMY et al, 2015). Ao somar outros prejuízos metabólicos como dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose e excesso de andrógenos etc., ao desbalanço do SNA, os riscos cardiovasculares são potencializados nessa população (KUPPUSAMY et al, 2015).

É imprescindível analisar todo o contexto fisiopatológico das pacientes com SOP pois, segundo o trabalho de Özkeçeci et al (2016), não houve diferenças significativas na VFC entre grupos SOP e Controle, o que indicaria não haver disfunção autonômica nas pacientes com a Síndrome. Entretanto, apesar de as pacientes com SOP apresentarem maiores níveis de Testosterona e de Hormônio Luteinizante (LH), bem como menores níveis de Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) do que as participantes saudáveis, os níveis de glicose em jejum, Colesterol Total (CT), HDL, LDL, triglicérides, estradiol e DHEAS não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Além disso, as participantes eram jovens (médias de idade entre 22 e 23 anos, aproximadamente) e encontravam-se no estágio inicial do processo de diagnóstico da Síndrome. Somadas, estas condições indicam que vários dos fatores de risco cardiovascular não se mostraram aumentados nas pacientes com SOP desta pesquisa e, para os autores, a coexistência desses fatores de risco podem ter maior influência nos anos seguintes de suas vidas, podendo, então, causar disfunção autonômica (ÖZKEÇECI et al, 2016).

Diversos tratamentos têm sido propostos para lidar com os diferentes sintomas da SOP, desde tratamentos farmacológicos, como sensibilizadores de insulina, contraceptivos orais e outros medicamentos, bem como não-farmacológicos, com intervenções no nível de atividade física e na alimentação das mulheres diagnosticadas com a Síndrome.

4.4. FENÓTIPOS DA SOP E DISFUNÇÕES ASSOCIADAS

A maioria dos trabalhos aqui revisados considera a existência de quatro fenótipos da SOP, a saber: (1) hiperandrogenismo, oligoanovulação e morfologia de ovários policísticos; (2) hiperandrogenismo e oligoanovulação; (3) hiperandrogenismo e morfologia de ovários policísticos e (4) oligoanovulação e morfologia de ovários policísticos (DASKALOPOULOS et al, 2015). As mulheres diagnosticadas com a SOP clássica (fenótipo 1) têm características mais severas associadas à Síndrome, mostrando maiores níveis de andrógenos, maior IMC, Pressão Arterial e Resistência à Insulina quando comparadas à SOP ovulatória (fenótipo 3) ou a mulheres saudáveis (MARIO et al, 2017).

Mulheres eutróficas com SOP apresentam maior Resistência à Insulina (RI) do que mulheres saudáveis, sejam elas eutróficas ou obesas, o que indica que, independentemente do IMC, as mulheres com SOP são mais resistentes à insulina, sugerindo que o diagnóstico de SOP *per se* já pode indicar um perfil metabólico mais prejudicado, pois a RI nessas pacientes parece ser intrínseca (STEPTO et al, 2013).

Mulheres diagnosticadas com os fenótipos 1 ou 2 parecem apresentar um quadro mais grave de riscos metabólicos e cardiovasculares e, se a obesidade ainda for presente, o risco pode se tornar maior, pois mulheres com IMC mais alto apresentam maior prevalência de Síndrome Metabólica (DASKALOPOULOS et al, 2015). A população com SOP que também apresenta sobrepeso/obesidade, além de ter RI intrínseca, ainda está submetida à RI extrínseca (relacionada à obesidade) e pode estar sujeita à maiores agravos metabólicos do que as mulheres dos outros três grupos estudados, tendo maior possibilidade de desenvolver DM2 (STEPTO et al, 2013).

Os critérios de Rotterdam consideram a existência de morfologia de ovários policísticos somada à irregularidade menstrual como um dos fenótipos possíveis. Esse fenótipo pode ser considerado “menos severo”, uma vez que não apresenta hiperandrogenismo; no entanto, mesmo pacientes com esse fenótipo da SOP têm níveis de Resistência à Insulina mais elevados do que as mulheres controle (STEPTO et al, 2013). Os fenótipos 3 e 4 parecem ser mais próximos de serem considerados como uma

adversidade ginecológica do que uma condição de grande risco cardiovascular. Entretanto, é aconselhável que as mulheres diagnosticadas com SOP, independentemente do fenótipo, mantenham um estilo de vida saudável, com o objetivo de evitar a obesidade e as possíveis disfunções por ela agravadas (DASKALOPOULOS et al, 2015).

Mulheres com SOP, além da maior RI, também têm níveis de insulina e homocisteína mais elevados do que mulheres controle. Nafiye et al (2010) examinaram mulheres com SOP não hiperandrogênica e não obesas para verificar se haveria correlações entre parâmetros séricos e do líquido folicular quanto a Resistência à Insulina e a concentração de Homocisteína e resultados da fertilização *in vitro* e compararam esses dados com mulheres controle. A RI e os níveis de homocisteína elevados sistemicamente na SOP não se traduziram em níveis elevados desses componentes no ambiente intrafolicular. Entretanto, reduções nos níveis de insulina e de homocisteína afetaram o número e a maturação de ovócitos na SOP, mesmo sem levar a alterações nas taxas clínicas de gravidez (NAFIYE et al, 2010).

Por fim, mulheres com SOP e com IMC ≥ 25 kg/m² podem ter níveis de irisina mais elevados do que mulheres eutróficas. A irisina correlaciona-se com parâmetros como IMC, porcentagem de gordura corporal, CT, TG, LDL, insulina AUC, RI e FAI, todos normalmente aumentados na SOP (LI et al, 2015).

4.5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Diversas intervenções são estudadas para tratar os sintomas da SOP, englobando as mais variadas terapias farmacológicas. Os estudos apresentam intervenções que tencionam melhorar inúmeras disfunções comumente observadas em mulheres com a Síndrome, como as características clínicas (hirsutismo, acne), o metabolismo da glicose, o perfil lipídico, o perfil endócrino, a função reprodutiva, o perfil cardiometabólico, a função endotelial vascular, entre outros.

4.5.1. Sensibilizadores de Insulina

Considerando a associação notável da SOP com a Resistência à Insulina, diversos estudos trazem o uso de sensibilizadores de insulina para melhorar o metabolismo da glicose de mulheres com SOP. O sensibilizador mais usado nos trabalhos é a Metformina. Seus efeitos podem abranger diversas características da SOP, reduzindo o peso corporal e o IMC, melhorando os índices de Resistência à Insulina, diminuindo a hiperinsulinemia, melhorando a dislipidemia através do aumento do Colesterol HDL e redução dos Colesteróis Total, LDL e Triglicérides. Também pode haver redução de hormônios androgênicos, como Testosterona e Androstenediona, e aumento do nível sérico da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG). Por fim, também pode ser observada melhoria do padrão menstrual, com elevação no número anual de ciclos menstruais (TAGLIAFERRI et al, 2017; ZAHRA et al, 2016; FULGHESU et al, 2012; ZIAEE et al, 2012; MORAN et al, 2010). O uso da Metformina ainda pode beneficiar aspectos hemodinâmicos, reduzindo a Pressão Arterial Sistólica e a Pressão Arterial Diastólica, além de melhorar a morfologia ovariana, reduzindo o tamanho dos ovários (ZAHRA et al, 2016).

Outro efeito possível pode se dar na redução da Visfatina, uma adipocina que simula as ações da insulina que tem seus valores circulantes relacionados com a quantidade de tecido adiposo branco, especialmente o abdominal. A Visfatina tem papel no metabolismo da glicose e, quando em níveis elevados, está associada a condições inflamatórias e à disfunção beta-celular (ZAHRA et al, 2016).

A Liraglutida, um análogo do Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1), é usada como terapia antidiabética em doses mais baixas e, em doses mais altas, para potencializar a redução do peso corporal (JENSTERLE et al, 2017). A Liraglutida estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose e melhora a função das células-beta. Também reduz a secreção indevidamente alta de glucagon de forma glicose-dependente. Segundo Kahal et al (2015) o uso da Liraglutida como monoterapia parece trazer melhoras metabólicas significativas, além de melhoras em marcadores

inflamatórios e de estresse oxidativo. Os fatores de coagulação, a função plaquetária, e a função endotelial também são beneficiados com esse fármaco, diminuindo riscos aterotrombóticos possíveis na SOP.

O estudo de Jensterle et al (2017) traz o uso da Liraglutida em monoterapia e combinado com Metformina com a hipótese inicial de que combinar a Metformina a doses mais baixas de Liraglutida poderia aumentar a capacidade de perda de peso, além de oferecer outros benefícios metabólicos e hormonais quando comparado à monoterapia de Liraglutida em altas doses (JENSTERLE et al, 2017). Apesar de a combinação dos fármacos exercer redução no peso corporal, o grupo de monoterapia de Liraglutida apresentou maiores reduções na Circunferência de Cintura e maior número de mulheres que tiveram redução no peso igual ou superior a 5%. Segundo os autores a redução $\geq 5\%$ do peso corporal e a diminuição da CC são, individualmente, marcadores de diminuição de fatores de risco cardiovascular (JENSTERLE et al, 2017).

Apesar de a homeostase da glicose, os níveis de Testosterona Livre e de Androstenediona apresentarem melhoras comparáveis em ambos os grupos, apenas o grupo de combinação dos fármacos reduziu os níveis de Colesterol LDL e Testosterona Total. Por outro lado, o uso da Liraglutida também pode reduzir a prevalência de Síndrome Metabólica em mulheres com SOP de modo mais intenso do que a Metformina (JENSTERLE et al, 2015b). Assim, todo o panorama do estado metabólico da paciente com SOP deve ser considerado para a escolha da melhor intervenção (JENSTERLE et al, 2017).

No trabalho de Aubuchon et al (2009) a Metformina não promoveu as melhoras esperadas. O tratamento resultou em melhora mínima na Sensibilidade à Insulina e, portanto, a hipótese inicial do estudo não foi confirmada: o SHBG não apresentou aumento, assim como os níveis de andrógenos não mostraram redução com o tratamento e, por fim, o FSH também não foi aumentado e as taxas de ovulação não foram melhoradas. A amostra deste estudo apresentava obesidade (IMC com média de 37,3 kg/m²), o que pode ter levado à baixa efetividade da Metformina. Os autores acreditam que outros fatores, ainda não elucidados, possam levar a diferença na resposta à Metformina, sugerindo que outros estudos devam ser realizados para compreender esses

achados (AUBUCHON et al, 2009). De fato, apesar de a Metformina ser usada em diversos estudos, ainda é possível observar que algumas mulheres respondem bem ao tratamento com o fármaco, enquanto outras mulheres, não (FULGHESU et al, 2012). O estudo de características genéticas de pacientes com SOP podem fornecer informações a respeito dessa variabilidade interindividual na resposta aos fármacos.

Os SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único, ou seja, variações na sequência de DNA que afetam somente uma base, resultando em mais de uma forma do gene) podem explicar parte dessas variações (DÍAZ et al, 2010). De maneira semelhante, os Polimorfismos de Nucleotídeo Único dos Receptores de GLP-1 e seus agonistas (GLP-1R e GLP-1RA, respectivamente) estão relacionados às diferenças interindividuais na resposta ao Liraglutida no que tange à redução de peso em mulheres obesas com SOP ou seja, a variabilidade entre mulheres na resposta à Liraglutida pode ocorrer devido à diferenças genéticas (JENSTERLE et al, 2015a).

Genes relacionados à expressão de hormônios e receptores relacionados à SOP podem influenciar na variabilidade na resposta aos fármacos: mulheres portadoras de alelos (mutações) mais longos do gene SHBG (TAAAA)_n e do gene Receptor de Andrógenos [AR] (CAG)_n obtiveram efeitos mais benéficos da terapia com Metformina (DÍAZ et al, 2010) do que mulheres com alelos mais curtos, apresentando melhora mais intensa no perfil lipídico e nos níveis de andrógenos. Outros fatores genéticos, como aqueles envolvidos na farmacodinâmica e na farmacocinética da Metformina, também podem estar relacionados à variabilidade interindividual de resposta à droga (GAMBINERI et al, 2010). Por exemplo, o OCT1 (Transportador de Cátions Orgânicos 1), responsável pela entrada da Metformina no fígado, é altamente polimórfico, e esses polimorfismos podem resultar em captação reduzida da Metformina.

O estudo de Gambineri et al (2010) classificou suas participantes como “Referências”, ou seja, aquelas que apresentaram o alelo de referência em todas as quatro posições no gene OCT1 (56% das participantes – 84/150 mulheres), ou “Variantes”, quando as mulheres carregavam pelo menos um dos quatro polimorfismos estudados pelos autores (44% da amostra – 66/150 mulheres). Ao serem submetidas à Metformina, algumas respostas positivas ao fármaco foram semelhantes entre mulheres

com e sem polimorfismos, revelando que o genótipo de OCT1 não influenciou a resposta à Metformina em termos de padrão menstrual, hiperandrogenismo e tolerância à glicose. Entretanto, mulheres portadoras de polimorfismos no gene OCT1 não alcançaram melhora no perfil lipídico como as mulheres sem polimorfismos. Além disso, mulheres com dois ou mais polimorfismos também apresentaram hiperinsulinemia mais agravada do que as mulheres com apenas um ou nenhum polimorfismo (GAMBINERI et al, 2010).

Não obstante, os estudos dos polimorfismos na SOP ainda apresentam controvérsias. O trabalho de Pedersen et al (2017) também avaliou se polimorfismos nos genes transportadores de Metformina seriam potenciais responsáveis para a variabilidade interindividual da resposta à Metformina. As pacientes foram submetidas a Metformina ou a Metformina somada à pílulas Contraceptivas Orais, e os autores investigaram se houve respostas diferentes ao sensibilizador de insulina considerando as variantes genéticas nos principais transportadores de Metformina (OCT1 e OCT2 – responsáveis pela entrada da metformina no fígado e nos rins, respectivamente e Proteínas de Extrusão de Múltiplas Drogas e Toxinas 1 e 2-K – f MATE1 e MATE2-K, responsáveis pela excreção de metformina hepática e renal, respectivamente).

Os resultados mostraram que o uso da Metformina foi associado a redução de peso e aumento de triglicérides em toda a população do estudo, ou seja, tanto no grupo de Metformina quanto no grupo de Metformina e pílulas contraceptivas. Não houve alterações significativas em outros parâmetros lipídicos ou na Sensibilidade à Insulina. Por fim, ao contrário do esperado e ao contrário do trabalho anterior de Gambineri et al (2010), viu-se que nenhuma das variantes genéticas avaliadas afetou significativamente a resposta à Metformina, o que sugere que as variações genéticas observadas aparentemente não têm um efeito importante em vários parâmetros relevantes para o tratamento com Metformina na SOP (PEDERSEN et al, 2017).

Poucos estudos tratam dos efeitos da Metformina na saúde de suas usuárias depois de o tratamento ter sido terminado. Assim, para investigar os efeitos da Metformina anos após seu uso, um estudo longitudinal foi realizado em mulheres que receberam o fármaco durante a gravidez. Os resultados mostram que mulheres com SOP

submetidas ao sensibilizador de insulina durante a gestação não mantiveram diferença em parâmetros como ganho de peso, Pressão Arterial, níveis de lipídios e de glicose em jejum, Resistência à Insulina e prevalência de Síndrome Metabólica, depois de mais de sete anos após o parto, quando comparadas à mulheres sem a Síndrome que também foram submetidas ao fármaco (UNDERDAL et al, 2018).

Todavia, apesar de o uso do sensibilizador de insulina não oferecer prejuízos em longo prazo para as mães, as crianças submetidas à Metformina durante a fase intrauterina podem apresentar PAS, PAD e glicose em jejum aumentadas oito anos após seu nascimento (RØ et al, 2012). Entretanto, os autores chamam a atenção para o fato de que o aumento da glicose pode estar associado a quaisquer outros fatores alheios à Metformina, dado que outros estudos não trazem aumento da glicose no sangue com o uso desse fármaco. Além disso, estudos avaliando os efeitos da Metformina na Pressão Arterial em longo prazo também não estão disponíveis na literatura. Por fim, a amostra de intervenção do estudo foi pequena (n=12), o que pode ter influenciado os resultados (RØ et al, 2012).

Além da Metformina, outros agentes sensibilizadores de insulina também são estudados para avaliar sua ação no metabolismo glico-insulinêmico, como os Isômeros de Inositol. O tratamento com o estereoisômero Mioinositol foi comparado com o tratamento de Metformina no estudo de Tagliaferri et al (2017). Como o esperado, a Metformina melhorou diversos parâmetros relacionados à SOP, proporcionando o retorno à regularidade menstrual, apoiando achados de que a droga reduz o hiperandrogenismo, além de reduzir níveis de LH e Hormônio Anti-Mulleriano (AHM), enquanto o uso do Mioinositol levou apenas à diminuição na resposta insulínica à carga de glicose, sem mudanças em outros parâmetros clínicos e bioquímicos. Por outro lado, a administração de Mioinositol associada ao uso de Contraceptivos Orais (CO), no trabalho de Minozzi et al (2011) possibilitou melhora no perfil androgênico de modo mais intenso do que com o uso apenas de Contraceptivos Orais. Além disso, a combinação das pílulas com o sensibilizador de insulina também promoveu melhora no perfil lipídico e na Resistência à Insulina (MINOZZI et al, 2011).

Efeitos adversos da Metformina, especialmente gastrointestinais, são sempre presentes nos estudos. Cerca de 21% das pacientes – 7/33 mulheres – abandonaram o estudo por conta de efeitos colaterais da Metformina e, assim, os autores sugerem que o uso do Mioinositol poderia levar à diminuição da dose de Metformina, possibilitando o uso da dosagem eficaz mínima de Metformina para reduzir os distúrbios relacionados à SOP (TAGLIAFERRI et al, 2017). As doses mais elevadas de Metformina podem estar relacionadas à maior prevalência de efeitos adversos (TAGLIAFERRI et al, 2017) e, assim doses mais baixas devem ser preferencialmente usadas, pois a comparação de doses mais altas com doses mais baixas do fármaco revelou que ambas exerceram efeitos semelhantes na melhora dos parâmetros analisados (FULGHESU et al, 2012).

A Rosiglitazona, um sensibilizador de insulina como a Metformina, foi usado em adolescentes com SOP, com seus efeitos comparados ao uso de Contraceptivos Orais (3mg de drospirenona e 30 µg de Etinilestradiol). Ambos possibilitaram melhora no perfil hiperandrogênico das pacientes, mas com melhora mais acentuada no grupo que recebeu contraceptivos. Entretanto, o perfil lipídico foi piorado e a pressão arterial aumentada neste grupo, enquanto o grupo de Rosiglitazona apresentou melhora tanto no perfil lipídico quanto na Sensibilidade à Insulina (TFAYLI et al, 2011). Contudo, apesar de o uso de sensibilizadores de insulina parecer exercer efeitos benéficos no quadro geral das desordens da SOP em adolescentes, este sensibilizador especificamente (Rosiglitazona), teve seu uso suspenso no Brasil em 2010 pela Anvisa, devido ao elevado risco cardiovascular deste fármaco (ANVISA, 2010).

Outro estudo comparou a Metformina com a Pioglitazona (um hipoglicemiante) em desfechos importantes da SOP. Os dois fármacos possuem diferentes mecanismos de ação: enquanto a Metformina melhora a Sensibilidade à Insulina através da ação em tecidos como fígado, tecido adiposo e intestino, reduzindo a produção de glicose hepática, reduzindo a lipólise no tecido adiposo, aumentando a captação de glicose hepática, músculo-esquelética e do tecido adiposo e inibindo a absorção intestinal de glicose, a Pioglitazona, por sua vez, ativa mecanismos que levam ao aumento da transcrição de genes que codificam várias proteínas reguladoras do metabolismo de glicose e lipídios. Essas proteínas amplificam as ações da insulina no fígado e nos

tecidos periféricos, resultando em um melhor controle glicêmico sem aumentar a secreção endógena de insulina (ZIAEE et al, 2012). Os efeitos de ambas as drogas foram semelhantes em parâmetros lipídicos (redução de LDL e Colesterol Total e aumento de HDL) e metabólicos (níveis de açúcar no sangue em jejum, insulina e Índice de Resistência à Insulina). Entretanto, os autores não avaliaram o perfil androgênico e a função reprodutiva das pacientes e, portanto, estudos com esses desfechos na comparação das drogas podem ser sugeridos (ZIAEE et al, 2012).

4.5.2. Contraceptivos Hormonais Orais

Outra terapia grandemente utilizada para melhorar aspectos da SOP, especialmente aqueles envolvendo hiperandrogenismo clínico e bioquímico, se dá no uso oral de Contraceptivos Hormonais. Diversas combinações de estrógenos e progesteronas sintéticos são utilizadas nos estudos. Wang et al (2016) dividiram as participantes do seu estudo em dois grupos, um deles recebendo Drospirerona, combinada com Etinilestradiol (3 mg de DRP + 30 µg de Etinilestradiol), e outro recebendo Acetato de Ciproterona (2 mg de CPA + 35 µg de Etinilestradiol). A Drospirerona, uma progestina esteróide, tem atividades antiandrogênicas e antimineralocorticóides, atividades que faltam à outras progestinas, enquanto o Acetato de Ciproterona parece ter efeitos antiandrogênicos. Os dois grupos também receberam Metformina (dose de 1,5 g/dia) e recomendações dietéticas e de exercício físico, de modo não supervisionado (regime alimentar com carboidratos de baixo índice glicêmico e mínimo de 3 sessões semanais de exercícios aeróbicos, durante 40 minutos).

Apesar de a melhora no metabolismo da glicose, na Resistência à Insulina e na Pressão Arterial ter sido marcadamente superior no grupo que recebeu Drospirerona, os dois tratamentos foram efetivos em reduzir o IMC, a acne e o hirsutismo. Ademais, ambos também tiveram marcadores do perfil lipídico aumentados e, apesar de marcadores negativos como CT, LDL e TG terem sido elevados, o HDL também teve aumento, o que pode ter contrabalanceado os efeitos negativos do uso dos

contraceptivos. Por fim, mulheres com níveis lipídicos normais na linha de base permaneceram com os níveis dentro da faixa normal após o tratamento e ambos os grupos tiveram reduções na relação LDL/HDL, um importante marcador de risco de aterosclerose, indicando possível redução do risco cardiovascular nessas pacientes (WANG et al, 2016).

Moretti et al (2017) compararam os efeitos do uso de Contraceptivos Orais e Placebo com Contraceptivos Orais e Bicalutamida, um antagonista do receptor de andrógenos, ou seja, um medicamento antiandrogênico, no tratamento de hirsutismo severo de pacientes com SOP, além de avaliar seus efeitos na composição corporal e no perfil metabólico dessas mulheres. A intervenção durou 12 meses e, quando finalizada, os autores realizaram todas as avaliações novamente após 6 meses. A escala de Ferriman e Gallwey é uma avaliação subjetiva conhecida no diagnóstico de hiperandrogenismo clínico, que considera hirsutas mulheres com escores ≥ 8 . Nesse estudo os autores consideraram um escore ≥ 20 como critério para definição de hirsutismo severo. Além disso, também foi usado um Videodermatoscópio Computadorizado para quantificar o número e a densidade de folículos capilares em áreas da pele dependentes de androgênios (queixo, tórax e região inferior do abdome) (MORETTI,et al, 2017).

Os dois grupos tiveram reduções no hirsutismo com os tratamentos, apresentando diminuições tanto na avaliação subjetiva (escala de Ferriman e Gallwey) quanto na objetiva (Videodermatoscopia), mas o grupo que recebeu Bicalutamida teve reduções maiores. Entretanto, este grupo também teve aumento nos níveis de Colesterol Total e Colesterol LDL, ou seja, é preciso ter atenção no perfil lipídico das pacientes ao prescrever este medicamento. Assim, parece que os dois tratamentos são efetivos no tratamento de hirsutismo severo. Além disso, os autores sugerem que o uso da Videodermatoscopia seja usado para avaliar os efeitos do tratamento de redução de andrógenos para melhorar o hirsutismo (MORETTI et al, 2017).

Diversos estudos trazem uso de mais de um medicamento para investigar seus efeitos que, combinados, podem proporcionar a melhora de parâmetros que em monoterapia não seriam alcançados ou, ainda para neutralizar os efeitos deletérios de

um fármaco com o uso de outro. Essah et al (2011) compararam os efeitos de 35 µg de Etinilestradiol e Norgestimato como monoterapia aos efeitos de sua combinação com Metformina em mulheres com SOP. Enquanto os marcadores de Sensibilidade à Insulina não foram beneficiados por nenhum dos tratamentos, provavelmente devido à curta duração do estudo (3 meses), outros parâmetros apresentaram melhora apenas no grupo que recebeu Metformina junto aos Contraceptivos Orais: redução no IMC, redução na Testosterona Livre e aumento no SHBG, além de melhora de 69% na Dilatação Mediada por Fluxo, ou seja, um grande efeito benéfico na função endotelial dessas pacientes (ESSAH et al, 2011).

Fica claro, portanto, que os Contraceptivos Orais podem melhorar o perfil endócrino das pacientes com SOP, reduzindo o hiperandrogenismo, mas é possível que o metabolismo da glicose seja prejudicado com seu uso em monoterapia (MORAN et al, 2010), enquanto a Metformina pode exercer melhora na Sensibilidade à Glicose e na hiperinsulinemia (MORAN et al, 2010). O perfil inflamatório, entretanto, pode ser melhorado com o uso de qualquer um desses fármacos: tanto os Contraceptivos Orais quanto a Metformina levaram à redução de Leptina e Aldosterona em mulheres com SOP, dois importantes marcadores de inflamação sistêmica (MORAN et al, 2010). Outro contraceptivo usado foi a combinação de 30 µg de Etinilestradiol (EE), um estrógeno, com 2 mg de Acetato de Clormadinona (CMA), uma progestina. Entre os efeitos foram observadas melhora no hiperandrogenismo clínico e bioquímico e na frequência menstrual, sem prejuízo no metabolismo da glicose (GUIDO et al, 2010).

Alpañés, et al (2017) compararam os efeitos da Metformina com o uso de Contraceptivos Orais (30 µg de Etinilestradiol e 150 µg de Desogestrel) associados a Espironolactona, um fármaco que atua como diurético, aumentando a eliminação de água através da urina, e como anti-hipertensivo, diminuindo a pressão arterial através deste mecanismo. Os dois grupos tiveram peso corporal e IMC reduzidos de maneira semelhante, mas as mulheres que receberam Contraceptivos Orais tiveram reduções tanto no hiperandrogenismo clínico quanto bioquímico (diminuição significativa no hirsutismo e nos níveis de andrógenos), enquanto o grupo submetido à Metformina apresentou apenas aumento no DHEA-S, sem alterações nos outros marcadores

hormonais. Além disso, o uso de CO levou à restauração do padrão menstrual em todas as suas integrantes, enquanto a disfunção menstrual persistiu em muitas mulheres submetidas à Metformina. Com relação ao perfil lipídico, os níveis de HDL e de TG aumentaram apenas no grupo CO, enquanto não foram observadas mudanças em nenhum grupo com relação a LDL e CT, concentrações de insulina de jejum ou índices de Resistência e Sensibilidade à Insulina (ALPAÑÉS et al, 2017).

Os autores chamam a atenção para o fato de que, nos últimos anos, o uso da Metformina tem sido recomendado para pacientes com SOP, especialmente porque estudos mostram que, comparado ao Placebo, a Metformina é superior na melhora do excesso de andrógenos, do padrão menstrual e na taxa de ovulação. Entretanto, os dados deste trabalho fornecem evidências de que o uso de Contraceptivos Orais somados à Espironolactona não influencia negativamente o quadro geral da SOP, ou seja, não há diferenças significativas entre seu uso e o uso de Metformina em parâmetros como índices substitutos de resistência à insulina, perfil lipídico, pressão arterial e frequência de distúrbios metabólicos e hipertensão. Assim, segundo os autores, as preocupações com uma suposta piora nas variáveis cardiovasculares e metabólicas com o uso de CO, quando somado à Espironolactona, não devem limitar o uso dessas drogas em mulheres com o fenótipo clássico de SOP, mas é aconselhável que esse uso seja somado à mudanças no estilo de vida e aconselhamento sobre um estilo de vida mais saudável (ALPAÑÉS, et al, 2017).

Fruzzetti et al (2010) compararam os efeitos do uso de Contraceptivos Orais (20 µg de Etinilestradiol + 3 mg de Drospirenona, Grupo CO) em monoterapia ou combinados com Metformina (Grupo CO+MET) ou Acetato de Ciproterona (Grupo CO+AC) para avaliar se haveria diferenças nas respostas metabólicas, endócrinas e lipídicas entre os tratamentos. Todos os grupos apresentaram melhora no hiperandrogenismo; entretanto, ao observar os demais parâmetros avaliados, vê-se que o uso de Acetato de Ciproterona parece promover diversos prejuízos em pacientes com SOP, ao passo que o uso do Contraceptivo Oral de menor dosagem de estrógenos, sozinho ou combinado com Metformina, pode oferecer benefícios seguros às mulheres com a Síndrome: as mulheres que receberam Acetato de Ciproterona apresentaram

perfil lipídico prejudicado, piora no quadro de hiperinsulinemia e Resistência à Insulina, enquanto ambos os grupos de monoterapia de Contraceptivos e a combinação de Contraceptivos e Metformina apresentou melhora na hiperinsulinemia e na Sensibilidade à Insulina e, ainda, o grupo que recebeu Metformina teve níveis de Colesterol HDL aumentados (FRUZZETTI et al, 2010).

Por fim, doses mais baixas de Etinilestradiol (20 µg *versus* 30 µg) exercem efeitos similares na melhora do hiperandrogenismo, além de promoverem mudanças favoráveis em diversos parâmetros clínicos da SOP, sem efeitos prejudiciais sobre a composição corporal e o metabolismo da glicose, além de oferecerem uma ação mais neutra sobre os lipídios. Desse modo, anticoncepcionais hormonais de doses mais baixas podem ser considerados para tratar diversos sintomas da SOP, com menos prejuízos do que doses mais altas (ROMUALDI et al, 2013).

4.5.3. Outras Substâncias Estudadas

O estudo de Jamilian et al (2017) comparou os efeitos da suplementação de diferentes doses de vitamina D no perfil hormonal, em marcadores de inflamação sistêmica e de estresse oxidativo em mulheres com SOP Resistentes à Insulina. Apesar de os dois grupos receberem Metformina, apenas o grupo que recebeu altas doses de Vitamina D apresentou melhoras significativas nas medidas estudadas, entre elas o metabolismo da glicose, o hiperandrogenismo, a Capacidade Antioxidante Total e os níveis de Proteína C-reativa (JAMILIAN et al, 2017). Outro estudo com suplementação de Vitamina D mostrou reduções consideráveis nos marcadores hepáticos no grupo de suplementação, levando as pacientes de uma categoria de fibrose hepática “moderada” para uma categoria “leve” (JAVED et al, 2019). Como a população com SOP é mais susceptível a desenvolver Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA), este achado pode indicar que a suplementação de Vitamina D pode proporcionar diversos benefícios, incluindo prevenir o desenvolvimento de DHGNA (JAVED et al, 2019).

O estudo de Dastorani et al (2018) mostrou que a suplementação de vitamina D, além de reduções significativas nos níveis de Hormônio Anti-Mulleriano, de insulina, na Resistência à Insulina (HOMA-IR) e nos níveis de LDL e Colesterol Total, também gerou aumento na expressão gênica do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR- γ) que, de modo geral, tem como principais funções a coordenação da adipogênese e a melhora da resistência à insulina; e do Transportador de Glicose-1 (GLUT-1), responsável pelo transporte basal de glicose na maioria das células, também apresentando papel crucial na absorção da glicose cerebral (DASTORANI et al, 2018).

Diversas outras classes de fármacos também são estudadas no tratamento da SOP. A Sinvastatina, um fármaco pertencente do grupo das estatinas e indicada para o tratamento de dislipidemias, pode trazer benefícios semelhantes aos da Metformina em diversas disfunções da SOP, como hiperandrogenismo clínico e bioquímico, composição corporal e marcadores de inflamação sistêmica e de função endotelial. Mas, conforme a expectativa, parece exercer melhoras mais marcantes no perfil lipídico. A administração da combinação dos dois fármacos também é favorável para as mulheres com SOP (BANASZEWSKA et al, 2009). A Atorvastatina, outra estatina, também melhora o perfil lipídico e diminui a inflamação sistêmica (reduzindo os níveis de Proteína C-reativa), mas pode causar prejuízos ao metabolismo da glicose, visto que os níveis séricos de insulina e o índice insulinêmico aumentaram, ao passo que o índice de Sensibilidade à Insulina de todo o corpo (Índice Matsuda) diminuiu após o tratamento de 6 meses com o fármaco, além de não oferecer melhora no perfil androgênico (PUURUNEN et al, 2013).

O Resveratrol, um polifenol com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cardioprotetoras, encontrado naturalmente em alguns alimentos, pode trazer redução do hiperandrogenismo, com possíveis ações na inibição da produção androgênica pelos tecidos ovarianos e adrenais, além de redução na insulina de jejum e melhora na Sensibilidade à Insulina. É possível que a insulina reduzida pelo Resveratrol possa ter contribuído para a redução nos níveis androgênicos, dado que a insulina estimula a produção androgênica adrenal e ovariana (BANASZEWSKA et al, 2016).

O desfecho hormonal pode ser um desfecho muito importante para aquelas mulheres que possuem disfunções reprodutivas e querem engravidar. O Citrato de Clomifeno é uma droga usada para a indução ou aumento no número de ovulações. No estudo de Ismail et al (2014), as participantes eram consideradas resistentes ao Citrato de Clomifeno se já tivessem recebido cinco comprimidos do fármaco (dose máxima de 250 mg) e não apresentassem resposta folicular após três ciclos. A L-Carnitina é uma substância que tem papéis importantes em diversos processos no organismo, como na produção de energia, no estresse oxidativo e no metabolismo da glicose e mulheres com SOP podem ter níveis abaixo da faixa normal de L-Carnitina. Assim, Ismail et al (2014) avaliaram os efeitos da combinação de L-Carnitina com o Citrato de Clomifeno *versus* o Citrato de Clomifeno com um Placebo nas taxas de ovulação e de gravidez clínica, além de investigar os efeitos da L-Carnitina em parâmetros metabólicos e lipídicos (ISMAIL et al, 2014).

Os dois grupos apresentaram números comparáveis de folículos pré-ovulatórios atingindo >17 mm de diâmetro, nas o grupo que recebeu a L-Carnitina precisou de menos dias para atingir a maturação folicular. Além disso, o endométrio no grupo de intervenção apresentou maior espessura e maiores taxas de gravidez, ocorrendo em 42 de 85 ciclos no Grupo de L-Carnitina (54,5%) e em 5 de 85 ciclos no Grupo Placebo (5,8%). As taxas de aborto espontâneo também foram menores no grupo de intervenção. Os autores acreditam que a adição da L-Carnitina ao tratamento de Citrato de Clomifeno em pacientes com SOP resistentes possa ser considerado como uma primeira linha no manejo de questões reprodutivas da SOP, podendo trazer benefícios para a qualidade da ovulação e na taxa de gravidez clínica e, ainda, maior qualidade de vida devido aos efeitos positivos no perfil lipídico e metabólico. Entretanto, estudos multiclínicos maiores são necessários para avaliar novamente seus efeitos e, assim, considerar essa combinação como primeira linha de tratamento (ISMAIL et al, 2014).

A redução da obesidade pode oferecer diversos benefícios na redução de riscos metabólicos e cardiovasculares na SOP. O Orlistate é um fármaco usado no tratamento da obesidade, tendo como propriedade impedir a atuação de lipases no intestino e, assim, inibir a digestão de triglicerídeos da dieta e diminuir a absorção de lipídios. Ao

comparar seu uso associado a uma dieta de baixo carboidrato e enriquecida de ácidos graxos monoinsaturados, observou-se que o Orlistate proporcionou mais benefícios do que apenas a dieta: ambos reduziram o peso corporal das participantes, mas apenas o grupo que recebeu o fármaco teve melhoras no perfil lipídico. Entretanto, as mulheres deste grupo também apresentaram diversos efeitos adversos como necessidade urgente de ir ao banheiro (54%), manchas oleosas em roupas íntimas (30%), fezes oleosas ou gordurosas (22%) etc. Os autores acreditam que devido ao curto tempo do estudo (3 meses) os efeitos colaterais não chegaram a incomodar as pacientes de modo importante, mas se a duração da pesquisa fosse maior, provavelmente haveria muitas desistências na participação do estudo (MOINI et al, 2014).

Combinar o uso do Orlistate com dieta e, ainda, exercício físico pode oferecer melhoras ainda mais pronunciadas, reduzindo a Pressão Arterial Sistólica e a Diastólica, promovendo melhora na Sensibilidade à Insulina e no perfil androgênico das pacientes, além de reduzir a prevalência da Síndrome Metabólica (PANIDIS et al, 2013).

O Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1 (PAI-1) é um dos principais controladores da coagulação sanguínea. Níveis elevados de atividade e/ou concentração de PAI-1 reduzem a atividade fibrinolítica, tendo relação com o aumento no risco de doenças cardiovasculares. Koiou et al (2013) avaliaram as alterações nos níveis plasmáticos de PAI-1, realizando um tipo de intervenção em mulheres com SOP eutróficas e outro tipo de intervenção em mulheres com sobrepeso/obesidade, sendo: (1) tratamento com Metformina em pacientes com peso normal e (2) tratamento composto de dieta, exercício físico e fármaco (um grupo submetido à Orlistate e outro à Sibutramina) em pacientes com sobrepeso/obesidade. Os tratamentos duraram 6 meses.

As pacientes eutróficas tratadas com Metformina tiveram o IMC reduzido aos 6 meses, além de reduções na Resistência à Insulina, nos níveis de andrógenos circulantes e nos níveis de PAI-1. Já as mulheres com sobrepeso/obesidade tiveram resultados semelhantes, independentemente do fármaco, na redução da Resistência à Insulina e no IMC. Entretanto, outros parâmetros analisados tiveram resultados divergentes: a Sibutramina reduziu os níveis de FAI e de PAI-1, enquanto o Orlistate não surtiu efeito. Ao comparar toda a população do estudo, viu-se que a Metformina foi superior à

Sibutramina na redução do PAI-1. A diminuição nos níveis de PAI-1 parece ter mais relação com as reduções vistas na Resistência à Insulina e nos níveis de andrógenos (KOIOU et al, 2013).

Vosnakis et al (2012) avaliaram os efeitos da Sibutramina, em monoterapia e combinada com dieta, em diversos parâmetros da SOP. Os dois grupos apresentaram redução no peso corporal e aumento na relação LH/FSH após o tratamento, mas os demais parâmetros analisados foram divergentes entre os grupos. O grupo submetido à Sibutramina teve reduções significativas nos níveis de AMH, FSH, Testosterona e no FAI, aumento nos níveis de 17a-OHP e SHBG e valores de LH inalterados após a intervenção. O grupo que não recebeu Sibutramina teve aumento nos níveis de LH e nenhuma outra alteração significativa nas demais medidas. Enquanto o grupo submetido à Sibutramina teve redução na Resistência à Insulina em todos os índices usados, o grupo de dieta teve redução na RI apenas com um aumento no índice QUICKI. Com relação à função reprodutiva, aquelas que receberam Sibutramina tiveram aumento no número médio de folículos ovarianos, o que não foi observado no outro grupo.

Outro suplemento alimentar é o Picolinato de Cromo (CrP), uma forma de Cromo Trivalente (Cr^{3+}), que é encontrado naturalmente nos alimentos. O Cromo ativa várias enzimas envolvidas no metabolismo da glicose e na síntese de proteínas, além de ser um mineral que participa da biossíntese da insulina, participando também do seu aproveitamento pelas células durante o transporte da glicose. Portanto, seu uso é frequentemente associado a melhora da sensibilidade à insulina no nível do receptor de insulina. Apesar de haver estudos sobre os efeitos do Picolinato de Cromo na SOP, os achados ainda apresentam muitas controvérsias. Assim, Ashoush et al (2015) examinaram os efeitos do uso do Picolinato de Cromo na SOP. As mulheres receberam aconselhamento sobre dieta e exercício físico, mas a adesão não foi registrada neste estudo. A suplementação com o Picolinato de Cromo levou a reduções significativas no IMC e na Insulina de Jejum. Apesar de não haver mudanças significativas nos níveis de andrógenos, houve melhora na Resistência à Insulina, nas taxas de ovulação e na indução de normalização da frequência menstrual, especialmente após o quinto mês de intervenção, sugerindo que a duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 16 semanas

para que os resultados positivos sejam observados e sugerindo que o uso de Picolinato de Cromo possa trazer efeitos benéficos nesses desfechos da SOP (ASHOUSH et al, 2015).

Dados os inúmeros fármacos passíveis de serem utilizados na SOP, é preciso considerar aqueles sintomas que mais incomodam e examinar os perfis antropométrico, metabólico, endócrino, lipídico e vascular de cada paciente, avaliando quais disfunções trazem prejuízos e riscos para a mulher e, então, indicar tratamentos farmacológicos que tenham uma relação risco-benefício considerada segura e eficaz. Contudo, outros tratamentos podem ser considerados antes ou em conjunto com tratamentos medicamentosos, conforme discutido a seguir.

4.6. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

A dieta e o exercício físico, sozinhos ou combinados, exercem efeitos benéficos na SOP, o que sugere que a mudança no estilo de vida, composta por dieta balanceada e/ou prática de exercícios físicos pode ser considerado um tratamento possível para diversas disfunções típicas da Síndrome dos Ovários Policísticos (NYBACKA et al, 2011).

4.6.1. Intervenções Dietéticas e Suplementação Alimentar

Diversas abordagens dietéticas foram estudadas. Por exemplo, Foroozanfard et al (2017) avaliaram os impactos de uma Abordagem Dietética para Parar a Hipertensão (DASH), dieta rica em frutas, vegetais e grãos integrais e baixa em gorduras saturadas, colesterol, grãos refinados e doces, com uma dieta Controle. Segundo os autores, a dieta DASH poderia auxiliar as mulheres com SOP a melhorarem perfis metabólicos e hormonais e medidas antropométricas. As duas dietas eram compostas de quantidades iguais de macronutrientes (52-55% de carboidratos, 16-18% de proteínas e 30% de

gorduras totais). O que as diferenciavam eram os grupos de alimentos constituintes (por exemplo: maior consumo de frutas, vegetais, sementes e grãos integrais e menor consumo de açúcar simples na dieta DASH do que na Controle). De fato, a Dieta DASH proporcionou maior perda de peso, além de reduções nos níveis de Hormônio Anti-Mulleriano, Insulina, Resistência à Insulina (HOMA-IR), diminuição do HOMA-B (indicando melhora no funcionamento das células beta-pancreáticas) e Índice de Andrógenos Livres (FAI). Também aumentou os níveis de SHBG e de Óxido Nítrico (ON), indicando que este tipo de dieta pode oferecer melhora na função endotelial das pacientes (FOROOZANFARD et al, 2017).

Já Kazemi et al (2018) compararam outros dois tipos de dieta em pacientes com SOP: A Dieta TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) é considerada uma dieta nutricionalmente balanceada, com carnes e laticínios em sua elaboração. As diretrizes desta dieta sugerem carnes, aves e laticínios com baixo teor de gordura como suas principais fontes de proteína. Já a Dieta de Pulso, na qual as refeições principais (almoço e jantar) são baseadas em ervilhas, lentilhas, grão-de-bico, feijões, saladas e legumes, e nas recomendações da dieta TLC no café da manhã e nos lanches. Em suma, as duas dietas são similares em termos de composição nutricional, mas as participantes do Grupo de Dieta de Pulso consequentemente tiveram seu consumo de carnes reduzido durante a intervenção (KAZEMI et al, 2018). As melhoras mais acentuadas na Dieta de Pulso na resposta da insulina ao Teste de Tolerância Oral à Glicose, nos níveis de triglicérides, Colesterol LDL, Colesterol HDL, relação Colesterol Total/HDL e Pressão Arterial Diastólica sugerem que a diminuição no consumo de carnes e aves pode ser associada à maior diminuição de risco cardiometabólico e DM2 (KAZEMI et al, 2018).

Turner-McGrievy et al (2014) submeteram as participantes do seu estudo a uma dieta padrão de baixa caloria (1200-1500 kcal/dia, dependendo do peso corporal inicial) ou a uma dieta vegana de baixo índice glicêmico, sem restrição calórica, por 3 meses. As mulheres submetidas à dieta vegana perderam mais peso aos 3 meses, mas aos 6 meses já não havia mais diferença na perda de peso corporal entre grupos. Nenhum domínio do questionário sobre qualidade de vida e saúde apresentou diferença entre os grupos. Ademais, também não houve diferença no padrão menstrual, na detecção de

ovulação e na conquista de gravidez entre os dois grupos. Entretanto, houve grande número de desistências ao longo do estudo, reduzindo consideravelmente o número da amostra, o que deve ser considerado na interpretação dos dados. Os dados indicam que uma dieta vegana parece ser mais efetiva em alcançar perda de peso em um menor período, mas outros estudos devem ser realizados para confirmar esses achados, dada a grande taxa de desistência.

Dietas com quantidade de carboidratos reduzida também podem ser benéficas. Gower et al (2013) demonstram que uma dieta composta de 41% de carboidratos pode oferecer maiores vantagens terapêuticas em parâmetros da SOP do que uma dieta padrão composta de 55% de carboidratos. Essas vantagens podem ser vistas como diminuição no índice de Resistência à Insulina, nos níveis de glicose de jejum, insulina de jejum e Testosterona e melhoras no perfil lipídico. Medidas que avaliam o funcionamento das células beta-pancreáticas indicam que a redução dos carboidratos também leva a mudanças favoráveis nessas células, sugerindo redução no risco de desenvolvimento de DM2 (GOWER et al, 2013).

A composição dos Ácidos Graxos plasmáticos em mulheres com SOP pode apresentar níveis mais elevados de Ômega-6, e essa alta concentração de Ômega-6 pode estar correlacionada com maiores níveis de Testosterona, ou seja, hiperandrogenismo mais pronunciado, enquanto maiores concentrações de Ômega-3 podem estar associadas a um perfil lipídico mais saudável em mulheres com SOP, com menores marcadores metabólicos circulantes de lipídios (triacilglicerol e relação triacilglicerol/HDL) (PHELAN et al, 2011). A suplementação de Ômega-3 pode aumentar os níveis de Ácidos Graxos do tipo Poliinsaturados envolvidos em diversos processos no organismo, como o EPA (ácido eicosapentaenóico) e o DHA (ácido docosaheptaenóico).

Mesmo sem alterar os níveis de Ômega-6, com a suplementação de Ômega-3, a relação Ômega-6:Ômega-3 pode ser diminuída (PHELAN et al, 2011). Também pode exercer efeitos positivos no metabolismo da glicose, na Resistência à Insulina e no perfil lipídico das mulheres com SOP com sobrepeso e obesidade, mesmo sem perda de peso corporal, que seria um possível fator de confusão nos resultados (MOHAMMADI et al, 2012). De modo geral, parece que os Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega-6 podem

afetar a via esteroidogênica e o equilíbrio entre as concentrações de Ômega-6 e Ômega-3 plasmáticos podem exercer efeito funcional indireto nesta via e, assim, a dieta pode ser considerada como uma oportunidade de modular diversos parâmetros disfuncionais da SOP, como o hiperandrogenismo e a dislipidemia (PHELAN et al, 2011).

Wong et al (2015) compararam os efeitos de uma dieta de baixo índice glicêmico (BIG) com uma dieta de baixo teor de gorduras (BTG) em características endócrinas e metabólicas de adolescentes com SOP. Os dois grupos receberam sessões presenciais e via telefone de aconselhamento dietético com nutricionistas e oficinas de culinária, para que as participantes aprendessem receitas com os ingredientes que deveriam constar na sua alimentação a partir do início da intervenção. Ademais, os principais ingredientes das oficinas foram fornecidos às participantes para incentivar que preparassem as refeições aprendidas em casa.

Os macronutrientes nas dietas de baixo índice glicêmico e baixo teor de gordura foram compostos, respectivamente, de 45% e 55% de energia proveniente de carboidratos, 35% e 25% de gordura, e 20% de proteínas nas duas dietas. Apesar da grande aderência das adolescentes nas intervenções do estudo, sua amostra foi pequena (n=7 no BIG e n=9 no BTG, não conseguiram atingir o número de 50 participantes, como objetivavam) e o estudo foi caracterizado como piloto. Os autores observaram que as duas intervenções foram efetivas em reduzir o peso e o percentual de gordura corporal das participantes e, ainda, o grupo de baixo índice glicêmico também reduziu a relação Colesterol Total/Colesterol HDL, mas nenhum grupo teve níveis de Testosterona Biodisponível (desfecho primário do estudo) reduzidos (WONG et al, 2015).

Os micronutrientes também devem ser considerados ao elaborar um cardápio que auxilie no tratamento da SOP. O aumento do consumo de frutas e verduras, com consequente aumento das vitaminas A, C e E, que são antioxidantes e combatem espécies reativas de oxigênio, pode podem reestabelecer o equilíbrio oxidativo nas pacientes e, assim, reduzir os danos ao DNA e aumentar sua capacidade de reparo.

Portanto, uma dieta equilibrada, mesmo com pequena perda de peso associada, pode proporcionar importantes efeitos genômico-protetores (SOARES et al, 2016).

Assim, alguns estudos selecionam um tipo de alimento específico, com propriedades nutricionais específicas, e o incluem na dieta, sugerindo que as participantes dos estudos não alterem os demais componentes dietéticos, com o objetivo avaliar os efeitos do alimento específico selecionado. Por exemplo, Ebrahimi-Mamaghani et al (2014) avaliou os efeitos do consumo de cebola vermelha crua em pacientes com SOP e sobrepeso ou obesidade. Os autores concluem que a cebola parece conter propriedades hipocolesterolêmicas, mesmo na presença de Resistência à Insulina.

O uso de alimentos probióticos e prebióticos também pode beneficiar pacientes com SOP, visto que são amplamente usados para diminuir a inflamação, o estresse oxidativo, a Resistência à Insulina, o peso corporal, melhorar o perfil lipídico e, conseqüentemente, diminuir o risco de doenças cardiovasculares. Por isso, Esmaeilnezhad et al (2019) compararam os efeitos da ingestão de Suco de Romã Simbiótico, Bebida Simbiótica (ambos contendo inulina e lactobacilos) e Suco de Romã puro, a hipótese seria que o suco de romã, rico em fitoquímicos e com alta atividade antioxidante, poderia promover o crescimento de bactérias probióticas e produzir Ácidos Graxos de Cadeia Curta, que exercem efeitos anti-inflamatórios, melhoram o índice glicêmico, o perfil lipídico, o perfil endócrino e a obesidade, podendo ser benéfico no quadro da SOP (ESMAEILNEZHAD et al, 2019). A hipótese foi confirmada nos grupos que receberam o de Suco de Romã Simbiótico e a Bebida Simbiótica que, provavelmente, auxiliaram na melhora da microbiota intestinal e, devido a isso, diversos mecanismos puderam ser modificados, levando a melhora do perfil hormonal e metabólico das pacientes (ESMAEILNEZHAD et al, 2019).

Haj-husein, Tukan e Alkazaleh (2015) avaliaram os efeitos do chá de Manjerona, uma erva largamente usada na medicina tradicional, nos perfis hormonal e metabólico de mulheres com SOP. A hipótese do estudo baseia-se em estudos anteriores em modelos animais e humanos, nos quais a planta é usada para diversos fins terapêuticos em diferentes populações pois contém, segundo os autores, propriedades

antioxidantes, anti-inflamatórias e antidiabéticas. A Manjorana parece ter efeitos de sensibilização à insulina e de redução androgênica, especialmente adrenal, dado que o DHEA-S foi o único hormônio androgênico reduzido, sendo considerado principalmente um produto adrenal (HAJ-HUSEIN, TUKAN E ALKAZALEH, 2015).

4.6.2. Exercícios Físicos e os Benefícios na SOP

A dieta, associada ou não com a prática de exercício físico, pode possibilitar melhora em desfechos hormonais e reprodutivos das mulheres com SOP, reduzindo o hiperandrogenismo e restaurando o padrão menstrual (NYBACKA et al, 2011). A prática de exercícios físicos pode melhorar a função cardiopulmonar das pacientes com SOP, além de reduzir marcadores de inflamação sistêmica e melhorar a função endotelial, através do aumento da Dilatação Mediada por Fluxo e da redução da Espessura da Camada Íntima-Média vascular (ORIO et al, 2016). O tipo de exercício físico pode resultar em diferentes desfechos: enquanto o HIT (Treinamento de Alta Intensidade) pode melhorar a função Endotelial, a Resistência à Insulina e os níveis de Colesterol HDL, o Treinamento Resistido pode aumentar a massa magra corporal em melhorar o perfil androgênico de pacientes com SOP (ALMENNING et al, 2015).

Assim, prática de regular de exercícios físicos pode influenciar positivamente inúmeras disfunções associadas à SOP. O capítulo que aborda mais especificamente o objeto de estudo da Educação Física – o Exercício Físico – está dividido em: desfechos metabólicos e lipídicos; desfechos autonômicos e hemodinâmicos; desfechos endócrinos e reprodutivos; e desfechos psicológicos. É válido ressaltar que a divisão dos tópicos nestas categorias dos desfechos foi escolhida para elucidar os efeitos do exercício de modo didático, mas que, na prática, os efeitos observados em um desfecho normalmente são refletidos em outro(s), dadas as relações sistêmicas entre os parâmetros metabólicos, hormonais e reprodutivos do organismo humano.

4.6.2.1 Desfechos Metabólicos e Lipídicos

Manter um estilo de vida fisicamente ativo pode trazer benefícios na composição corporal, com redução da obesidade abdominal e do IMC, mesmo com a realização de atividades físicas bastante simples, como uma marcha estacionária de 30 minutos de duração (TIWARI, PASRIJA e JAIN, 2019). A adição de outras terapias a essa atividade física pode trazer benefícios adicionais, por exemplo, o uso da Metformina no outro grupo analisado nesse estudo de Tiwari, Pasrija e Jain (2019), além dos benefícios supracitados, também apresentou diminuições em marcadores insulinêmicos no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e melhora no hirsutismo. Esses dados sugerem que a prática de atividades físicas simples ainda é mais benéfica do que o sedentarismo, com efeitos positivos em parâmetros importantes da Síndrome dos Ovários Policísticos.

Nybacka, Hellström e Hirschberg (2017) observaram que a dieta e o exercício físico, sozinhos ou em combinação, podem melhorar distúrbios metabólicos de mulheres com SOP com sobrepeso e obesidade, sendo que a dieta é superior em alcançar reduções no Colesterol LDL e na Resistência à Insulina, dado que a redução no consumo de ácidos graxos trans e o aumento no consumo de fibras parecem ser fortes preditores de melhora metabólica, enquanto o exercício físico pode levar a reduções significativas em marcadores de inflamação sistêmica. Mas as duas intervenções são eficientes em melhorar significativamente o peso corporal, os níveis de Testosterona e o padrão menstrual (NYBACKA, HELLSTRÖM e HIRSCHBERG, 2017).

Adolescentes com SOP foram submetidas a um ano de mudanças no estilo de vida, compostas de acompanhamento psicológico (pessoal e familiar), aconselhamento nutricional e prática de exercícios físicos. Menos da metade da população do estudo (26/59) apresentou reduções consideradas significativas no peso corporal e no IMC. Diversos fatores podem ter colaborado para que boa parte da amostra não tenha reduzido o peso, como a Resistência à Insulina, que é um fator dificultador para a perda de peso, a idade das participantes, a motivação de cada participante na mudança dos comportamentos alimentares etc. (LASS et al, 2011).

As meninas que alcançaram significância na redução do IMC apresentaram redução na Síndrome Metabólica, além mudanças em diversos outros marcadores, como Triglicérides, Insulina de Jejum, Espessura Íntima-Média, Índice HOMA Testosterona, FAI e relação LH/FSH, além de aumento no HDL e no SHBG. Esses resultados não foram observados nas meninas que não perderam peso. Aquelas que perderam peso também tiveram redução de oligo-menorreia e amenorreia, mostrando melhora no padrão menstrual. Houve correlação entre as mudanças na Testosterona e no SHBG e mudanças na insulina e Resistência à Insulina, indicando que a insulina é um fator chave relacionado a SOP e a obesidade, não a massa gorda por si (LASS et al, 2011).

Ladson et al (2011b) submeteram mulheres com obesidade e SOP a mudanças no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, e metade da amostra também recebeu Metformina. As intervenções duraram 6 meses. A taxa de desistências do estudo foi muito grande em ambos os grupos. Dessa forma, alguns resultados podem não ter alcançado significância devido ao tamanho reduzido da amostra. As taxas de ovulação não tiveram diferença entre grupos e, apesar de o grupo submetido a Metformina ter níveis de Testosterona reduzidos aos 3 meses, essa redução não se manteve aos 6 meses. A perda de peso corporal também não foi diferente entre grupos, mas o grupo que recebeu Metformina teve aumentos na densidade mineral óssea, na sensibilidade à insulina e nos níveis de colesterol HDL. Entretanto, conforme supracitado, a retenção das participantes foi pequena, o que pode interferir no poder estatístico do estudo. De qualquer maneira, os autores acreditam que a adição de Metformina à terapia de mudanças de estilo de vida em mulheres com SOP e obesidade severa não traga tantos benefícios e que, ainda, outras intervenções podem proporcionar perda de peso muito mais acentuadas e, assim, proporcionar melhorias metabólicas não observadas neste estudo (LADSON et al, 2011b).

Alguns trabalhos avaliaram os efeitos de exercícios aeróbicos em mulheres com SOP. Dantas et al (2015) examinaram os efeitos de uma sessão aguda de exercício aeróbico na sinalização de insulina no músculo esquelético, tanto em mulheres com SOP quanto em controles. Em síntese, os autores acreditavam que mulheres com SOP apresentariam defeitos moleculares na sinalização de insulina em resposta ao exercício,

acarretando prejuízos da translocação do GLUT4 para o sarcolema. Assim, as participantes realizaram uma sessão de exercício aeróbico de 40 minutos. Os resultados contestaram a hipótese inicial, pois a expressão de GLUT4 total e na membrana não apresentou diferenças dentro ou entre os grupos. Após o exercício, a translocação de GLUT4 tendeu a ser significativamente maior nos dois grupos, de maneira semelhante entre eles – portanto, a expressão e a translocação de GLUT4 parecem não ser fatores que expliquem os prejuízos no metabolismo da glicose nessa população.

O estudo de Redman, Elkind-Hirsch e Ravussin (2011), submeteu as participantes a 16 semanas de exercícios aeróbicos e, de modo inesperado, surtiu efeitos difusos no peso corporal: algumas mulheres ganharam cerca de 4 kg, enquanto outras perderam 6 kg após a intervenção. Os autores acreditam que o fato de um acompanhamento dietético não ter sido realizado possa ter, ao menos em partes, sido responsável por esses resultados, com possíveis mecanismos compensatórios metabólicos e comportamentais resultantes da prática de exercícios - pode ter ocorrido redução do gasto de energia em atividades não-exercício e aumento do consumo calórico dietético, causando um balanço energético positivo em mulheres que tiveram aumento de peso (REDMAN, ELKIND-HIRSCH e RAVUSSIN, 2011).

Já Harrison et al (2012) compararam mulheres com e sem SOP submetidas a Exercícios Físicos Aeróbicos por 12 semanas (combinação de intensidades moderada e alta), explorando as relações entre a Resistência à Insulina, o IMC e a aptidão cardiorrespiratória antes e depois do exercício nos dois grupos de participantes. Na linha de base, as mulheres com a Síndrome e com alto IMC e/ou aptidão física reduzida eram mais resistentes à insulina do que mulheres controle com IMC e/ou aptidão física comparáveis. Após a intervenção, o IMC elevado ainda estava associado à maior RI na SOP, mas aumentos na aptidão física levaram à valores de Resistência à Insulina comparáveis entre SOP e Controles, indicando que esses fatores, modificáveis e extrínsecos, impactam mais significativamente a RI em mulheres com SOP, que já são inerentemente resistentes à insulina.

A intervenção também levou a melhoras no peso corporal, no IMC e no VO_{2max} nos dois grupos, sem diferenças entre eles. Apesar de ambos os grupos terem a RI

reduzida após o exercício, o grupo SOP ainda era mais resistente à insulina após a intervenção do que o grupo controle. Os autores concluem que exercícios podem levar à melhora da RI na SOP, mesmo sem perda de peso associada, e que o componente vigoroso do exercício deve ser considerado na prescrição, pois há efeitos positivos que a intensidade moderada pode não alcançar (HARRISON et al, 2012).

Dokras et al (2017) realizaram uma análise secundária de um estudo de mulheres com SOP, avaliando o impacto de três intervenções distintas na Capacidade de Efluxo do Colesterol HDL, um marcador da função do colesterol HDL. Assim, as mulheres foram submetidas (1) ao uso de Contraceptivos Orais como monoterapia, (2) a mudanças no estilo de vida (prática de exercícios físicos, dieta hipocalórica e uso de medicamentos para emagrecer – começaram com Sibutramina mas trocaram este medicamento pelo Orlistate, quando A Sibutramina foi proibida nos Estados Unidos pela FDA) ou (3) Combinação do uso de contraceptivos orais e mudanças no estilo de vida. O estudo também contou com uma avaliação do número e da concentração de partículas das lipoproteínas, ou seja, HDL-P, LDL-P e VLDL-P, vistas através de uma espectroscopia de ressonância nuclear magnética.

Os grupos de Estilo de Vida e de Combinação tiveram redução no IMC e melhora no Índice de Sensibilidade à Insulina, enquanto o grupo de Contraceptivos Orais e de Combinação tiveram reduções nos níveis de Testosterona. A função do Colesterol HDL, medida por sua capacidade de efluxo, foi aumentada no grupo de Contraceptivos Orais, mas também no grupo de Combinação após ajustes por níveis de HDL e Triglicérides. Entretanto, o uso de Contraceptivos Orais levou a uma piora no perfil aterogênico, através de aumentos nos níveis de partículas de LDL grandes e pequenas. Quando a mudança no estilo de vida foi adicionada, ou seja, no grupo de Combinação, os efeitos aterogênicos dos Contraceptivos Orais foram atenuados. Portanto, os autores acreditam que o tratamento de mulheres com obesidade e SOP feito com Contraceptivos Orais deve ser realizado sempre em combinação com a prática de exercícios físicos e dieta hipocalórica, visando atenuar os efeitos adversos dos contraceptivos (DOKRAS et al, 2017).

A inflamação sistêmica também pode estar presente na SOP. No estudo de Covington et al (2016) os glóbulos brancos circulantes estavam muito aumentados em mulheres com SOP (contagem cerca de 30% mais alta), além de os níveis de adiponectina estarem diminuídos (cerca de 150% mais baixos). Portanto, os autores consideram a possibilidade de a obesidade e os níveis alterados de adipocinas serem, ao menos em parte, a causa da inflamação sistêmica nessa população (COVINGTON et al, 2016). O exercício aeróbico não alterou a expressão gênica dos marcadores inflamatórios do tecido adiposo, mas houve tendência em alterar as adipocinas circulantes, melhorando a relação Leptina/Adiponectina de Alto Peso Molecular, além de diminuir o número de leucócitos circulantes, mudando o perfil dessas pacientes de mais pró-inflamatório para mais anti-inflamatório. Ademais, o exercício aeróbico também parece aumentar fatores cardio-protetores como o HDL, a Adiponectina de Alto Peso Molecular (Adiponectin-HMW) e o Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S), além de reduzir os níveis de Leptina e de aumentar a sensibilidade à insulina, trazendo benefícios para melhorar a fisiopatologia da SOP e, assim, sendo uma importante opção de tratamento para muitas das morbidades relacionadas à Síndrome (COVINGTON et al, 2016).

Hutchison et al (2012) compararam a biogênese mitocondrial e o conteúdo lipídico intramuscular de mulheres com e sem SOP, acreditando que essas variáveis apresentariam disfunções na SOP e seriam relacionadas com a Resistência à Insulina aumentada nessas pacientes. Posteriormente, ainda avaliaram se a prática de Exercício Físico afetaria a biogênese mitocondrial, o acúmulo de gordura intramuscular e a Resistência à Insulina. O perfil hormonal das mulheres com SOP na linha de base mostra que elas apresentavam níveis elevados de andrógenos e reduzidos de SHBG. Além disso, também tinham maior Resistência à Insulina, mesmo com IMC, $VO_{2máx}$ e porcentagem de gordura corporal comparáveis com as controle. Entretanto, as mulheres com SOP apresentavam conteúdo de lipídios musculares reduzidos na linha de base, comparadas com as mulheres controle, e o Exercício Físico acarretou em aumento desse conteúdo lipídico em mulheres com SOP e redução em mulheres sem SOP, mesmo com

a Resistência à Insulina sendo diminuída em ambos com o treinamento (HUTCHISON et al, 2012).

De modo contrário ao esperado, não foram notadas diferenças nos marcadores mitocondriais entre as mulheres diagnosticadas com a Síndrome e as não diagnosticadas, e a prática de exercícios também não surtiu efeito nos marcadores mitocondriais, mesmo com redução na RI, sugerindo que as relações anteriormente observadas entre a Resistência à Insulina e a disfunção mitocondrial não são aplicáveis à RI intrínseca da SOP. Os autores concluem que a função mitocondrial do músculo esquelético provavelmente não é fator que contribui com a RI em mulheres com SOP, mas que possivelmente há relação entre a capacidade de armazenamento lipídico muscular e a RI (HUTCHISON et al, 2012).

Konopka et al (2015) compararam a fisiologia mitocondrial do músculo esquelético de mulheres com SOP obesas e resistentes à insulina com mulheres eutróficas sensíveis à insulina. Em suma, as participantes obesas foram alocadas em um grupo de intervenção de cinco sessões semanais de Exercício Aeróbico ou ao grupo de nenhuma intervenção, por 12 semanas. Os autores analisaram a Sensibilidade à Insulina e a eficiência mitocondrial do músculo esquelético em jejum e quatro horas após uma refeição com alto teor de gordura, tanto na linha de base quanto após finalizada a intervenção, para comparar os efeitos do Exercício primeiramente entre mulheres metabolicamente semelhantes (SOP, obesidade e resistência à insulina) e, posteriormente, as mulheres obesas também foram comparadas a mulheres eutróficas sensíveis à insulina, consideradas um grupo de referência saudável, para avaliar se o Exercício Físico traria benefícios e, caso afirmativo, se os benefícios se aproximariam dos valores de referência do grupo de mulheres saudáveis.

Contrariamente ao estudo de Hutchison et al (2012), as mulheres com obesidade apresentavam prejuízo na função das mitocôndrias, com emissão mitocondrial elevada de Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) quando comparadas às mulheres eutróficas. O H_2O_2 é uma Espécie Reativa de Oxigênio (ROS), substância oxidante muito prejudicial à célula. O Exercício Físico levou a reduções significativas na emissão de H_2O_2 nas mulheres com SOP e obesidade, além de aumentar a atividade antioxidante da catalase,

uma enzima que decompõe o Peróxido de Hidrogênio. Assim, após a intervenção com Exercício Aeróbico, a eficiência mitocondrial e as emissões de H_2O_2 não apresentavam diferença entre mulheres obesas e mulheres eutróficas, mesmo com uma perda de peso corporal que não atingiu significância nas mulheres obesas (KONOPKA et al, 2015). O exercício físico também levou à melhora na Sensibilidade à Insulina de mulheres obesas com SOP. Diversas adaptações fisiológicas ao exercício provavelmente foram fatores-chave que contribuiriam para a melhoria da sensibilidade à insulina nessas mulheres, como a melhora observada na capacidade oxidativa mitocondrial do músculo esquelético, a redução da emissão de oxidantes, o aumento da atividade dos sistemas antioxidantes e a redução do dano oxidativo celular, adaptações que foram observadas nas mulheres obesas que foram submetidas ao exercício (KONOPKA et al, 2015).

O estudo de Miranda-Furtado et al (2015) analisou os efeitos do Treinamento Resistido em mulheres com e sem SOP no que concerne ao dano no DNA. Os telômeros constituem a extremidade dos cromossomos, sendo partes do DNA muito repetitivas (várias sequências de TTAGGG em humanos) e não codificantes, tendo como função principal proteger o material genético que o cromossomo transporta, proporcionando estabilidade cromossômica e replicativa. Conforme as células sofrem mitose, ou seja, conforme se dividem para se multiplicar, o tamanho dos telômeros vai sendo reduzido com o passar do tempo. O encurtamento de telômeros limita a proliferação celular e contribui para o desenvolvimento de doenças. Mutações na telomerase, o complexo enzimático que adiciona repetições de DNA aos telômeros (mantendo sua integridade), podem levar ao encurtamento dos telômeros e à apoptose ou senescência celular.

Fatores modificáveis também podem contribuir para o encurtamento dos telômeros, como a obesidade, o estresse e inflamação sistêmica, na qual biomarcadores inflamatórios, como Proteína C-reativa (PC-r) e Homocisteína, parecem estar negativamente correlacionados com o conteúdo de telômeros na SOP. Por outro lado, altas concentrações de androgênios parecem contribuir para o alongamento dos telômeros. Assim, Miranda-Furtado et al (2015) analisaram os efeitos do Treinamento de Resistência Progressivo na modulação dos telômeros e em vias metabólicas e endócrinas de mulheres com SOP. Foram observadas melhoras na composição corporal,

com redução da obesidade abdominal e aumento da massa livre de gordura e redução nos níveis de Testosterona após o treinamento. Ao analisar os grupos separadamente, não houve alteração no conteúdo dos telômeros com o exercício físico. Entretanto, ao considerar todas as mulheres, o conteúdo de telômeros teve redução após o exercício (MIRANDA-FURTADO et al, 2015). Os níveis de homocisteína, de androstenediona e o tempo de treinamento foram as variáveis que mostraram efeito no conteúdo de telômeros, ocasionando redução no seu tamanho após o treinamento.

A Androstenediona aumentou com o treinamento e teve correlação positiva com o conteúdo dos telômeros; os autores acreditam que o aumento da massa livre de gordura e a redução da adiposidade visceral possam ter influenciado negativamente a atividade da aromatase, enzima que converte andrógenos masculinos em hormônios estrogênicos, visto que a Androstenediona é um dos principais substratos dessa enzima e é, portanto, um precursor de hormônios sexuais. A Homocisteína, um biomarcador inflamatório, também sofreu aumento com o treinamento ao considerar todas as participantes. Os achados do trabalho mostram que a Homocisteína interfere no conteúdo de telômeros em mulheres com SOP e, especificamente, um aumento na homocisteína pode aumentar o estresse oxidativo e conseqüentemente reduzir o conteúdo de telômeros (MIRANDA-FURTADO et al, 2015).

Por fim, os autores acreditam que os quatro meses de intervenção possam indicar limitações nos resultados, visto que o encurtamento de telômeros é um processo lento (cerca de 52 pares de bases por ano). Mas, de qualquer forma, deve haver cautela na prescrição de Treinamento Resistido para mulheres com SOP, visto que esse tipo de estímulo leva a aumento nos níveis de Androstenediona e Homocisteína, que, por sua vez, interferem na biologia dos telômeros em mulheres com SOP, induzindo efeitos positivos e negativos, respectivamente, no que diz respeito ao conteúdo de telômeros (MIRANDA-FURTADO et al, 2015).

Ainda a respeito do estudo do DNA, Christiansen et al (2014) realizaram um estudo avaliando o DNA fetal livre de células (cffDNA) de mulheres com SOP. O cffDNA é detectável na circulação materna durante a gestação. A detecção é possível a partir do primeiro trimestre, aumentando no decorrer das 40 semanas gestacionais e

desaparecendo de modo rápido após o parto. Níveis elevados de cffDNA podem estar associados a complicações gestacionais como parto prematuro, pré-eclâmpsia e abortos, além de poder indicar algumas anomalias genéticas do feto. Os efeitos do Exercício Físico ou do uso da Metformina nos níveis de cffDNA, cfmDNA (DNA materno livre de células) e cftDNA (DNA total livre de células) foram analisados por Christiansen et al (2014), que dirigiram um estudo secundário investigando (1) se a prática de Exercícios Físicos durante a gravidez teria impacto nos níveis de cffDNA, cfmDNA e cftDNA (essas pacientes não apresentavam diagnóstico de SOP) e (2) se os níveis de cffDNA, cfmDNA e cftDNA teriam associações com o uso de Metformina em mulheres grávidas com SOP. Os resultados mostram que o treinamento durante a gestação não alterou os níveis de cffDNA, cfmDNA ou cftDNA. Por outro lado, em mulheres com SOP, o uso da Metformina parece reduzir os níveis de cfmDNA e cftDNA, mas não cffDNA (CHRISTIANSEN et al, 2014).

4.6.2.2. Desfechos Autonômicos e Hemodinâmicos

Sá et al (2016) investigaram os efeitos da prática de exercícios aeróbicos na modulação cardíaca de mulheres com SOP. A análise foi feita através da Variabilidade da Frequência Cardíaca, e a hipótese seria de que o exercício aeróbico reduziria a modulação simpática e elevaria a modulação vagal nessas pacientes. As pacientes do grupo de intervenção foram submetidas a três sessões semanais de 40 minutos de exercício aeróbico (caminhada/corrida). Ao longo do estudo houve incrementos mensais na intensidade dos exercícios, em zonas da FC_{máx} das participantes, sendo: fase 1 = 60-70% da FC_{máx}; fase 2 = 70-75% da FC_{max}; fase 3 = 75-80% da FC_{max}; fase 4 = 80-85% da FC_{max}".

As mulheres submetidas ao exercício físico apresentaram Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Sistólica reduzidas após a intervenção, independentemente de alterações no IMC, nos níveis de Testosterona ou de insulina em jejum. Como esperado, a modulação simpática foi reduzida e a parassimpática aumentada com o exercício

físico, o que indica melhora na atividade do SNA e aponta que um estilo de vida fisicamente ativo pode oferecer benefícios na VFC de mulheres com SOP e reduzir os riscos cardiometabólicos nessas pacientes (SÁ et al, 2016).

O treinamento resistido, por sua vez, parece não alterar a VFC e, conseqüentemente, pode não melhorar questões autonômicas, mas ainda pode promover benefícios a outros parâmetros envolvidos na fisiopatologia da SOP, especialmente àqueles relacionados ao perfil hormonal androgênico e, por este motivo, é desejável que também faça parte do programa de treinamento de mulheres com a Síndrome (RIBEIRO et al, 2016).

Outro estudo foi conduzido com a hipótese de que tanto a Eletroacupuntura de Baixa Frequência quanto o Exercício físico seriam tratamentos potenciais para reduzir a atividade simpática em mulheres com SOP (STENER-VICTORIN et al, 2009). As mulheres recrutadas nesse estudo foram randomizadas para o grupo de Eletroacupuntura, Exercício Aeróbico ou Controle. As duas intervenções foram capazes de reduzir a Atividade Nervosa Simpática Muscular (MSNA) e medidas de obesidade (diâmetro abdominal, com a Eletroacupuntura e peso e IMC, com o Exercício Físico), mas apenas a Eletroacupuntura melhorou o padrão menstrual das pacientes.

Outro estudo investigou o efeito de duas intervenções sobre a atividade nervosa simpática em mulheres com SOP: Acupuntura com Estimulação Elétrica e Exercício Físico (STENER-VICTORIN et al, 2009) Os resultados mostraram que Atividade Nervosa Simpática Muscular (MSNA) foi significativamente diminuída em ambos os grupos, o que não ocorreu no Grupo Controle, que não foi submetido a nenhuma intervenção (STENER-VICTORIN et al, 2009).

Sprung et al (2013) avaliaram a função microvascular cutânea mediada por Óxido Nítrico (ON) em mulheres obesas com SOP e controles, tendo a hipótese inicial de que as mulheres com a Síndrome apresentariam prejuízos na vasodilatação em resposta ao aquecimento local gradual da pele, mediado pelo ON. A função microvascular foi avaliada através da infusão intradérmica de um potente bloqueador de ON durante o aquecimento da pele. Posteriormente, os autores submeteram as pacientes

a 16 semanas de exercício físico aeróbico moderado para examinar se o treinamento traria benefícios na função endotelial dessas pacientes.

As mulheres com SOP apresentaram, de fato, prejuízos na função microvascular cutânea mediada por Óxido Nítrico, com redução na biodisponibilidade desse importante vasodilatador, sugerindo maior risco microvascular nessa população. O treinamento melhorou o fluxo sanguíneo e aumentou a contribuição do ON para o aquecimento local, aumentando a biodisponibilidade de Óxido Nítrico e normalizando a vasodilatação das mulheres com SOP, tomando as mulheres controle como referência. O exercício não levou a melhora de parâmetros androgênicos, metabólicos e bioquímicos, o que reforça a ação direta do treinamento no endotélio microvascular, sem fatores de confusão. Esses achados indicam melhora na função microvascular com a prática de exercício aeróbico e apoia outros achados de que o exercício deve ser considerado como terapia importante para a redução dos riscos cardiovasculares das mulheres com SOP (SPRUNG ET AL, 2013).

Costa et al (2018) submeteram mulheres a 16 semanas de exercício aeróbico nas seguintes zonas da intensidade: semanas 1 a 4, 60% a 70% da $FC_{máx}$; semanas 5 a 8, 70% a 75% da $FC_{máx}$; semanas 9 a 12, 75% a 80% da $FC_{máx}$; e semanas 13 a 16, 80% a 85% da $FC_{máx}$. As participantes tiveram melhoras na qualidade de vida em domínios como funcionamento físico, saúde geral e saúde mental; além de melhora na aptidão cardiorrespiratória, com aumento no VO_{2pico} ; no perfil antropométrico, com redução do IMC e da CC; no Colesterol Total e na Pressão Arterial (Sistólica, Diastólica e Média). Considerando que a hipertensão arterial e a obesidade visceral são fatores de risco cardiometabólico bem estabelecidos, essas mulheres obtiveram reduções consideráveis nos riscos cardiovasculares com o treinamento (COSTA et al, 2018).

O estudo de Giallauria et al (2008) alocou suas participantes, todas diagnosticadas com SOP, em dois grupos: Treinamento Aeróbico e Sem Treinamento. O tempo total de treinamento foi de três meses e, após este período, diferenças significativas entre grupos foram percebidas em diversos parâmetros antropométricos e metabólicos. Entre os parâmetros, a Frequência Cardíaca em Repouso (FCR) e Frequência Cardíaca em Repouso Pós Exercício também apresentaram melhora

significativa. Devido ao fato de a resposta da Frequência Cardíaca à recuperação de um exercício ser mediada pela interação dinâmica entre os componentes simpático e parassimpático do Sistema Nervoso Autônomo, os autores concluem que a melhora na FCR está associada à melhora da função autonômica nas pacientes com SOP (GIALLAURIA et al, 2008).

Thomson et al (2012) realizaram um estudo secundário avaliando os efeitos de dieta combinada com exercício aeróbico ou exercício combinado (aeróbico e resistido) na melhora da função endotelial de mulheres com SOP. Os marcadores produzidos pelo endotélio avaliados foram:

Dimetilarginina Assimétrica (ADMA), um inibidor competitivo endógeno da Óxido Nítrico (NO) sintase; Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1), um fator pró-trombótico que inibe a fibrinólise; e Molécula de Adesão Intra-Celular-1 (sICAM-1) e Molécula de Adesão Celular-1 (sVCAM-1), ambas refletindo inflamação crônica de baixo grau do endotélio (THOMSON et al, 2012, pg. 2170, tradução da autora).

Os autores ainda buscaram analisar quais as relações existentes entre os marcadores endoteliais supracitados e a Resistência à Insulina e o perfil hormonal dessas pacientes. Assim, as mulheres foram submetidas à Dieta (DO), Dieta e Exercícios Aeróbicos (DA) ou Dieta e Exercícios Combinados (DC), durante 20 semanas. As três intervenções levaram a reduções significativas no peso corporal e na gordura abdominal, com perdas mais marcantes de gordura abdominal nos grupos submetidos à exercício físico, além de melhora na aptidão física em ambos e na força muscular no grupo que praticou exercícios resistidos. Os três grupos apresentaram uma tendência a terem os níveis de Dimetilarginina Assimétrica reduzidos, além de uma redução significativa nos outros três marcadores endoteliais (sVCAM-1, sICAM-1 e PAI-1). Também houve redução na Insulina, no HOMA-IR, na Testosterona e no FAI e aumento no SHBG, sem diferença entre tratamentos (THOMSON et al, 2012).

Houve relação entre a redução no sICAM-1 e a redução no peso corporal e a massa gorda (total e abdominal) e relação entre o sICAM-1 e alterações em outros marcadores de função endotelial (sVCAM-1 e PAI-1). Após o controle da perda de peso, apenas a associação com sVCAM-1 permaneceu. As reduções no sVCAM-1 também foram relacionadas às reduções na Testosterona e no FAI, que permaneceram significativas após o controle da perda de peso. Como os três grupos tiveram a obesidade reduzida, inclusive o de Dieta, a perda de peso devido à restrição calórica, nos outros dois grupos, pode ter ocultado quaisquer benefícios adicionais do exercício físico e que, talvez, uma intensidade maior poderia ter levado à efeitos adicionais na função endotelial. Assim, grupos controle não submetidos à nenhuma intervenção ou apenas à exercícios físicos poderiam ser úteis na compreensão dos efeitos de cada intervenção na função endotelial das participantes (THOMSON et al, 2012).

Uma análise secundária feita por Stener-Victorin et al (2012), avaliando os efeitos da Eletroacupuntura de Baixa Frequência e do Exercício Físico em marcadores de coagulação e fibrinólise, nas características do tecido adiposo e na Sensibilidade à Insulina de mulheres com SOP, mostrou que os níveis do Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1 (PAI-1) foram significativamente reduzidos apenas no grupo submetido à Eletroacupuntura após a intervenção e após o acompanhamento (16 e 32 semanas, respectivamente), sendo essa a única diferença entre grupos. A redução no PAI-1 indica uma tendência em neutralizar os efeitos pró-trombóticos em que as mulheres com SOP podem se encontrar.

Intragrupos, entre o início e a semana 16, além do PAI-1, o fibrinogênio sérico, o diâmetro sagital (a altura abdominal medida na posição supina) e a PAD diminuíram significativamente no grupo EA de baixa frequência; sem diferença entre grupos. Após 32 semanas, apenas o fibrinogênio sérico permaneceu significativamente menor no grupo EA. Já no grupo de Exercícios, a atividade da Lipoproteína Lipase aumentou e a PA Diastólica diminuiu significativamente. Na semana 32, a PA Diastólica permaneceu menor no grupo de exercício físico e a PAS também foi reduzida. O $VO_{2máx}$ foi melhorado nos dois grupos de intervenção, mas o Exercício não alterou nenhum fator de coagulação estudado. Além disso, nenhuma das intervenções levou a mudanças

antropométricas e metabólicas, como a Resistência à Insulina, talvez por conta de a intensidade, a frequência e a duração das intervenções não terem sido suficientes para alcançar tais resultados (STENER-VICTORIN et al, 2012).

4.6.2.3. Desfechos Endócrinos e Reprodutivos

Ladson et al (2011a) propuseram uma mudança no estilo de vida de adolescentes diagnosticadas com SOP. A terapia incluía dieta e exercícios físicos por 6 meses, sendo que um grupo foi submetido apenas a este tratamento e outro grupo, além dessa intervenção, também recebeu Metformina. Os objetivos eram comparar a perda de peso e os níveis de Testosterona entre as intervenções. Os resultados indicam que a incorporação de Metformina ao estilo de vida das adolescentes não proporcionou efeitos adicionais que justificassem seu uso por não impactarem de maneira positiva sua relação de risco-benefício. Os dois grupos apresentaram melhora na qualidade de vida e na acne após 6 meses, sendo este um marcador de hiperandrogenismo clínico. Entretanto, a Testosterona sérica não teve redução aos 6 meses, apenas aos 3 meses, e apenas no grupo Metformina, ou seja, a alteração sugere tendência em reduzir este marcador, mas não de maneira significativa. As meninas nesse grupo também apresentaram efeitos colaterais gastrointestinais, o que não foi visto naquelas que apenas praticaram exercícios e fizeram dieta (LADSON et al, 2011a).

O Treinamento de Resistência Progressivo pode favorecer mulheres com SOP de modo semelhante às mulheres saudáveis, com aumentos na hipertrofia e na força muscular e paralela redução no percentual de gordura corporal. Inclusive, o excesso de andrógenos observado nessa população na linha de base pode proporcionar aumentos mais marcados de força e, após a intervenção, o hiperandrogenismo foi reduzido nas mulheres com SOP (KOGURE et al, 2018; KOGURE et al, 2016). A função menstrual pode ser melhorada com o treinamento resistido, mas a Resistência à Insulina parece não ser alterada com esse tipo de estímulo (KOGURE et al, 2016).

Jedel et al (2011) compararam a terapia de Eletroacupuntura com o Exercício Físico em mulheres com SOP. Os resultados mostram que as duas intervenções promoveram reduções na Testosterona sérica, em alguns metabólitos de andrógenos e na acne, além de melhorar a frequência menstrual, mas a Eletroacupuntura foi muito superior ao Exercício Físico em todos estes parâmetros. Os autores acreditam que estas intervenções sejam alternativas não-farmacológicas interessantes para a SOP, especialmente a Eletroacupuntura.

Karimzadeh e Javedani (2010) realizaram um estudo comparando a mudança no estilo de vida (dieta hipocalórica e exercícios físicos) com tratamentos farmacológicos e verificar seus efeitos na perda de peso corporal e na função reprodutivas de mulheres com SOP. Assim, as mulheres foram submetidas a um dos seguintes grupos: (1) Citrato de Clomifeno, (2) Metformina, (3) Citrato de Clomifeno e Metformina ou (4) Mudanças no estilo de vida. As intervenções duraram 6 meses. A melhora no ciclo menstrual ocorreu de maneira semelhante nos quatro grupos, bem como as taxas clínicas de gravidez. Entretanto, apenas o grupo de mudanças no estilo de vida atingiram significância na redução da CC, na insulina e nos níveis de LDL, e este grupo e o grupo que recebeu Metformina também tiveram níveis de SHBG aumentados, comparados aos demais grupos. Portanto, devido aos seus efeitos benéficos no perfil metabólico e endócrino das pacientes, as intervenções não farmacológicas no estilo de vida devem ser consideradas como primeira linha de tratamento na SOP (KARIMZADEH e JAVEDANI, 2010).

Houve redução no número de folículos e no número de folículos medindo de 2 a 9 mm, tamanho considerado como critério para a definição de morfologia ovariana de ovários policísticos. A Sensibilidade à Insulina foi aumentada e, como não houve mudança no peso corporal e em hormônios esteroides, a redução no número de folículos pode ter tido relação com o aumento na SI. O treinamento também levou a aumento no conteúdo de gordura intramiocelular, mesmo com aumento na Sensibilidade à Insulina. Assim, os autores apoiam a “observação de que o treinamento físico aumenta o conteúdo lipídico intramiocelular paralelamente à sensibilidade à insulina e a noção de que a característica deletéria do metabolismo do músculo esquelético atribuída à

inatividade na obesidade pode ser revertida com o treinamento físico moderado” (p. 2698). Os autores concluem que o exercício físico proporciona benefícios metabólicos e reprodutivos na SOP, mesmo sem perda de peso associada (REDMAN, ELKIND-HIRSCH e RAVUSSIN, 2011).

Pacientes com SOP resistentes ao Citrato de Clomifeno foram submetidas a uma intervenção de 6 semanas, alocadas em um dos três grupos: Prática de Exercícios Físicos e Dieta hipocalórica (Grupo A), Citrato de Clomifeno como monoterapia (Grupo B) ou Citrato de Clomifeno somado a prática de Exercícios Físicos e Dieta hipocalórica (Grupo C). (PALOMBA et al, 2010). Os grupos que receberam intervenções no estilo de vida tiveram reduções no IMC, na CC, na RCQ, na RI e em andrógenos (Testosterona, Androstenediona, DHEA-S). Com relação à função reprodutiva, o Grupo C foi o que melhor respondeu ao tratamento: o sangramento menstrual ocorreu em 34,4% das pacientes e a taxa de ovulação foi de 37,5%. Nos grupos A e B 12,5% e 9,4%, das mulheres, respectivamente, apresentaram sangramento menstrual, e a mesma porcentagem se manteve para as taxas de ovulação em ambos os grupos.

A adição de Exercícios Físicos e de Dieta Hipocalórica ao uso do Citrato de Clomifeno em mulheres resistentes a este fármaco leva a melhoras significativas em questões menstruais e reprodutivas. A mudança no estilo de vida por si só, reduzindo o peso corporal e, principalmente, a gordura visceral, pode levar a melhoras metabólicas e endócrinas (redução de RI e de andrógenos, respectivamente) que sensibilizam os ovários ao Citrato de Clomifeno, potencializando seu uso. Entretanto, estudos com mais ciclos de Citrato de Clomifeno devem ser realizados, pois este contou com apenas um ciclo. Apesar dos achados clinicamente relevantes, estudos tendo as taxas de nascidos vivos como resultado final primário também são necessários para confirmar esses achados (PALOMBA et al, 2010).

Leonhardt et al (2015) compararam a Eletroacupuntura e o Exercício Físico em desfechos reprodutivos da SOP. Os resultados mostram que a Eletroacupuntura levou a reduções nos níveis de Hormônio Anti-Mulleriano (AMH) após 16 semanas, que se mantiveram reduzidas após mais 16 semanas, ou seja, 32 semanas depois do início do estudo. Também houve redução no Volume Ovariano nesse grupo, provavelmente por

conta da redução androgênica acompanhada, enquanto o grupo submetido aos Exercícios Físicos teve redução na Contagem de Folículos Antrais, o que sugere melhora na função reprodutiva das mulheres com SOP fisicamente ativas, visto que o risco de anovulação aumenta com o número aumentado de folículos antrais nos ovários. Os outros dois desfechos não foram alterados com o Exercício, mas deve-se considerar que o programa de exercícios físicos deste estudo consistiu em sessões não monitoradas por profissionais, com intensidade auto-selecionada: um ritmo que pudesse ser mantido por 30 minutos. Pode-se especular que sessões sistematizadas de exercício pudessem ter trazido outros resultados.

Altos níveis de AMH podem ser considerados marcadores clínicos de disfunção ovulatória e hiperandrogenismo na SOP. Moran et al (2011) avaliaram se a prática de Exercícios Físicos causaria mudanças nas concentrações de Hormônio Anti-Mulleriano e em medidas antropométricas, metabólicas e hormonais relacionadas à SOP. Mulheres com e sem a Síndrome foram submetidas a 12 semanas de exercícios, alternando sessões de exercícios moderados com exercícios de alta intensidade, 3 vezes por semana.

Todas as participantes tiveram redução no IMC e na gordura corporal total e central, além de melhora na Sensibilidade à Insulina. As mulheres com SOP apresentavam níveis de AMH superiores aos níveis das mulheres controle. Após a intervenção, apenas o grupo com SOP teve reduções significativas nesse hormônio. Entretanto, as concentrações após a intervenção, mesmo reduzidas, ainda eram mais altas nas mulheres com SOP, indicando que ainda havia comprometimento na função reprodutiva nessas mulheres (MORAN et al, 2011).

Nybacka et al (2013), encontraram correlação positiva entre os níveis de AMH com o *status* menstrual: mulheres com amenorreia apresentaram níveis de Hormônio Anti-Mulleriano mais altos do que mulheres com oligomenorreia ou menstruação regular. A redução nos níveis de Testosterona Livre parece ser o fator mais forte na predição da diminuição no AMH sérico, e a alimentação nutricionalmente balanceada e hipocalórica pode levar à redução de TL e, conseqüentemente, à redução de AMH. Os níveis do AMH basais mais baixos predisseram a melhora na função menstrual após a

intervenção. Assim como o estudo de Leonhardt et al (2015), não foram observadas, por Nybacka et al (2013), mudanças nos níveis de AMH com o treinamento físico, mesmo quando este foi combinado com dieta. Por outro lado, o exercício proporcionou melhoras na função menstrual de modo semelhante à dieta, combinada ou não com o treinamento físico: cerca de 70% das mulheres, considerando toda a população do estudo, tiveram melhora no padrão menstrual, indo de perfis de amenorreia para oligomenorreia/menstruação regular ou de oligomenorreia para menstruação regular. Ainda, a ovulação foi detectada em cerca de 35% da população total do estudo (NYBACKA et al, 2013).

4.6.2.4. Desfechos Psicológicos

O maior desafio em manter uma intervenção no estilo de vida é a continuidade da prática exercícios físicos em longo prazo, especialmente em mulheres com sobrepeso ou obesidade. Assim, algumas estratégias podem ser usadas para que as mulheres se mantenham fisicamente ativas. Por exemplo, Costa et al (2018) observaram que realizar exercícios em esteira ao ar livre, em pequenos grupos de pessoas com nível de condicionamento físico semelhantes e com supervisão de um profissional qualificado pode auxiliar na resposta afetiva positiva ao exercício e favorecer a aderência ao programa. Além disso, dado que a resposta afetiva ao exercício físico diminui conforme as zonas de intensidade são aumentadas no decorrer das semanas, iniciar a prática com intensidades mais baixas (75% da $FC_{máx}$) também pode ser uma estratégia a se considerar, pois essa intensidade parece ser mais confortável para iniciantes. (COSTA et al, 2018).

O exercício pode proporcionar diversas melhoras no questionário de qualidade de vida, como funcionamento físico, saúde geral e saúde mental. O VO_{2pico} aumentou em 21%, e também houve melhoras em medidas antropométricas (IMC e CC), hemodinâmicas (PAS, PAD e Pressão Arterial Média), Metabólicas (LDL e Colesterol Total) e inflamatórias (TNF- α). A resposta afetiva ao exercício, no geral, variou de “boa” a “razoavelmente boa”. Os autores acreditam que a supervisão de especialistas, o

incremento mensal da intensidade, a possibilidade de treinar em grupo e o ambiente externo (ao ar livre) foram fatores que influenciaram a resposta positiva das mulheres ao exercício, bem como seu comprometimento com a intervenção, possibilitando alta frequência nas sessões de treinamento e seus consequentes benefícios supracitados (COSTA et al, 2018).

O início de um programa de exercícios físicos parece ser percebido como o momento mais fatigante para as participantes, com o esforço físico sendo a barreira mais percebida entre as mulheres com SOP, independentemente do tipo de exercício ao qual são submetidas – aeróbico ou combinado (THOMSON, BUCKLEY e BRINKWORTH, 2016). Mas independentemente do tipo de exercício realizado, de modo geral, uma rotina fisicamente ativa diminui as barreiras e os benefícios percebidos com a prática de exercícios físicos. Ao analisar a opinião das mulheres com SOP quanto à qualidade de vida relacionada à saúde específica da Síndrome, através do questionário PCOSQ, a prática de exercícios aeróbicos parece levar a uma melhora intensa na subescala de desempenho físico, provavelmente porque este grupo teve aumento mais marcado na aptidão cardiorrespiratória, por ter realizado mais exercícios aeróbicos.

Mulheres submetidas apenas à dieta nesse estudo também perceberam mudanças nas barreiras à prática e nos benefícios provenientes do exercício físico (avaliadas através do questionário Exercise Benefits/Barriers Scale – EBBS), mesmo que a intervenção proposta não incluísse o exercício: os autores acreditam que a perda de peso induzida pela restrição alimentar possa ter estimulado as mulheres a aderirem um estilo de vida fisicamente ativo. Portanto, segundo Thomsom, Buckley e Brinkworth (2016), considerar a existência de barreiras e de benefícios relacionados a prática de exercícios físicos potencializa a motivação para o início e para a sustentação de um estilo fisicamente ativo.

Raja-Khan et al (2017) avaliaram a viabilidade de aplicação de um programa de Redução do Estresse com Base no *Mindfulness* (MBSR) em mulheres com SOP, bem como seus efeitos na redução do estresse, no alcance do estado de atenção plena, na melhora da qualidade de vida e em parâmetros cardiometabólicos. Os autores compararam essa intervenção com um programa de Educação Saudável, no qual as

participantes participaram de palestras e atividades de aprendizado ministradas por um nutricionista, com lições sobre dieta, exercício, controle do estresse, complicações e tratamentos para a obesidade. Com as aulas as participantes criaram seus próprios planos de refeições e de exercícios físicos. Os dois tratamentos duraram 8 semanas, com acompanhamento de mais 8 semanas sem contato com os pesquisadores.

O grupo submetido ao *Mindfulness* foi capaz de alcançar atenção plena, teve os níveis de estresse percebido reduzidos e melhora nos escores de depressão de maneira significativa quando comparados ao grupo de Educação Saudável, além de melhora nos escores de ansiedade e de qualidade de vida entre a linha de base e a semana 16, mas de maneira não significativa quando comparado entre grupos. O grupo *Mindfulness* ainda teve reduções nos níveis de glicose em jejum, enquanto o grupo Educação Saudável teve reduções na Pressão Arterial, mas a diferença entre grupos não foi significativa em nenhuma das duas medidas. Não houve redução de peso corporal, IMC, CC, HOMA-IR, insulina de jejum, perfil lipídico, cortisol salivar e PC-r. Assim, os autores acreditam que a mudança na glicose em jejum no grupo *Mindfulness* esteja associada a uma melhora na aderência à dieta e à rotina de exercícios neste grupo, mesmo sem haver reduções associadas no peso corporal, no cortisol e na RI (RAJA-KHAN et al, 2017).

Outros mecanismos que podem explicar essa redução na glicose em jejum, mas que não foram avaliadas neste estudo, se dão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Mesmo sem alterações nos níveis de cortisol salivar, poderiam ter sido avaliados níveis de cortisol urinário em 24 horas ou, ainda, outros mecanismos como alterações na sensibilidade do receptor de cortisol. Outra possibilidade é uma alteração na regulação autonômica, reduzindo a modulação simpática através da prática de *Mindfulness*. Mas, da mesma forma, essa possibilidade não foi explorada neste estudo. A taxa de desistência do estudo foi consideravelmente alta no grupo de Educação Saudável, indicando que esse tipo de terapia precisa de estratégias inovadoras para estimular a aderência a longo prazo. Estudos futuros devem avaliar se os benefícios de uma intervenção de longo prazo de *Mindfulness* levam a mudanças cardiometabólicas e no manejo da obesidade, características importantes na SOP (RAJA-KHAN et al, 2017).

Nidhi et al (2012) compararam os efeitos da prática de Yoga com a prática de exercícios físicos convencionais em complicações associadas à SOP em adolescentes diagnosticadas com a Síndrome. As participantes foram submetidas a 12 semanas de sessões semanais de prática, com uma hora de sessão diária, independentemente do grupo em que estavam alocadas. O grupo submetido ao Yoga teve reduções nos níveis de glicose e insulina em jejum, Resistência à Insulina e Colesterol Total após a intervenção, mudanças não observadas no outro grupo. Ambos os grupos apresentaram reduções nos níveis de Triglicérides, VLDL, e na relação CT/HDL, bem como um aumento nos níveis de HDL.

As adolescentes eram, majoritariamente, de peso corporal normal antes da intervenção, e nenhum dos dois grupos teve mudanças antropométricas após o estudo. Os níveis basais de Testosterona estavam dentro da faixa normal e, por isso, não foram consideradas como desfechos do trabalho. Apesar das diferenças na insulina em jejum na linha de base, o grupo de Yoga teve a insulina em jejum reduzida, enquanto o outro grupo teve a insulina aumentada após o período de intervenção. Cinco dias após finalizada a intervenção, o grupo que praticou exercícios convencionais não apresentava redução na Resistência à Insulina. Segundos os autores, isso pode ter ocorrido porque já havia se passado o efeito agudo do treino, ou seja, pode ter sido um efeito do destreinamento do exercício (NIDHI et al, 2012).

Harris-Glocker et al (2010) realizaram um estudo composto de modificação de estilo de vida, uso de contraceptivos orais e Metformina ou Placebo com o objetivo de investigar se o sensibilizador de insulina traria mais benefícios na melhora da qualidade de vida de adolescentes com SOP e obesidade. As pacientes foram submetidas a 6 meses de aconselhamento nutricional e psicológico em grupo com sessões semanais de exercício físico supervisionado. Ainda foram aconselhadas a praticar outras sessões diárias de exercício físico e a iniciar uma dieta com déficit calórico de cerca de 500 kcal/dia. Antes e após a intervenção as pacientes responderam o questionário PCOSQ, um instrumento validado que objetiva verificar a qualidade de vida relacionada à saúde especificamente para mulheres com diagnóstico de SOP, considerando os seguintes domínios: emoções, peso corporal, padrão menstrual, pelos no corpo (hirsutismo) e

infertilidade. Os dois grupos tiveram reduções significativas no IMC e melhoras significativas em todos os cinco domínios do questionário relacionado à qualidade de vida. Assim, os autores acreditam que a mudança no estilo de vida e o uso de contraceptivos orais sejam estratégias eficientes na melhora psicológica e no bem-estar geral de adolescentes com SOP, não sendo necessário o uso de Metformina ao tratamento por esta não prover nenhum benefício adicional (HARRIS-GLOCKER et al, 2010).

Thomson et al (2010) realizaram um estudo de análise secundária em mulheres com sobrepeso/obesidade e SOP, submetidas a Dieta (DO), Dieta e Exercícios Aeróbicos (DA) ou Dieta e Exercícios Combinados (DC) durante 20 semanas, avaliando seus efeitos em sintomas de depressão e em diversos domínios psicológicos, no que se refere a qualidade de vida relacionados à saúde e à SOP. Os três grupos tiveram reduções significativas no peso corporal e nos sintomas depressivos com as intervenções, havendo também associação significativa entre a perda de peso corporal e a depressão, com maiores reduções no peso traduzindo-se em maiores reduções nas pontuações da escala de depressão. O questionário de qualidade de vida relacionado à saúde teve melhora em diversos domínios, como emoções, peso corporal e problemas menstruais. Os autores acreditam que a intervenção dietética tenha trazido benefícios diversos para as participantes e que a incorporação de exercícios físicos à intervenção não tenha proporcionado benefícios adicionais.

Sintomas depressivos relacionam-se com barreiras percebidas à prática de exercícios físicos, ou seja, a depressão pode desmotivar ou impedir que mulheres com esse transtorno psicológico iniciem ou mantenham-se fisicamente ativas THOMSON, BUCKLEY e BRINKWORTH, 2016). Assim, terapias que visem a melhora psicológica das pacientes podem potencializar os resultados da prática de Exercícios Físicos. O estudo de Cooney et al (2018) comparou a prática de exercícios sozinha ou combinada com Terapia Cognitiva-Comportamental em mulheres com SOP. Apesar de os dois grupos apresentarem peso corporal reduzido com as intervenções e resultados similares na melhora da depressão e em domínios diversos do questionário sobre qualidade de

vida relacionada à saúde, o grupo que recebeu Terapia Cognitiva-Comportamental perdeu o dobro de peso corporal.

Além disso, as mulheres submetidas à psicoterapia também parecem ter apresentado melhoras sutilmente superiores da resposta da FC e do cortisol quando submetidas a um estressor laboratorial: o grupo de Terapia Cognitiva-Comportamental teve redução mais baixa da FC aos 15 minutos após o estressor do que o grupo de EV, indicando um retorno mais rápido à FC basal após o estressor. Com relação aos níveis de cortisol em resposta ao estressor, os dois grupos tiveram pico de cortisol acontecendo aos 15 minutos após o estressor. Na oitava semana, o grupo de Exercícios Físicos teve aumento nos níveis de cortisol, enquanto o outro grupo não apresentou diferenças, comparados à linha de base. A redução na resposta da FC e a manutenção dos níveis de cortisol quando submetidas a um estressor indicam ação da intervenção no Sistema Simpático e no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), respectivamente, sugerindo que o grupo que recebeu a Terapia Cognitiva Comportamental obteve benefícios do acompanhamento psicológico nesses aspectos relacionados à modulação da resposta ao estresse (COONEY et al, 2018).

A Eletroacupuntura pode melhorar sintomas de depressão e ansiedade em mulheres com SOP. Por outro lado, diversos domínios da qualidade de vida podem ser melhorados tanto com a Eletroacupuntura quanto com a prática de Exercícios Físicos, indicando a importância de tratamentos visando a melhora de questões psicológicas envolvidas na SOP (STENER-VICTORIN et al, 2013).

Roessler et al (2013) avaliaram os efeitos da prática de exercício físico de alta intensidade acompanhada de aconselhamento dietético em grupo em medidas cardiorrespiratórias e antropométricas de mulheres com SOP com sobrepeso ou obesidade. Ainda analisaram se a ordem dos tratamentos exerceria influências divergentes nas mesmas pacientes. Portanto, as participantes foram submetidas a oito semanas de treinamento de alta intensidade e, posteriormente, a oito semanas de aconselhamento dietético em grupo (EF:AD). Depois, a ordem foi invertida, e as mesmas participantes participaram de oito semanas de aconselhamento dietético seguidas de oito semanas de exercícios (AD:EF). Não houve período de *washout* entre

uma e outra ordem de terapias. A hipótese seria que o aconselhamento psicológico em grupo auxiliaria na perda de peso por aumentar a coesão do grupo em atingir um objetivo comum.

Após cada intervenção houve redução do peso corporal, do IMC e da Circunferência da Cintura, além de aumento no $VO_{2máx}$. Entretanto, o grupo submetido primeiro ao aconselhamento dietético em grupo teve reduções mais intensas nas medidas antropométricas, o que apoia a hipótese de que um acompanhamento psicológico pode ser benéfico na perda de peso, pois pode auxiliar em questões relacionadas a quaisquer distúrbios alimentares, relacionados ou não à SOP. O treinamento de alta intensidade também pode ter auxiliado na perda de gordura visceral, dado que além do IMC e do peso reduzidos, também houve diminuição na CC. Isso indica que a obesidade abdominal foi reduzida, melhorando o perfil de risco cardiovascular dessas pacientes (ROESSLER et al, 2013).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo geral revisar a literatura acerca dos aspectos relacionados à Síndrome dos Ovários Policísticos, e como objetivos específicos (1) elencar as possíveis disfunções associadas à SOP no que concerne ao perfil metabólico e à Modulação Autonômica Cardíaca; (2) relatar as possibilidades de tratamento estudadas e usadas para a SOP e (3) verificar os efeitos do Exercício Físico nas disfunções associadas à SOP. Para tal, foi realizada a leitura de ensaios clínicos encontrados na base de dados PubMed que fossem elegíveis dados os critérios de inclusão e exclusão. Outras bases de dados foram consultadas, com os mesmos cruzamentos das palavras-chave, mas não foram encontrados artigos extras. A literatura mostra que inúmeros tipos de tratamentos para a SOP têm sido estudados, dada a grande prevalência da Síndrome e as diversas disfunções metabólicas, lipídicas, reprodutivas, hemodinâmicas etc. que podem acompanhá-la.

A complexidade da SOP traz consigo diversas possibilidades quanto aos prejuízos associados: o fenótipo clássico, em que a mulher apresenta excesso de andrógenos, disfunção menstrual e morfologia de ovários policísticos, é considerado o mais prejudicial para a saúde da paciente, com riscos metabólicos e cardiovasculares mais severos. Já os fenótipos não hiperandrogênicos se aproximam mais de problemas ginecológicos do que de risco metabólicos mais importantes.

Mulheres com SOP parecem ter Resistência à Insulina intrínseca à Síndrome e, se a obesidade for presente, também estão sujeitas à Resistência à Insulina extrínseca, relacionada à adiposidade e, se houver considerável adiposidade visceral, esse quadro torna-se ainda mais severo. Também é possível observar intolerância à glicose e insulina aumentada nessas pacientes. Somados, esses fatores podem predispor essas mulheres a desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2.

A SOP também pode ser associada às anormalidades lipoproteicas, com níveis de Colesterol Total, Triglicérides, LDL e VLDL aumentados e de HDL reduzidos. A inflamação sistêmica de baixo grau agregada a esses fatores leva a uma maior prevalência de Síndrome Metabólica nessa população. A Síndrome pode estar

relacionada com danos na função endotelial e com aumento no componente simpático da modulação autonômica. Quando unidas, todas essas disfunções podem elevar notavelmente o risco de eventos cardiovasculares.

O tratamento farmacológico é muito estudado na SOP, sendo os contraceptivos hormonais orais e os sensibilizadores de insulina (especialmente a Metformina) os mais usados. Os contraceptivos orais são muito efetivos na melhora do perfil hiperandrogênico, mas pode trazer consequências metabólicas e lipídicas. Por isso, são estudadas diversas combinações de estrogênio e progesterona, diferentes dosagens dos mesmos e, ainda, associações de contraceptivos orais com outros medicamentos, a fim de neutralizar seus efeitos deletérios. Drogas hipoglicemiantes, hipolipemiantes, antiandrogênicas e antiobesidade também foram estudadas para melhorar os diversos aspectos prejudicados pela SOP. Entretanto, os tratamentos farmacológicos muitas vezes são acompanhados de efeitos adversos, que podem significar desconforto para as pacientes e possível descontinuação do tratamento.

Portanto, terapias não-farmacológicas parecem ser promissoras para melhorar o quadro geral da SOP na sua vasta heterogeneidade. Uma alimentação balanceada, com quantidade reduzida de carboidratos de alto índice glicêmico e quantias ideais de gorduras insaturadas e micronutrientes pode beneficiar essa população. Somada à dieta, a prática de exercícios físicos também surte efeitos significativos. Aqui, a escolha do tipo de exercício físico é relevante: enquanto o treinamento resistido pode aumentar a massa e a força muscular, melhorar a função menstrual e reduzir o hiperandrogenismo, exercícios aeróbicos podem ser traduzidos em melhoras em muitos outros aspectos da Síndrome.

Entre os muitos achados dos estudos, vê-se que a prática regular de exercícios pode levar a melhoras importantes em todas as disfunções supracitadas: Resistência à Insulina, dislipidemias, hiperandrogenismo, disfunção endotelial, modulação autonômica e irregularidades menstruais. Portanto, a maioria dos estudos sugere que os exercícios aeróbicos de intensidade moderada sejam adicionados à rotina das mulheres com SOP, preferencialmente com algumas sessões semanais de exercício vigoroso, se possível, para que alguns efeitos dessa intensidade também sejam aproveitados – como

a maior mobilização de tecido adiposo visceral. O aconselhamento psicológico pode potencializar os efeitos do exercício e da dieta e, ainda, auxiliar na manutenção do novo estilo de vida em longo prazo, por isso também é um componente importante a ser considerado.

A mudança no estilo de vida é considerada a primeira linha de tratamento da SOP. Entretanto, em casos mais severos, o uso de medicamentos mencionados acima pode ser necessário, mas sempre em associação com a prática de exercícios físicos e dieta. É válido ressaltar que o acompanhamento dietético, o acompanhamento psicológico e a prática de exercícios físicos devem ser supervisionados por profissionais capacitados, tanto para a segurança da paciente quanto para maximizar os resultados, visto que estes serão fruto de programas elaborados de maneira individualizada e intransferível, considerando as especificidades da Síndrome dos Ovários Policísticos.

6. REFERÊNCIAS

ALMENNING, Ida et al. Effects of High Intensity Interval Training and Strength Training on Metabolic, Cardiovascular and Hormonal Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 9, p.1-16, 25 set. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138793>.

ALVES, A Couto et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. **International Journal Of Obesity**, [s.l.], v. 41, n. 9, p.1331-1340, 26 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.126>.

ANASTASIOU, Olympia E. et al. Metabolic and androgen profile in underweight women with polycystic ovary syndrome. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [s.l.], v. 296, n. 2, p.363-371, 12 jun. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4422-9>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento. 29 set. 2010. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&101_assetEntryId=400778&101_type=content&101_groupId=33868&101_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&inheritRedirect=true. Acesso em: 10 Ago. 2019.

ALPAÑÉS, Macarena et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. **European Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 177, n. 5, p.399-408, nov. 2017. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-17-0516>.

ASHOUSH, Sherif et al. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [s.l.], v. 42, n. 3, p.279-285, 14 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12907>

AUBUCHON, Mira et al. Metformin Does Not Improve the Reproductive or Metabolic Profile in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 16, n. 10, p.938-946, 19 ago. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1933719109340925>.

AZZIZ, Ricardo et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 91, n. 11, p.4237-4245, nov. 2006. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0178>.

BANASZEWSKA, Beata et al. Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 101, n. 11, p.4322-4328, nov. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1858>.

BANASZEWSKA, Beata et al. Comparison of Simvastatin and Metformin in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Randomized Trial. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 94, n. 12, p.4938-4945, 1 dez. 2009. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1674>.

BENHAM, J. L. et al. Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Obesity**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.275-284, 12 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cob.12258>.

BOZDAG, Gurkan et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 31, n. 12, p.2841-2855, 22 set. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218>.

BRENNAN, Leah et al. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. **Journal Of Women's Health**, [s.l.], v. 26, n. 8, p.836-848, ago. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2016.5792>.

BROWN, Ann J. et al. Effects of Exercise on Lipoprotein Particles in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 41, n. 3, p.497-504, mar. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e31818c6c0c>.

COONEY, Laura G. et al. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 110, n. 1, p.161-172, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.028>.

COSTA, Eduardo Caldas et al. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 50, n. 7, p.1357-1366, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0000000000001579>

COVINGTON, Jeffrey D. et al. Higher circulating leukocytes in women with PCOS is reversed by aerobic exercise. **Biochimie**, [s.l.], v. 124, p.27-33, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2014.10.028>.

CHRISTIANSEN, S.c. et al. The effect of exercise and metformin treatment on circulating free DNA in pregnancy. **Placenta**, [s.l.], v. 35, n. 12, p.989-993, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.09.010>

DAG, Zeynep Ozcan et al. Autonomic dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome. **Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 54, n. 4, p.381-384, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.03.002>.

DANTAS, Wagner Silva et al. GLUT4 translocation is not impaired after acute exercise in skeletal muscle of women with obesity and polycystic ovary syndrome. **Obesity**, [s.l.], v. 23, n. 11, p.2207-2215, 16 set. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21217>.

DASKALOPOULOS, Georgios et al. Excess Metabolic and Cardiovascular Risk is not Manifested in all Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Diagnosis and Treatment. **Current Vascular Pharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.788-800, 9 out. 2015. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1567201812666150120163025>.

DASTORANI, Majid 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. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.94-100, 4 out. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0413-3>.

DÍAZ, Marta et al. Efficacy of metformin therapy in adolescent girls with androgen excess: relation to sex hormone-binding globulin and androgen receptor polymorphisms. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 94, n. 7, p.2800-2804, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.083>.

DOKRAS, Anuja et al. Impact of hormonal contraception and weight loss on high-density lipoprotein cholesterol efflux and lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 86, n. 5, p.739-746, 9 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13310>.

EBRAHIMI-MAMAGHANI, Mehranghiz et al. Effects of raw red onion consumption on metabolic features in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled clinical trial. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.1067-1076, 10 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12311>.

ECHIBURÚ, Bárbara et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. **Metabolism**, [s.l.], v. 65, n. 5, p.776-782, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.006>.

ESCOBAR-MORREALE, Héctor F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.270-284, 23 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.

ESHRE/ASRM, Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 81, n. 1, p.19-25, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.

ESMAEILINEZHAD, Z. et al. Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: A randomized, triple blind, controlled trial. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.201-208, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.002>

ESSAH, Paulina A. et al. Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 96, n. 2, p.501-506, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.091>.

FOROOZANFARD, Fatemeh et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 87, n. 1, p.51-58, 11 abr. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13333>

FRUZZETTI, Franca et al. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 94, n. 5, p.1793-1798, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.016>.

FULGHESU, A. M. et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 27, n. 10, p.3057-3066, 10 jul. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des262>.

GAMBINERI, Alessandra et al. Organic Cation Transporter 1 Polymorphisms Predict the Metabolic Response to Metformin in Women with the Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 95, n. 10, p.204-208, out. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0145>.

GIALLAURIA, Francesco et al. Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 69, n. 5, p.792-798, nov. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03305.x>.

GOWER, Barbara A. et al. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 79, n. 4, p.550-557, 20 maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12175>.

GUIDO, Maurizio et al. Ethinylestradiol-Chlormadinone Acetate Combination for the Treatment of Hirsutism and Hormonal Alterations of Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome: Evaluation of the Metabolic Impact. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 17, n. 8, p.767-775, jul. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1933719110371515>.

HASHIM, Zainab Hasan et al. Autonomic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. **Iran J Reprod Med**. v. 13, n.1, p. 27-34, jan. 2015. PMID: 25653673; PMCID: PMC4306982.

HAJ-HUSEIN, I.; TUKAN, S.; ALKAZALEH, F. The effect of marjoram (*Origanum majorana*) tea on the hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled pilot study. **Journal Of Human Nutrition And Dietetics**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.105-111, 9 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12290>.

HARRIS-GLOCKER, Miranda et al. Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 93, n. 3, p.1016-1019, fev. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.006>.

HARRISON, Cheryce L. et al. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 76, n. 3, p.351-357, 7 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04160.x>.

HUTCHISON, S. K. et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity, mitochondria and computed tomography muscle attenuation in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. **Diabetologia**, [s.l.], v. 55, n. 5, p.1424-1434, 13 jan. 2012. Springer Science

ISMAIL, Alaa M. et al. Adding l-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*, [s.l.], v. 180, p.148-152, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.06.008>.

JACEWICZ-ŚWIECKA, Małgorzata; KOWALSKA, Irina. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies.

Diabetes/metabolism Research And Reviews, [s.l.], v. 34, n. 8, p.e3054, 19 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3054>.

JAMILIAN, Mehri et al. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 12, p.1280-1292, 24 nov. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9121280>.

JAVED, Zeeshan et al. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Nutrients**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.188-199, 17 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010188>.

JEDEL, Elizabeth et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 300, n. 1, p.E37-E45, jan. 2011. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00495.2010>.

JENSTERLE, Mojca et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. **Bmc Endocrine Disorders**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-6, 31 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-017-0155-9>.

JENSTERLE, Mojca et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v. 71, n. 7, p.817-824, 21 maio 2015a. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1868-1>.

JENSTERLE, Mojca et al. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. **Hormones**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.81-90, jan. 2015b. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401383>.

JI, Hae Ri et al. Characteristics of heart rate variability in women with polycystic ovary syndrome. **Medicine**, [s.l.], v. 97, n. 38, p.e12510, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012510>.

KAHAL, Hassan et al. The effects of treatment with liraglutide on atherothrombotic risk in obese young women with polycystic ovary syndrome and controls. **Bmc Endocrine Disorders**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-9, 2 abr. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0005-6>.

KARIMZADEH, Mohammad Ali; JAVEDANI, Mojgan. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate–metformin in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertility**

And Sterility, [s.l.], v. 94, n. 1, p.216-220, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.078>.

KAZEMI, Maryam et al. A Comparison of a Pulse-Based Diet and the Therapeutic Lifestyle Changes Diet in Combination with Exercise and Health Counselling on the Cardio-Metabolic Risk Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1387-1416, 30 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101387>.

KOGURE, Gislaine S. et al. Hyperandrogenism Enhances Muscle Strength After Progressive Resistance Training, Independent of Body Composition, in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [s.l.], v. 32, n. 9, p.2642-2651, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1519/jsc.0000000000002714>.

KOGURE, Gislaine Satyko et al. Resistance Exercise Impacts Lean Muscle Mass in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 48, n. 4, p.589-598, abr. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0000000000000822>.

KOIOU, Ekaterini et al. Disparate effects of pharmacotherapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in women with the polycystic ovary syndrome. **Hormones**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.559-566, 15 out. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1444>

KONOPKA, Adam R. et al. Defects in Mitochondrial Efficiency and H₂O₂ Emissions in Obese Women Are Restored to a Lean Phenotype With Aerobic Exercise Training. **Diabetes**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.2104-2115, 20 jan. 2015. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db14-1701>.

KUPPUSAMY, Saranya et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in patients with polycystic ovary syndrome. **Endocrine Research**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.37-43, 27 maio 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2014.920350>.

LADSON, Gwinnett et al. Effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 95, n. 8, p.2595-2604, jun. 2011a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.048>.

LADSON, Gwinnett et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 95, n. 3, p. 1059-1066.e7, mar. 2011b. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.002>.

LASS, Nina et al. Effect of Lifestyle Intervention on Features of Polycystic Ovarian Syndrome, Metabolic Syndrome, and Intima-Media Thickness in Obese Adolescent

Girls. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 96, n. 11, p.3533-3540, nov. 2011. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1609>.

LEGRO, Richard S. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 98, n. 12, p.4565-4592, dez. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2350>.

LEONHARDT, Henrik et al. Serum anti-Müllerian hormone and ovarian morphology assessed by magnetic resonance imaging in response to acupuncture and exercise in women with polycystic ovary syndrome: secondary analyses of a randomized controlled trial. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.279-287, 28 jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12571>.

LI, Minyan et al. Elevated Circulating Levels of Irisin and the Effect of Metformin Treatment in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 100, n. 4, p.1485-1493, abr. 2015. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2544>.

MARIO, Fernanda; GRAFF, Scheila; SPRITZER, Poli. Adiposity Indexes as Phenotype-Specific Markers of Preclinical Metabolic Alterations and Cardiovascular Risk in Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. **Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes**, [s.l.], v. 125, n. 05, p.307-315, 15 fev. 2017. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119524>.

MINOZZI, Massimo et al. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, [s.l.], v. 27, n. 11, p.920-924, 21 mar. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.564685>.

MIRANDA-FURTADO, Cristiana Libardi et al. A Nonrandomized Trial of Progressive Resistance Training Intervention in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Its Implications in Telomere Content. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 23, n. 5, p.644-654, 18 nov. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1933719115611753>.

MOHAMMADI, Elahe et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. **Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition**, Tabriz, Iran, v. 21, n. 4, p.511-518, 24 jul. 2012. Não tinha DOI!!!!

MOINI, Ashraf et al. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Endocrine**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.286-289, 8 out. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0426-4>.

MORAN, L J et al. The association of the lipidomic profile with features of polycystic ovary syndrome. **Journal Of Molecular Endocrinology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.93-104, jul. 2017. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/jme-17-0023>.

MORAN, L. et al. Exercise Decreases Anti-Müllerian Hormone in Anovulatory Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome – A Pilot Study. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 43, n. 13, p.977-979, 11 out. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291208>.

MORAN, L. J. et al. Novel inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome and following pharmacological intervention. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.258-265, abr. 2010. Editrice Kurtis srl. <http://dx.doi.org/10.3275/6563>.

MORETTI, Costanzo et al. Combined Oral Contraception and Bicalutamide in Polycystic Ovary Syndrome and Severe Hirsutism: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 103, n. 3, p.824-838, 1 dez. 2017. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01186>.

MU, Liangshan et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a metabolically healthy obese population. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 146, n. 2, p.164-169, 2 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12824>.

NANDI, Anindita et al. Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.123-147, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.003>.

NIDHI, Ram et al. Effect of a yoga program on glucose metabolism and blood lipid levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 118, n. 1, p.37-41, 14 abr. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.01.027>.

NYBACKA, Åsa; HELLSTRÖM, Per M.; HIRSCHBERG, Angelica L.. Increased fibre and reduced trans fatty acid intake are primary predictors of metabolic improvement in overweight polycystic ovary syndrome-Substudy of randomized trial between diet, exercise and diet plus exercise for weight control. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 87, n. 6, p.680-688, 18 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13427>.

NYBACKA, Åsa et al. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 100, n. 4, p.1096-1102, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.030>.

NYBACKA, Åsa et al. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight

women with polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.1508-1513, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.006>.

ORIO, F. et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 85, n. 5, p.764-771, 7 jul. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13112>.

ÖZKEÇECİ, Gulay et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with polycystic ovary syndrome. **The Anatolian Journal Of Cardiology**, [s.l.], p.323-327, 19 out. 2015. Kare Publishing. <http://dx.doi.org/10.5152/anatoljcardiol.2015.6307>.

PALOMBA, S. et al. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 25, n. 11, p.2783-2791, 21 set. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq254>.

PANIDIS, Dimitrios et al. The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 80, n. 3, p.432-438, 28 ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12305>.

PASQUALI, R.; GAMBINERI, A. New perspectives on the definition and management of polycystic ovary syndrome. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [s.l.], v. 41, n. 10, p.1123-1135, 23 jan. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0832-1>.

PASQUALI, Renato. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. **Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.123-134, 7 fev. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2042018818756790>.

PEDERSEN, Andreas J. T. et al. The Pharmacogenetics of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Trial. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s.l.], v. 122, n. 2, p.239-244, 19 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12874>.

PHELAN, N. et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 93, n. 3, p.652-662, 26 jan. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.005538>.

PUURUNEN, Johanna et al. Statin Therapy Worsens Insulin Sensitivity in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 98, n. 12, p.4798-4807, dez. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2674>.

RAJA-KHAN, Nazia et al. Mindfulness-Based Stress Reduction in Women with Overweight or Obesity: A Randomized Clinical Trial. **Obesity**, [s.l.], v. 25, n. 8, p.1349-1359, 7 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21910>.

REDMAN, Leanne M.; ELKIND-HIRSCH, Karen; RAVUSSIN, Eric. Aerobic exercise in women with polycystic ovary syndrome improves ovarian morphology independent of changes in body composition. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 95, n. 8, p.2696-2699, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.137>.

RIBEIRO, Victor B et al. "Polycystic Ovary Syndrome Presents Higher Sympathetic Cardiac Autonomic Modulation that is not altered by Strength Training." **International Journal of Exercise Science**. v. 9, n. 5 p. 554-566. 1 nov. 2016. PMID: 27990221; PMCID: PMC5154718.

ROESSLER, Kirsten K. et al. Effects of exercise and group counselling on body composition and VO₂max in overweight women with polycystic ovary syndrome. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], v. 92, n. 3, p.272-277, 21 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12064>.

ROMUALDI, D. et al. Clinical efficacy and metabolic impact of two different dosages of ethinyl-estradiol in association with drospirenone in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [s.l.], v. 36, n. 8, p.636-641, set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03346756>.

RØ, Torstein B. et al. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. **Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation**, [s.l.], v. 72, n. 7, p.570-575, 30 ago. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2012.712319>.

SÁ, Joceline C.f. et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 202, p.356-361, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.031>.

SHORAKAE, Soulmaz et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 89, n. 5, p.628-633, 2 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13808>.

SOARES, Nayara Pereira et al. Diet-Induced Weight Loss Reduces DNA Damage and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 68, n. 3, p.220-227, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000444130>.

SPRUNG, V. S. et al. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is impaired in polycystic ovary syndrome but can be improved by exercise training. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 591, n. 6, p.1475-1487, 22 fev. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2012.246918>.

STENER-VICTORIN, Elisabet et al. Acupuncture and physical exercise for affective symptoms and health-related quality of life in polycystic ovary syndrome: secondary analysis from a randomized controlled trial. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-8, 13 jun. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-13-131>.

STENER-VICTORIN, Elisabet et al. Effects of acupuncture and exercise on insulin sensitivity, adipose tissue characteristics, and markers of coagulation and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome: secondary analyses of a randomized controlled trial. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 97, n. 2, p.501-508, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.010>.

STENER-VICTORIN, Elisabet et al. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative**

Physiology, [s.l.], v. 297, n. 2, p.387-395, ago. 2009. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00197.2009>.

STEPTO, N. K. et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Human Reproduction*, [s.l.], v. 28, n. 3, p.777-784, 12 jan. 2013. **Oxford University Press** (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des463>.

TAGLIAFERRI, Valeria et al. Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 86, n. 5, p.725-730, 10 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13304>.

TFAYLI, Hala et al. Drosiprenone/Ethinyl Estradiol Versus Rosiglitazone Treatment in Overweight Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Metabolic, Hormonal, and Cardiovascular Risk Factors. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 96, n. 5, p.1311-1319, maio 2011. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2547>.

THOMSON, Rebecca L.; BUCKLEY, Jonathan D.; BRINKWORTH, Grant D.. Perceived exercise barriers are reduced and benefits are improved with lifestyle modification in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. **Bmc Women's Health**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-9, 9 mar. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0292-8>.

THOMSON, R. L. et al. The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, [s.l.], v. 27, n. 7, p.2169-2176, 2 maio 2012. **Oxford University Press** (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des138>.

THOMSON, Rebecca L. et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 94, n. 5, p.1812-1816, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.001>.

TIWARI, Nisha; PASRIJA, Shikha; JAIN, Sandhya. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [s.l.], v. 234, p.149-154, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.021>.

TURNER-MCGRIEVY, Gabrielle M. et al. Low glycemic index vegan or low-calorie weight loss diets for women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled feasibility study. **Nutrition Research**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.552-558, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2014.04.011>.

UNDERDAL, Maria Othelie et al. Does Metformin Treatment During Pregnancy Modify the Future Metabolic Profile in Women With PCOS? **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 103, n. 6, p.2408-2413, 5 abr. 2018. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00485>.

VOSNAKIS, Christos et al. Sibutramine administration decreases serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [s.l.], v. 163, n. 2, p.185-189, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.014>.

WANG, Qiu-yi et al. Comparison of Drospirenone- with Cyproterone Acetate-Containing Oral Contraceptives, Combined with Metformin and Lifestyle Modifications in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Disorders. **Chinese Medical Journal**, [s.l.], v. 129, n. 8, p.883-890, abr. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.179783>.

WOLF, Wendy et al. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [s.l.], v. 15, n. 11, p.2589-2594, 20 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15112589>.

WONG, J. M. W. et al. A randomized pilot study of dietary treatments for polycystic ovary syndrome in adolescents. **Pediatric Obesity**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.210-220, 1 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijpo.12047>.

ZAHRA, M. et al. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 49, n. 02, p.103-108, 3 nov. 2016. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119041>.

ZHANG, Bingjie et al. Association of Androgen Excess with Glucose Intolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2018, p.1-8, 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6869705>.

ZIAEE, Amir et al. Effect of Metformin and Pioglitazone Treatment on Cardiovascular Risk Profile in Polycystic Ovary Syndrome. **Acta Medica Indonesiana: The Indonesian Journal of Internal Medic**, Qazvin, Iran, v. 44, n. 1, p.16-22, jan. 2012. SEM DOI