

# **Farmacoterapia da Síndrome do Ovário Poliquístico**

**Maria João Matas Mouta**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho realizado sob a orientação de:**  
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição



# **Farmacoterapia da Síndrome do Ovário Poliquístico**

**Maria João Matas Mouta**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho realizado sob a orientação de:**  
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição



## DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

### Farmacoterapia da Síndrome do Ovário Poliquístico

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

---

(Maria João Matas Mouta)

**Copyright © 2023 Maria João Matas Mouta**

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



## AGRADECIMENTOS

Ao longo desta caminhada, tive a sorte de poder contar com o apoio de múltiplas pessoas, que, direta ou indiretamente, tornaram esta tarefa um pouco mais fácil, e às quais estarei eternamente agradecida.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao **Professor Doutor Jaime Conceição** por ter aceitado orientar este meu trabalho e por ter acreditado sempre nas minhas capacidades. Desde o primeiro dia, pude contar com o seu total apoio, disponibilidade e valiosos conhecimentos e conselhos, pelo que lhe estou imensamente grata.

A todos os **docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve** que fizeram parte do meu percurso académico, por todos os conhecimentos transmitidos e por terem contribuído para a minha formação pessoal e profissional.

Às minhas **Marianas**, ao meu **Francisco** e ao meu **Rodrigo**, meus afilhados de curso, por me terem dado a oportunidade de fazer parte das vossas passagens por esta casa. Mesmo que a distância entre nós seja muita, estarei sempre aqui para vocês, e sabem que podem contar comigo para o que der e vier. Nunca desistam dos vossos objetivos e sonhos, que eu vou ficar ansiosamente à espera de vos ver concretizá-los. Tenho a certeza de que o mundo só reservou coisas boas para vocês.

À minha **Mariazita**, como nos costumamos carinhosamente chamar, por se ter tornado uma pessoa tão especial na minha vida. Foste uma amiga com “A” maiúsculo e que tanto me apoiou quando mais precisei. Obrigada por nunca me teres deixado baixar os braços, mesmo quando as alturas eram difíceis e as horas de sono escassas, e por teres tido a capacidade de arrancar de mim uma gargalhada todos os dias. Sem ti esta aventura não teria tido o mesmo brilho. Estarei eternamente grata por todos os bons momentos que partilhamos e por me compreenderes como ninguém. A nossa amizade não é de sempre, mas sei que tudo vamos fazer para que seja para sempre. Mereces o mundo.

A toda a minha **família**, pelo constante encorajamento ao longo destes anos.

À minha querida **avó Gina**, que partiu cedo demais e a meio desta minha jornada. Nunca te vou conseguir agradecer por teres sempre celebrado as minhas conquistas como ninguém. Espero que estejas orgulhosa de mim e de tudo o que consegui alcançar até aqui. Que nunca percas a paciência de continuar a olhar por mim e a ver-me cair, mas, sobretudo, a ajudar-me sempre a levantar.

Em especial, aos meus **pais** e à minha **irmã** pelo apoio incondicional e por me incentivarem sempre a ir mais além, sem desistir perante os obstáculos que a vida teimava em colocar no meu caminho. Sei que não teria chegado aqui sem vocês. Obrigada por estarem sempre presentes e por ouvirem sempre todos os meus desabafos e relatos diários, mesmo à distância e quando as chamadas telefónicas já iam bem além de uma hora de duração. Pela paciência e disponibilidade, não só ao longo destes cinco anos, como ao longo de toda a minha vida. Acima de tudo, obrigada por serem as melhores pessoas do mundo. Sou uma sortuda por vos ter.

Por fim, a todos aqueles que fizeram parte do meu percurso académico ao longo destes anos, um enorme obrigada!



## RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença endócrina que conta com uma elevada prevalência a nível mundial, fazendo dela a mais comum em mulheres de idade fértil e uma das principais causas de infertilidade feminina.

Assim, o objetivo desta Dissertação prende-se com o esclarecimento de algumas noções sobre esta síndrome e do modo como pode afetar as mulheres, bem como com a descrição de um algoritmo terapêutico que sistematize as opções farmacológicas e não farmacológicas passíveis de serem adotadas aquando de um diagnóstico. Para isso, a metodologia passou pela realização de uma revisão bibliográfica, principalmente de artigos científicos, livros técnicos e normas orientadoras internacionais sobre esta temática.

Até à atualidade, o mecanismo fisiopatológico da Síndrome do Ovário Poliquístico ainda não se encontra esclarecido na totalidade, revelando, no entanto, ser responsável por inúmeros sintomas e manifestações clínicas que, por esta ser uma síndrome heterogénea, variam de mulher para mulher.

O algoritmo terapêutico desta síndrome considera, numa primeira instância, intervenções ao nível da melhoria dos estilos de vida das mulheres, particularmente com a perda de peso, seguida de uma terapêutica farmacológica. Todavia, até à atualidade, e pela ausência de fármacos aprovados com esta indicação terapêutica, estes são utilizados de modo *off-label* e com adaptações individuais. Assim, esta farmacoterapia divide-se em dois grandes grupos, consoante a intenção (ou não) de engravidar por parte da mulher, podendo incluir fármacos indutores da ovulação ou fármacos orientados unicamente ao alívio e mitigação da sintomatologia.

Ainda assim, a Síndrome do Ovário Poliquístico é uma condição complexa e crónica, cuja abordagem terapêutica pretenderá, principalmente, atuar ao nível do aumento da qualidade de vida da mulher.

**Palavras-chave:** Síndrome do Ovário Poliquístico; Fisiopatologia; Infertilidade; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas.



## ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome is an endocrine disease that has a high prevalence worldwide, making it the most common in women of childbearing age and one of the main causes of female infertility.

Thus, the aim of this Dissertation was to clarify some notions about this syndrome and how it can affect women, as well as to describe a therapeutic algorithm that systematizes the pharmacological and non-pharmacological options that can be adopted when a diagnosis is obtained. To achieve this, the methodology included carrying out a bibliographic review, mainly of scientific articles, technical books, and international guidelines on this topic.

To date, the pathophysiological mechanisms of Polycystic Ovary Syndrome have not yet been fully clarified, being, however, responsible for numerous symptoms and clinical manifestations which, as it is a heterogeneous syndrome, vary from woman to woman.

The therapeutic algorithm for this syndrome considers, in the first instance, interventions to improve women's lifestyles, particularly with weight loss, followed by pharmacological therapy. However, to date, and due to the lack of approved drugs with this therapeutic indication, these will be used *off-label* and with individual adaptations. Therefore, this pharmacotherapy is divided into two large groups, depending on the woman's intention (or not) to become pregnant, and may include ovulation-inducing drugs or drugs aimed solely at relieving and mitigating the symptoms.

Even so, Polycystic Ovary Syndrome is a complex and chronic condition, whose therapeutic approach will mainly aim to increase the woman's quality of life.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome; Pathophysiology; Infertility; Pharmacotherapy; Non-pharmacological interventions.



## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS .....	i
RESUMO .....	iii
ABSTRACT .....	v
LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE QUADROS .....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO .....	3
2.1. Definição.....	3
2.2. História.....	3
2.3. Epidemiologia.....	4
2.4. Fisiopatologia.....	6
2.4.1. Mecanismos .....	6
2.4.2. Manifestações clínicas .....	8
2.4.3. Diagnóstico.....	10
2.4.4. Impacto na qualidade de vida .....	14
3. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA .....	17
3.1. Algoritmo de tratamento .....	18
3.2. Contracetivos hormonais combinados .....	20
3.3. Metformina .....	24
3.4. Antiandrogénios.....	26
3.4.1. Espironolactona .....	27
3.4.2. Finasterida .....	28
3.4.3. Dutasterida.....	30
3.4.4. Flutamida.....	31
3.5. Indutores da ovulação .....	32
3.5.1. Letrozol.....	32
3.5.2. Clomifeno .....	34
3.6. Gonadotrofinas.....	36
3.7. Abordagem cosmética.....	37
3.8. Fármacos em desenvolvimento.....	41
4. OUTRAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS .....	43
5. ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA – A PERDA DE PESO .....	47
6. CONCLUSÃO .....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.1</b> - Principais mecanismos do ciclo hormonal feminino. Adaptado de (23, 24). .....	8
<b>Figura 2.2</b> - Fenótipos da SOP. Adaptado de (7). .....	9
<b>Figura 2.3</b> - Score modificado de Ferriman-Gallwey. Adaptado de (35).....	13
<b>Figura 3.1</b> - Algoritmo de tratamento da SOP. Adaptado de (31).....	19
<b>Figura 3.2</b> - Estrutura química do etinilestradiol. Adaptado de (49).....	21
<b>Figura 3.3</b> - Estrutura química do norgestimato. Adaptado de (51).....	21
<b>Figura 3.4</b> - Estrutura química do gestodeno. Adaptado de (52).....	22
<b>Figura 3.5</b> - Estrutura química do desogestrel. Adaptado de (53).....	22
<b>Figura 3.6</b> - Estrutura química da drospirenona. Adaptado de (54). .....	22
<b>Figura 3.7</b> - Estrutura química do acetato de ciproterona. Adaptado de (55). .....	22
<b>Figura 3.8</b> - Estrutura química do dienogest. Adaptado de (56). .....	23
<b>Figura 3.9</b> - Estrutura química da metformina. Adaptado de (61). .....	25
<b>Figura 3.10</b> - Estrutura química da espirolactona. Adaptado de (67).....	27
<b>Figura 3.11</b> - Estrutura química da finasterida. Adaptado de (71). .....	29
<b>Figura 3.12</b> - Estrutura química da dutasterida. Adaptado de (76). .....	30
<b>Figura 3.13</b> - Estrutura química da flutamida. Adaptado de (81).....	31
<b>Figura 3.14</b> - Estrutura química do letrozol. Adaptado de (82).....	33
<b>Figura 3.15</b> - Estrutura química do clomifeno. Adaptado de (86). .....	34
<b>Figura 3.16</b> – Estrutura química da efluornitina. Adaptado de (97).....	39
<b>Figura 3.17</b> - Estrutura química do minoxidil. Adaptado de (101). .....	41
<b>Figura 3.18</b> - Estrutura química do pavinetant. Adaptado de (106). .....	42
<b>Figura 4.1</b> - Pontos de acupuntura mais relevantes para o tratamento da SOP. Adaptado de (108).....	44
<b>Figura 4.2</b> - Estrutura química do resveratrol. Adaptado de (113).....	45
<b>Figura 4.3</b> - Estrutura química do inositol. Adaptado de (114).....	45



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 2.1</b> - Distinção entre as correntes de critérios para o diagnóstico da SOP. Adaptado de (13, 14). .....	12
<b>Quadro 3.1</b> - Lista de associações frequentes de CHC e respetivos nomes comerciais em Portugal. Adaptado de (57). .....	23
<b>Quadro 3.2</b> - Opções terapêuticas na acne de acordo com a sua gravidade. Adaptado de (98). .....	40



## LISTA DE ABREVIATURAS

- AES** – Sociedade do Excesso de Androgénios
- ASRM** – Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
- CAM** – Medicina Complementar e Alternativa
- CHC** – Contracetivos Hormonais Combinados
- DALY** – Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
- DHT** – Dihidrotestosterona
- EE** – Etinilestradiol
- ESHRE** – Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
- FSH** – Hormona Foliculoestimulante
- GnRH** – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
- HMG** – Gonadotrofina Menopáusica Humana
- ICD** – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
- IHME** – Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- LH** – Hormona Luteinizante
- NICHD** – Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano
- NIH** – Institutos Nacionais de Saúde
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PB** – Peróxido de benzoílo
- RCM** – Resumo das Características do Medicamento
- rFSH** – Hormona Foliculoestimulante Recombinante Humana
- SHBG** – Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais
- SOP** – Síndrome do Ovário Poliquístico



## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade afeta cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva a nível mundial e pode definir-se como “*uma doença do sistema reprodutor masculino ou feminino definida pela incapacidade de alcançar uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas*” (1).

Apesar de, não raras vezes, a infertilidade de um casal ser apenas atribuída à mulher, certo é que a infertilidade pode dever-se tanto a fatores masculinos, como a fatores femininos, ou ainda a ambos.

No caso do homem, a infertilidade pode ser causada por perturbações na função testicular e/ou ejaculatória, distúrbios hormonais ou ainda distúrbios genéticos. Já a infertilidade feminina, e dado que uma gravidez exige a funcionalidade das trompas de Falópio, útero e ovários, pode dever-se a alterações físicas destes órgãos ou ainda a perturbações na função, no caso dos ovários. Neste âmbito, é possível ocorrerem três situações distintas: ovulação de oócitos imaturos, ovulação de oócitos alterados (a nível morfológico e/ou genético) ou ainda ausência de ovulação – anovulação (2, 3).

É aqui que surge a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), enquanto uma das principais causas de disfunção ovulatória, e, consequentemente, de infertilidade. A SOP diz respeito a uma doença endócrina com impacto a nível reprodutivo, psicológico e social, que se estima afetar mais de 10% das mulheres em idade reprodutiva a nível mundial (4).

Apesar de esta ser uma patologia com alguma expressão um pouco por todo o mundo e de muitos terem sido os estudos já conduzidos neste âmbito, alguns aspetos relacionados com a sua caracterização, como a etiologia e mecanismos fisiopatológicos, continuam a ser considerados dúbios e não totalmente conhecidos (5).

Do mesmo modo, também o diagnóstico da SOP gera alguma controvérsia, dado haver mais do que uma corrente de critérios passível de ser seguida ou ter de se recorrer à exclusão de outras patologias clinicamente semelhantes. Assim, o diagnóstico da SOP acaba por ficar ao critério pessoal do médico, o que pode atrasar a adequação de um tratamento a cada doente, e, em última análise, poderá favorecer a progressão e/ou agravamento desta condição na mulher em causa (5).

Assim sendo, comprova-se a importância de os tratamentos, sejam eles farmacológicos ou não, serem adequados a cada situação individual, tendo em consideração as suas especificidades, a idade da doente, o estágio da doença e, ainda, a possibilidade de existência de intenções de engravidar (5).

Dado o papel de destaque que a SOP tem vindo a assumir nos últimos anos, assistindo-se a um crescente conhecimento e consciencialização por parte da população para esta patologia e as suas principais características, importa esclarecer alguns aspetos relevantes que lhe concernem.

Neste sentido, com a presente Dissertação, pretendeu-se, numa fase inicial, esclarecer em que consiste a SOP e de que modo afeta as mulheres que dela padecem e, posteriormente, descrever o algoritmo de opções referentes ao seu tratamento terapêutico. Além disso, procurou-se caracterizar detalhadamente as alternativas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser seguidas no seu tratamento e de que modo estas atuam. Para tal, a metodologia seguida baseou-se na análise documental de diversas fontes, privilegiando-se artigos científicos, livros técnicos e *guidelines* internacionais, tendo esta pesquisa decorrido entre 1 de agosto de 2022 e 20 de agosto de 2023.

## 2. SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO

### 2.1. Definição

A SOP é um distúrbio hormonal caracterizado pela presença de sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e de disfunção ao nível dos ovários. Enquanto o primeiro pode ser responsável por manifestações clínicas dermatológicas, principalmente acne e hirsutismo, o segundo pode manifestar-se ao nível da ovulação, com irregularidades (oligo-ovulação) ou ausência total (anovulação) deste processo, ou ainda do desenvolvimento de múltiplos quistos nos ovários, identificados através de ultrassonografia (6, 7).

A SOP pode, ainda, ser considerada uma patologia heterogénea, já que certas características, como a sua etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e severidade das consequências clínicas metabólicas, apresentam grande variabilidade de mulher para mulher, como se verá adiante (7).

### 2.2. História

A descrição mais antiga daquilo que viria a ser, no futuro, a SOP remonta a 1721, quando um médico italiano, Antonio Vallisneri (1661–1730), relatou o caso de uma mulher infértil, com excesso de peso, cujos ovários apresentavam um tamanho maior do que o normal. Além disso, estes possuíam uma superfície branca e brilhante, mas com a presença de “*protuberâncias*”, o que hoje se sabe corresponderem a quistos (8, 9).

Nos anos que se seguiram, várias foram as descrições que vieram corroborar estas constatações de Vallisneri. Por exemplo, em 1844, os médicos Achille Chéreau (França, 1817–1885) e Karl von Rokitansky (República Checa, 1804–1878) relataram a existência de ovários com lesões “*fibrosas e escleróticas*” e, em 1902, Karl von Kahlden (Alemanha, 1831–1910) publicou uma revisão acerca destas lesões, bem como das suas consequências clínicas para as mulheres que possuíam este tipo de ovários (9).

Em 1935, foram os ginecologistas norte-americanos Irving Stein (1887–1976) e Michael Leventhal (1901–1971) os responsáveis pela publicação do avanço mais concreto e significativo neste âmbito. Segundo os autores, até à data não havia sido feita

qualquer publicação relevante no âmbito na ginecologia que mencionasse uma situação simultânea de amenorreia (entenda-se, ausência de menstruação) e ovários poliquísticos. Assim, propuseram-se a estudar vários casos de mulheres que apresentavam estas condições e constataram que, na maioria, estas eram acompanhadas por outros achados clínicos, como hirsutismo, anovulação, irregularidades menstruais e obesidade (10).

Já em 1990, durante a 43.<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Saúde, a OMS aprovou a publicação da 10.<sup>a</sup> revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (ICD; *International Classification of Diseases and Related Health Problems*) que, além de outras novidades em relação ao documento anterior (ICD-9), passou a incluir a SOP, sob a classificação de doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas » doenças de outras glândulas endócrinas » disfunção ovariana » E28.2 SOP (11, 12).

Ainda acerca da ICD-10, apesar de este documento não apresentar uma descrição da doença (o que só ocorreu posteriormente na ICD-11), expôs antes duas terminologias de doenças sinónimas, sendo elas a Síndrome dos Ovários Escleróticos, recordando as descrições de Chéreau e Rokitansky, e a Síndrome de Stein-Leventhal, em referência aos médicos norte-americanos, aos quais é atribuída a “descoberta” desta doença (11).

### **2.3. Epidemiologia**

A SOP é, como se verá mais adiante, uma patologia bastante complexa, começando logo pelo seu diagnóstico. Ao longo dos anos, várias têm sido as correntes de critérios propostas com esta finalidade, com mais ou menos semelhanças entre elas; no entanto, a inexistência de um consenso neste âmbito acaba por dificultar vários aspetos da gestão desta doença.

Desde logo, torna-se algo complicado estimar uma prevalência para a SOP, dado que esta variará consoante a corrente de critérios utilizada para estes diagnósticos, bem como a população estudada. A título exemplificativo, a utilização dos critérios de Roterdão em detrimento dos critérios dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH; *National Institutes of Health*)/Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD; *National Institute of Child Health and Human Disease*) para o diagnóstico

demonstrou ser responsável por um aumento de duas a três vezes aquando da estimativa da prevalência desta doença (13).

Em 2016, foi publicado um artigo científico que acabou por corroborar esta ideia das diferenças na prevalência da SOP consoante os critérios utilizados para o seu diagnóstico, ao realizar uma comparação entre as estimativas mundiais para a prevalência da SOP e verificar que esta pode variar entre 4,0 e 21,3%. Novamente, algumas das prevalências mais elevadas foram obtidas aquando da utilização dos critérios de Roterdão, talvez por recorrerem a uma definição mais lata da doença e incluírem sinais e sintomas que os demais critérios não consideram, como será esclarecido à frente (14).

Mesmo considerando apenas uma corrente de critérios, continuaram a constatar-se variações, de país para país, na prevalência, com a justificação de possíveis diferenças étnicas, diferentes recrutamentos da população para os estudos e diferentes métodos para avaliação de sinais e sintomas (14).

Segundo estes mesmos autores, a estimativa da prevalência da SOP pode, ainda, ser influenciada por aspetos práticos também relacionados com os diagnósticos, já que estes se tratam de processos complexos que, não raras vezes, envolvem a realização de múltiplas consultas médicas e exigem a análise de diversos parâmetros clínicos e laboratoriais (14).

Apesar de não serem conhecidas causas propriamente ditas que conduzam ao surgimento da SOP nas mulheres, podem ser tidos em conta diversos fatores de risco que, ao longo do tempo, têm sido associados a uma maior prevalência desta doença.

Primeiramente, e apesar da etiologia da SOP ser ainda pouco clara, a ocorrência desta patologia nas mulheres parece ser crucialmente influenciada por uma combinação entre fatores genéticos e ambientais. O que se verifica é que, a existir uma predisposição genética (pautada por variantes genéticas ou pela exposição a androgénios maternos durante a gestação, por exemplo), esta apenas se manifestará na mulher após a presença de um estímulo, como é o caso da resistência à insulina ou da obesidade (13, 15, 16).

Além disso, se um historial familiar de SOP pode ser um fator de risco para esta patologia (já que se constata uma elevada prevalência de SOP em familiares relacionadas em primeiro grau), também o pode ser um historial de aumento de peso, uma vez que este

aumento frequentemente precede o desenvolvimento das características clínicas desta doença (13).

## **2.4. Fisiopatologia**

Em termos fisiopatológicos, a SOP é uma doença bastante complexa, que envolve inúmeros órgãos e sistemas do corpo humano. Várias têm sido as tentativas, ao longo dos anos, de tentar esclarecer alguns aspetos que a ela concernem, no entanto, a sua fisiopatologia não é ainda totalmente conhecida.

Ainda assim, a evidência tem mostrado que o principal responsável pelo surgimento da SOP e das suas manifestações clínicas é o hiperandrogenismo, ou seja, o aumento dos níveis de androgénio. Neste âmbito, são vários os mecanismos que explicam como ocorre esta elevação e todos eles parecem estar intimamente relacionados entre si (17).

Se, por um lado, a presença de defeitos nas células dos ovários (mais concretamente, nas células da teca) resulta numa síntese excessiva de androgénio, tem também sido atribuída alguma importância no surgimento da SOP a um rácio elevado de hormona luteinizante (LH)/hormona foliculoestimulante (FSH) e uma frequência aumentada de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), como se explicará de seguida (17, 18).

### **2.4.1. Mecanismos**

A principal dificuldade na definição das causas da SOP acaba por ser a distinção entre aquilo que pode ser realmente considerado uma causa e aquilo que é uma consequência desta patologia. Veja-se, por exemplo, o caso da resistência à insulina. Se é certo que esta insulinoresistência é responsável por causar hiperandrogenismo e anovulação, o próprio hiperandrogenismo é também uma possível causa da resistência à insulina na SOP (17, 19).

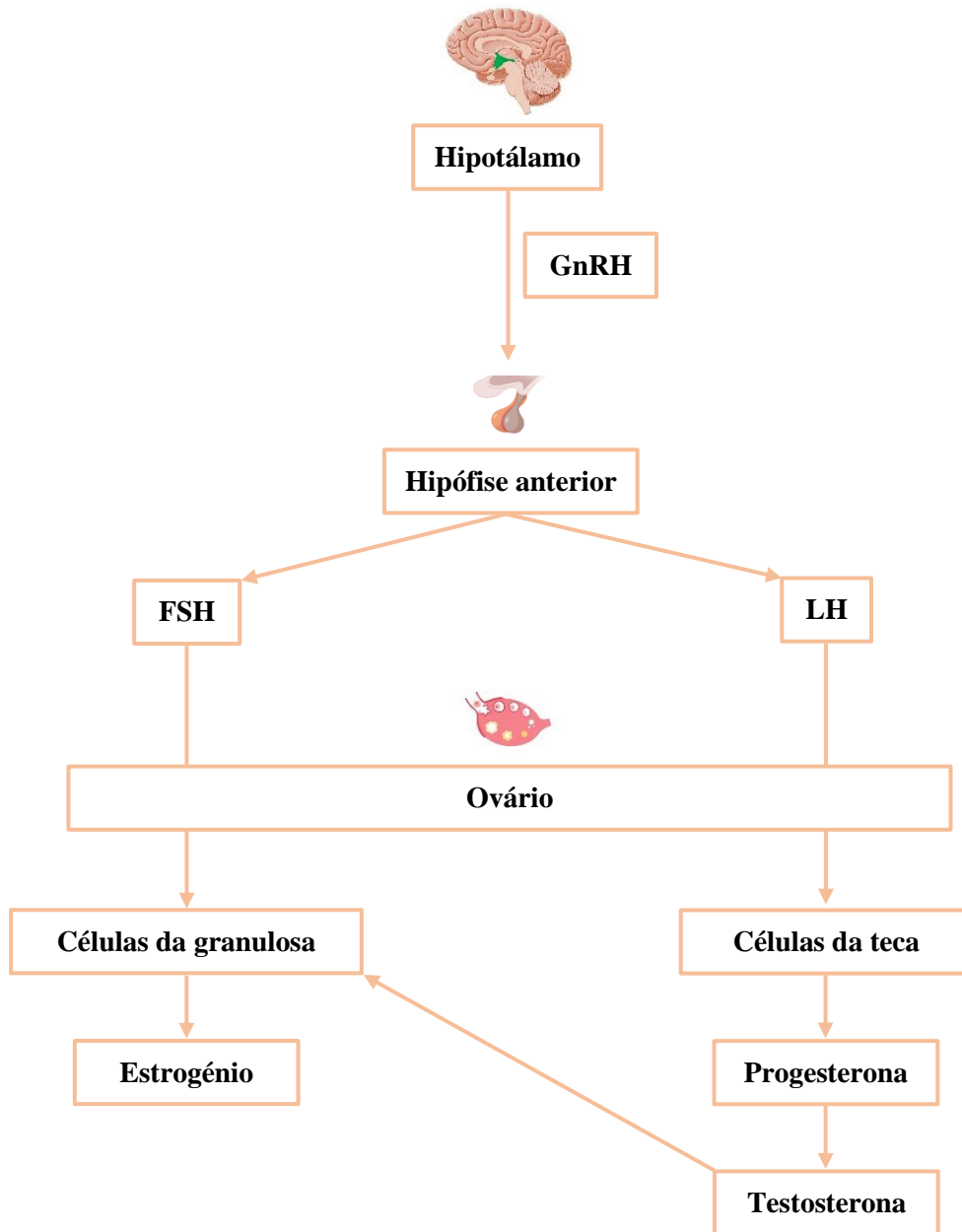
Esta resistência à insulina caracteriza-se pela incapacidade de o organismo responder à sua ação, sendo responsável por uma hiperinsulinemia compensatória. Por sua vez, esta provocará uma redução da produção da globulina transportadora de

hormonas sexuais (SHBG; *sex hormone-binding globulin*), a principal proteína de ligação da testosterona. Consequentemente, ainda em resposta a este excesso de insulina, ver-se-ão aumentados os níveis de androgénios (como é o caso da testosterona) libertados pelas células da teca dos ovários na corrente sanguínea, agravando a situação de hiperandrogenismo e todas as manifestações clínicas a ele associadas (18, 20, 21).

Apesar de tudo, é bastante consensual entre investigadores que o foco principal das disfunções relacionadas com a SOP será o eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Esta envolvência, e respetiva disfunção, faz com que o hipotálamo desregule a libertação de pulsos de GnRH, que irá atuar na hipófise e, consequentemente, na secreção de LH e FSH. O que se verifica é um aumento da LH comparativamente à FSH, que se mantém constante ou diminui, fazendo aumentar o tal rácio LH/FSH. Estas gonadotrofinas serão, então, responsáveis por uma ação nos ovários, afetando o crescimento folicular e a produção de androgénios, que ver-se-á aumentada. Todos estes processos endócrinos encontram-se esquematizados na **Figura 2.1** (7, 16, 22).

Explana-se, ainda, que o aumento da secreção de LH na SOP terá uma ação direta nas células da teca, sendo responsável e contribuindo para o aumento da síntese de androgénios, como a testosterona. Destaca-se, além disso, o papel da insulina que, vendo os seus níveis aumentados, não permitirá uma correta regulação de todos estes procedimentos ao nível dos ovários (15, 19).

Já acerca da GnRH, o aumento da frequência e amplitude dos seus pulsos de secreção faz com que as células da teca dos ovários sofram hiperplasia, com uma consequente acumulação de fluido, que dará origem aos quistos que dão nome a esta patologia (21).



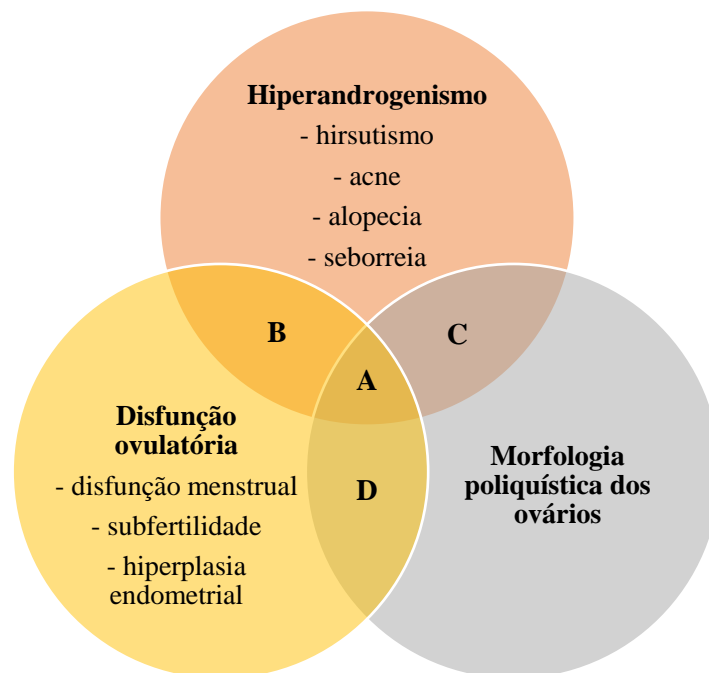
*Figura 2.1 - Principais mecanismos do ciclo hormonal feminino. Adaptado de (23, 24).*

#### 2.4.2. Manifestações clínicas

Como já referido, a SOP é considerada uma patologia heterogénea, por apresentar uma multiplicidade de sinais e sintomas, que diferem de mulher para mulher. Estes podem incluir, além de outros, manifestações cutâneas como o hirsutismo, a alopecia, a acne ou a seborreia, ou distúrbios ovulatórios, como irregularidades menstruais ou infertilidade (7).

Dado este largo espectro de manifestações clínicas, surgiu, ao longo dos anos, a necessidade de diferenciar diversos fenótipos desta patologia, sendo muito importante diferenciar qual o fenótipo presente em cada mulher aquando do estabelecimento do diagnóstico de SOP.

Posto isto, podem ser distinguidos quatro fenótipos para a SOP. Os fenótipos A e B constituem o que se pode apelidar de “SOP clássica”, apesar de serem distintos um do outro. O fenótipo A caracteriza-se pela presença de hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e múltiplos quistos nos ovários, enquanto o fenótipo B apenas inclui hiperandrogenismo e disfunção ovulatória. O fenótipo C, ou “SOP ovulatória”, adquire este nome por não considerar a disfunção ovulatória na sua caracterização, ou seja, a mulher com este fenótipo apenas apresentará hiperandrogenismo e quistos nos ovários. Já o fenótipo D, caracteriza-se por uma “SOP não-hiperandrogénica”, onde apenas se identificarão disfunção ovulatória e quistos nos ovários. Estas diferenças estão sistematizadas na **Figura 2.2** (7, 14).



**Figura 2.2** - Fenótipos da SOP. Adaptado de (7).

Em termos de consequências metabólicas, quantas mais condições estiverem presentes em cada mulher, mais grave será o fenótipo. Assim, o mais grave será o clássico (A ou B, independentemente da presença da morfologia poliquística dos ovários), seguido do fenótipo ovulatório (C) e, por último, o fenótipo menos severo será o D. Estas consequências passarão, principalmente, por insulinoresistência e outras comorbilidades metabólicas, como o risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome metabólica, o aumento do índice de massa corporal (IMC), a obesidade, a dislipidemia, entre outras (7, 14).

### **2.4.3. Diagnóstico**

Por ser uma síndrome, a SOP reúne um conjunto vasto de sinais e sintomas, dificultando o estabelecimento rápido de um diagnóstico, já que não é possível constatar a sua existência através de um exame único.

O diagnóstico diferencial da SOP pode passar, numa primeira fase, pela exclusão de outras patologias, com sinais e sintomas semelhantes, como é o caso, por exemplo, da hiperprolactinemia, de doenças tiroideias, da síndrome de Cushing ou da hiperplasia suprarrenal congénita (7, 18, 25).

Além disso, desde os primeiros relatos da SOP por Stein e Leventhal, várias têm sido as otimizações feitas aos critérios para o seu diagnóstico, particularmente através de múltiplas conferências internacionais de especialistas. Ao longo dos anos, os principais critérios de diagnóstico (entenda-se, hiperandrogenismo, oligo/anovulação e morfologia poliquística dos ovários) já foram alvo de diversas combinações entre si, dando origem às principais correntes de critérios, como se abordará de seguida (26).

O primeiro avanço significativo surgiu em 1990, quando os NIH propuseram uma corrente de critérios que considerava a necessidade de existir tanto evidência clínica e/ou bioquímica de excesso de androgénio como disfunção ovulatória (oligo-ovulação ou anovulação) para permitir um diagnóstico de SOP (26, 27).

Em 2003, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE; *European Society of Human Reproduction and Embryology*) e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM; *American Society for Reproductive Medicine*) publicaram um consenso, resultante de um encontro em Roterdão, onde adicionaram um

novo critério de diagnóstico da SOP aos já existentes – a existência de uma morfologia poliquística nos ovários. Apesar de este assunto já ter sido considerado “sugestivo de SOP” em 1990, só com os critérios de Roterdão é que foi realmente incluído no que passaria a ser uma lista de três critérios possíveis para o seu diagnóstico. Assim sendo, estabeleceu-se que, para um diagnóstico de SOP, deveriam ser constatados, pelo menos, dois destes três critérios. Além disso, foi neste consenso que surgiu a primeira ideia de distinguir em fenótipos os sinais e sintomas, já que, ao contrário dos critérios dos NIH, a ESHRE e a ASRM reconheceram que seria possível considerar-se SOP mesmo na ausência de disfunção ovulatória ou de hiperandrogenismo (26-28).

Em 2006, a Sociedade do Excesso de Androgénios (AES; *Androgen Excess Society*) referiu que um dos pilares principais da SOP é o hiperandrogenismo e, por isso, um diagnóstico não poderia ser estabelecido sem a sua existência, ora clínica ou bioquímica. Neste sentido, o fenótipo não-hiperandrogénico (D) da SOP deixaria de ser considerado. A AES acrescentou, ainda, que a evidência mais fidedigna de hiperandrogenismo deveria passar pela constatação de hirsutismo, bem como de níveis elevados de testosterona livre, apesar de considerar que os métodos de avaliação e quantificação possam ser pouco sensíveis e/ou subjetivos. Salienta-se que os critérios AES nunca chegaram a ser amplamente implementados (26, 27, 29).

Já em 2012, os NIH voltaram a intervir nesta temática, na tentativa de, finalmente, clarificar a metodologia ideal para o diagnóstico da SOP. Assim, ficou esclarecido que deveriam ser utilizados os critérios de Roterdão, sempre acompanhados com a determinação do respetivo fenótipo (de acordo com a **Figura 2.2**) (26, 27, 30).

No **Quadro 2.1**, abaixo, estão sistematizadas as diferenças entre as três correntes de critérios desenvolvidas ao longo do tempo para o diagnóstico da SOP.

**Quadro 2.1** - Distinção entre as correntes de critérios para o diagnóstico da SOP. Adaptado de (13, 14).

<b>Crítérios NIH (1990)</b>	<b>Crítérios de Roterdão (2003)</b>	<b>Crítérios AES (2006)</b>
<b>Todos os seguintes:</b>	<b>Pelo menos 2 dos seguintes:</b>	<b>Hiperandrogenismo e um dos seguintes:</b>
Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo	-
Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória
-	Morfologia poliquística dos ovários	Morfologia poliquística dos ovários

Atualmente, e segundo a mais recente *guideline* para a gestão da SOP, os critérios de Roterdão continuam a ser os mais adequados para o estabelecimento do diagnóstico. Assim, além da exclusão de patologias semelhantes (anteriormente discriminadas nesta secção), deverão estar presentes dois dos seguintes: hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, oligo- ou anovulação e ovários poliquísticos (31).

Acerca do hiperandrogenismo clínico, mais concretamente do hirsutismo, deverá ser utilizado o *score* de Ferriman-Gallwey, segundo a **Figura 2.3**. É certo que este método é falível, já que poderá ocorrer variabilidade entre observadores, variabilidade étnica ou influência de métodos de remoção de pelos. No entanto, outra alternativa a esta pontuação ainda não foi, até à atualidade, sugerida (26, 32).

Este método avalia, então, o crescimento de pelos em nove áreas corporais, atribuindo, a cada uma, uma pontuação de 0 (na ausência de pelos) a 4. O valor da soma necessário para se diagnosticar hirsutismo compatível com SOP irá diferir tendo em conta a etnia e/ou nacionalidade da mulher em causa. Deste modo, podem considerar-se os seguintes valores: 9 ou superior em mulheres do Médio Oriente, Mediterrâneo, sul da Ásia e hispânicas; 8 ou superior em mulheres negras e caucasianas; 7 ou superior em mulheres do sul da China; e 6 ou superior em mulheres sul-americanas (33, 34).

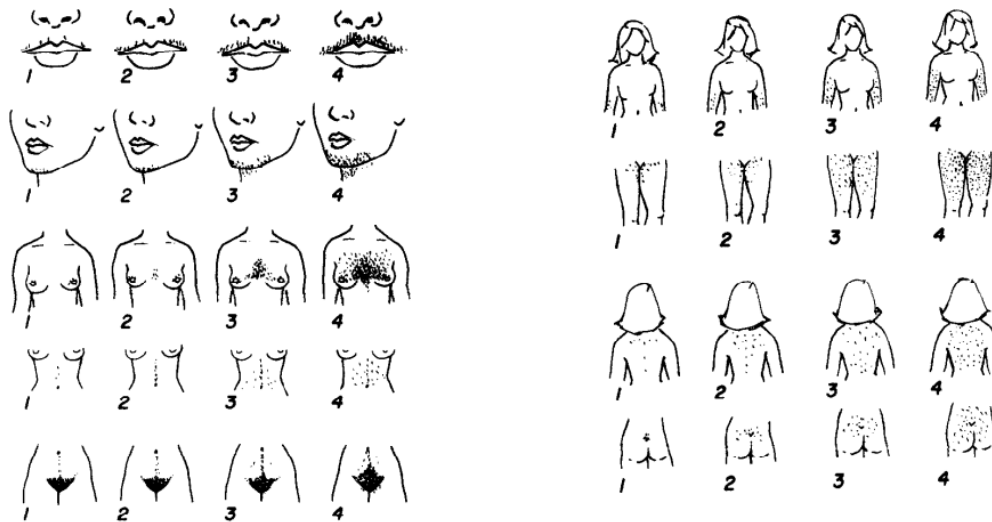


Figura 2.3 - Score modificado de Ferriman-Gallwey. Adaptado de (35).

Para a consideração de hiperandrogenismo bioquímico, deverão ser analisados os níveis de testosterona total ou testosterona livre, que, à partida, estarão superiores aos valores de referência. Acerca dos restantes critérios, começando pela disfunção ovulatória, deverão ser constatadas irregularidades nos ciclos menstruais, com ciclos separados por mais de 35 dias ou ocorrência de menos de 8 ciclos por ano. Já a morfologia poliquística dos ovários, deve ser detetada com recurso a ultrassonografia transvaginal, e considera-se presente quando forem encontrados 20 ou mais folículos em, pelo menos, um dos ovários. Além disso, o ovário deve ter, no mínimo, um volume de 10 ml (26, 31).

A SOP está, ainda, frequentemente associada a excesso de peso corporal ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) e/ou obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), já que estas condições estão também intimamente ligadas aos problemas de insulinoresistência e hiperinsulinemia referidos anteriormente. Por conseguinte, esta síndrome pode estar relacionada com um aumento do risco de síndrome metabólica, caracterizada por níveis elevados de glicemia, pressão arterial elevada, dislipidemia e obesidade. Dada a cumulatividade destas condições, a mulher com SOP poderá, assim, ver aumentado o seu risco de desenvolver doenças do foro cardiovascular (36-38).

Além destes critérios, para o estabelecimento do diagnóstico será importante ter, ainda, em consideração o historial clínico da mulher, alterações recentes no peso corporal, a existência de sintomas de resistência à insulina, entre outros fatores, já que, apesar de não serem reconhecidos como critérios para o diagnóstico, a insulinoresistência e a obesidade são, como referido, comuns na SOP (18).

#### 2.4.4. Impacto na qualidade de vida

Como sabido, a SOP é uma patologia multifatorial, responsável por consequências nefastas a nível reprodutivo (com irregularidades menstruais e possível infertilidade), metabólico (como é o caso da obesidade, diabetes e do aumento do risco cardiovascular), cosmético (alterações da aparência física e autoestima) e psicológico (por exemplo, distúrbios alimentares, ansiedade e depressão).

Sobre esta temática, foi, em 2018, feita uma análise de 52 estudos acerca da perceção de qualidade de vida em mulheres diagnosticadas com SOP. Todos eles demonstraram os efeitos negativos pela qual esta patologia é responsável, salientando-se duas principais conclusões: a obesidade parece contribuir substancialmente para os efeitos negativos a nível de saúde mental e o hirsutismo foi considerado o aspeto mais incomodativo da SOP, tendo algumas mulheres considerado sentirem-se “pouco femininas” (39).

O mesmo tipo de conclusões foi retirado de um estudo de 2020, que, desta vez, tinha como principal objetivo caracterizar a qualidade de vida de adolescentes com SOP. Foi constatado que, além de outros aspetos, aquilo que mais preocupava estas jovens era a influência desta patologia no seu peso corporal (40).

Em 2019, o Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (IHME; *Institute for Health Metrics and Evaluation*) publicou uma atualização do estudo *Global Burden of Disease*, que analisa a morbi-mortalidade de diversas doenças por todo o mundo. Acerca da SOP, o estudo concluiu que, apesar de não se registarem óbitos provocados por esta patologia, a mesma é responsável, mundialmente, pela perda de 500000 anos, relativamente a um estado de perfeita saúde. Esta estatística, que em português se poderá apelidar de “Anos de Vida Ajustados por Incapacidade” (DALY; *Disability-Adjusted Life Years*), caracteriza o impacto real da doença na população, tanto ao nível da esperança de vida como da qualidade de vida. O mesmo estudo acrescenta, ainda, que o principal responsável pela perda de qualidade de vida é o hirsutismo, corroborando as constatações de 2018 (41).

Um outro estudo, publicado no verão de 2023, propôs-se a analisar o impacto da SOP na saúde mental das mulheres que se viram diagnosticadas com esta síndrome. Para tal, os autores detetaram como problemas mais frequentes a depressão, ansiedade, distúrbios alimentares e depressão pós-parto, e conseguiram, ainda, associar-lhes um gasto aproximado em saúde de 4261 biliões de dólares por ano, valor unicamente referente aos Estados Unidos da América (42).

Assim sendo, e tendo em conta a vasta gama de consequências negativas que a SOP pode acarretar para a mulher (e respetivo círculo pessoal e familiar), fica garantida a importância de obter, desde cedo, um diagnóstico e, naturalmente, iniciar uma linha de tratamento adequada a cada caso, na tentativa de mitigar, pelo menos, algumas destas problemáticas.



### 3. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

O tratamento da SOP tem evoluído ao longo dos anos, acompanhando a tendência do crescente conhecimento acerca desta patologia. Contudo, dado que ainda perduram algumas incertezas acerca da sua fisiopatologia, a própria abordagem terapêutica baseia-se unicamente na gestão dos sinais e sintomas, bem como das complicações a eles associadas (21).

Assim, o tratamento variará em função de cada caso, dependendo do quadro clínico que cada mulher apresenta, bem como da sua intensidade e influência no quotidiano e na qualidade de vida, e da existência (ou não) de intenções de engravidar. Dadas estas questões, a melhor opção terapêutica a seguir resultará de uma avaliação individualizada do caso e a decisão deverá ser partilhada e discutida entre o médico e a mulher (18).

Uma das principais dificuldades inerentes a esta decisão terapêutica prende-se com o facto de um único tratamento farmacológico não conseguir abranger todas as complicações da SOP. Aqui, destaca-se, principalmente, a infertilidade e as manifestações dermatológicas, já que o tratamento da segunda envolve contraceptivos hormonais e/ou fármacos de categoria X (contraindicados na mulher grávida e/ou fértil), como se verá adiante, incompatíveis com a gestão da infertilidade. Assim, surge a necessidade de separar linhas terapêuticas, consoante a existência ou ausência de intenção de engravidar (43).

Importa referir que, dado não existir, até à data, nenhum fármaco aprovado com indicação terapêutica na SOP, qualquer tratamento farmacológico será utilizado de forma *off-label*, ou seja, a SOP não constará na lista de indicações terapêuticas destes medicamentos. Deste modo, eles serão, então, prescritos com posologias, género e/ou faixas etárias diferentes daquelas propostas pelos titulares de autorização de introdução no mercado e aprovadas pelas entidades reguladoras. Assim sendo, a abordagem será unicamente orientada aos sintomas, recorrendo-se, para tal, a fármacos que obtiveram aprovação para o tratamento de sintomas que são comuns na SOP, nomeadamente menstruações irregulares e manifestações dermatológicas, como a acne e o hirsutismo (7, 44).

As opções farmacológicas para a SOP poderão passar, como se verá adiante, por contraceptivos hormonais orais, antiandrogénios, sensibilizadores de insulina, indutores da ovulação, entre outras, tendo em conta os principais aspetos da fisiopatologia da SOP [irregularidades menstruais, hiperandrogenismo (e acne e hirsutismo associados), insulinoresistência e infertilidade] (18).

### 3.1. Algoritmo de tratamento

Após a obtenção de um diagnóstico de SOP, será necessário averiguar quais as opções terapêuticas disponíveis, bem como adequá-las a cada caso individual.

Abaixo, na **Figura 3.1**, encontra-se um esquema explicativo do algoritmo terapêutico da SOP, baseado nas mais recentes normas orientadoras para a avaliação e gestão desta patologia.

Posto isto, uma primeira abordagem terapêutica à SOP consistirá numa intervenção não farmacológica, ao nível da melhoria do estilo de vida da mulher, realçando-se, aqui, a importância da manutenção de hábitos saudáveis, com uma alimentação adequada, a prática de exercício físico regular e, principalmente, uma perda de peso. Estas medidas visam, acima de tudo, melhorar as consequências e comorbilidades metabólicas desta patologia (18, 19, 21, 31).

Caso estas intervenções não sejam suficientes para uma adequada gestão da patologia, importará, sim, avançar para uma abordagem farmacológica. Para tal, deverá ser esclarecido se a mulher tem, ou não, intenções, presentes ou futuras, de engravidar, já que esta decisão fará o tratamento divergir num de dois cenários possíveis. Além disso, será importante perceber quais os principais sintomas que afetam o seu normal quotidiano, sendo que estes deverão ser um alvo prioritário de intervenção (18, 31).

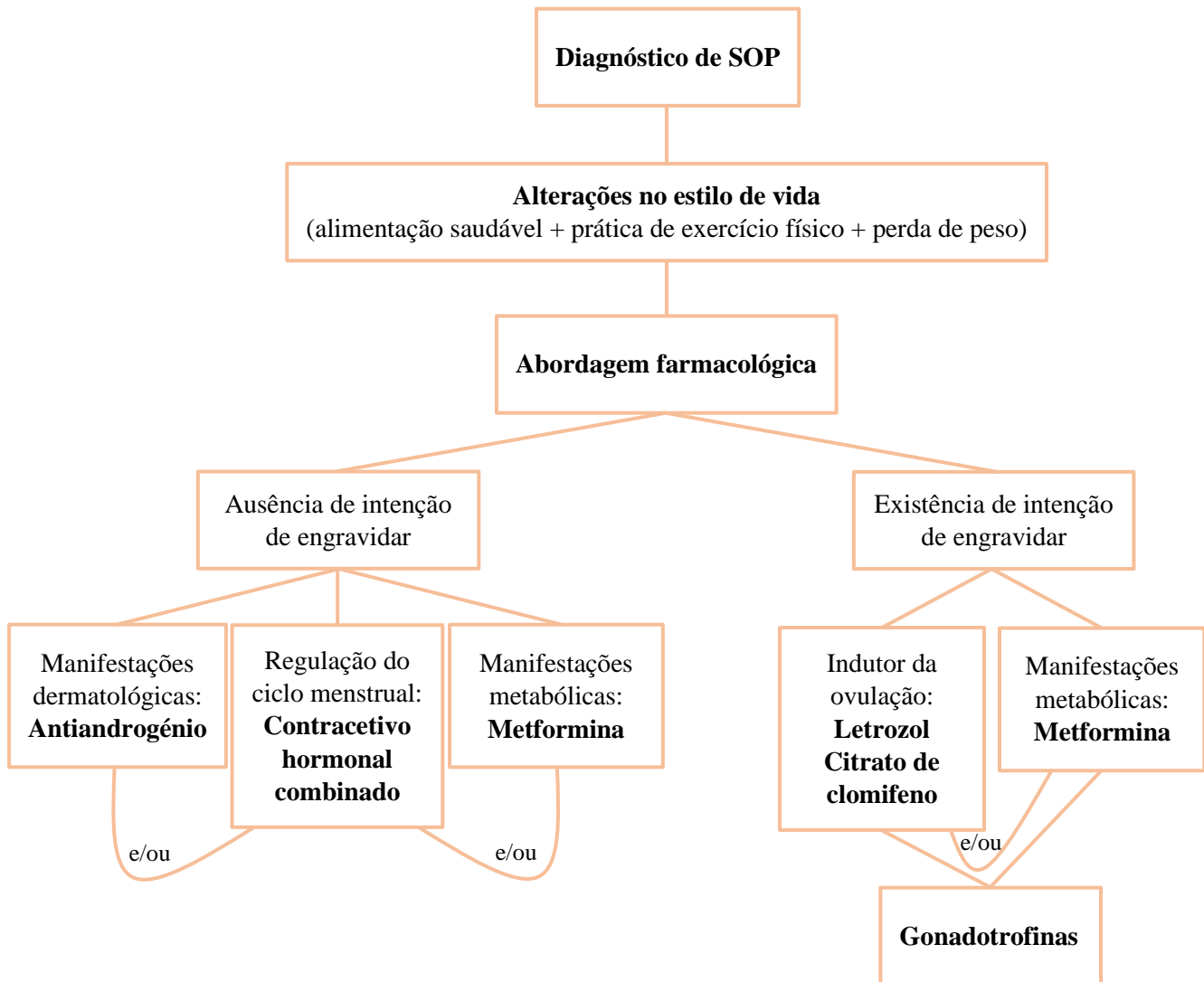


Figura 3.1 - Algoritmo de tratamento da SOP. Adaptado de (31).

No caso de a mulher em causa não pretender engravidar, poder-se-á recorrer a contraceptivos hormonais combinados (CHC), a fim de regular o seu ciclo menstrual. Além disso, dependendo dos fármacos escolhidos, estes podem atuar também a outros níveis e trazer várias outras vantagens, por exemplo, no hirsutismo e na acne (18, 31).

Para uma ação ao nível das manifestações dermatológicas, os fármacos preferenciais registam atividade antiandrogénica, como é o caso, por exemplo, dos antagonistas do recetor da aldosterona (como a espironolactona), os inibidores da enzima  $5\alpha$ -redutase (como a finasterida), ou ainda da flutamida (18, 31).

Caso se verifique uma intenção de engravidar, é aqui que o algoritmo diverge em relação aos casos em que uma gravidez não é pretendida, uma vez que os CHC preveniriam a ovulação e os antiandrogénios seriam prejudiciais para o desenvolvimento de um feto masculino. Assim sendo, dever-se-á recorrer a fármacos indutores da ovulação, como é o caso do clomifeno, do letrozol ou das gonadotrofinas (18, 31, 45).

Já a metformina, é muitas vezes prescrita juntamente com outras classes de fármacos, de modo a adjuvar na restauração correta do ciclo ovulatório, bem como na melhoria dos sintomas metabólicos da SOP, dada a sua capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina (18, 25, 31).

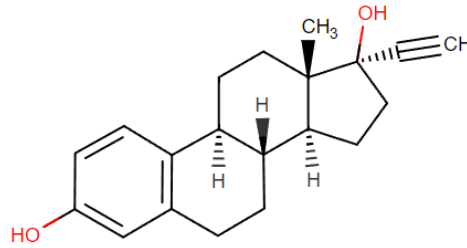
### 3.2. Contracetivos hormonais combinados

Importa agora abordar, de forma mais detalhada, cada opção terapêutica para a SOP, começando pelos CHC orais.

Como referido, esta opção é adequada e considerada a primeira linha farmacológica nos casos de mulheres que não pretendam engravidar, com o objetivo de regular os seus ciclos menstruais, bem como atuar ao nível do hiperandrogenismo e das manifestações clínicas dermatológicas. Todavia, tal como qualquer outro medicamento, os CHC não são completamente isentos de riscos, sendo necessário, então, avaliar cada situação de forma individual (21).

Os CHC são medicamentos compostos por um estrogénio [etinilestradiol (EE), na maioria] e um progestagénio, que pode variar entre ciproterona, drospirenona, norgestimato, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, entre outros. Todos estes componentes apresentam mecanismos de ação distintos entre si, no entanto, todos impedem a ação da testosterona (21, 46).

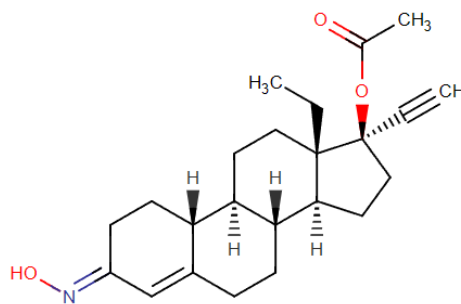
A nível individual, o EE (cuja estrutura química se encontra representada na **Figura 3.2**) é responsável por aumentar a síntese hepática da SHBG e, por conseguinte, acaba por reduzir a concentração de androgénios circulantes (por outras palavras, o nível de testosterona livre) e melhorar as consequências associadas ao hiperandrogenismo (46-48).



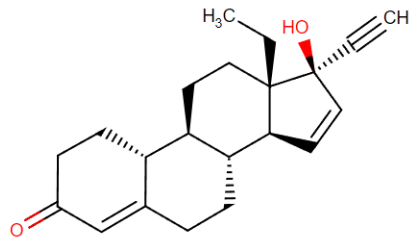
**Figura 3.2** - Estrutura química do etinilestradiol. Adaptado de (49).

Já o progestagénio, inibe diretamente a secreção de GnRH e promove *feedback* negativo na secreção de LH, suprimindo o respetivo pico, indispensável para a ovulação. Assim, ocorre um decréscimo na produção de androgénios pelos ovários e diminui-se o hiperandrogenismo (21, 46-48).

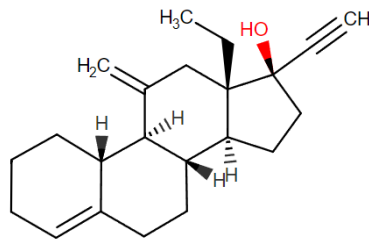
Entre todos os progestagénios, os de terceira geração [norgestimato (**Figura 3.3**), gestodeno (**Figura 3.4**) e desogestrel (**Figura 3.5**)] apresentam alguns benefícios adicionais face aos restantes, por apresentarem menos efeitos androgénicos. Além disso, os progestagénios de quarta geração, como a drospirenona (**Figura 3.6**), o acetato de ciproterona (**Figura 3.7**) e o dienogest (**Figura 3.8**), exibem propriedades antiandrogénicas, por competirem com os androgénios endógenos para os recetores e por inibirem a atividade da 5 $\alpha$ -redutase na conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT) (21, 46, 48, 50).



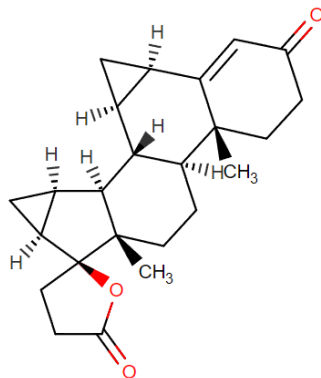
**Figura 3.3** - Estrutura química do norgestimato. Adaptado de (51).



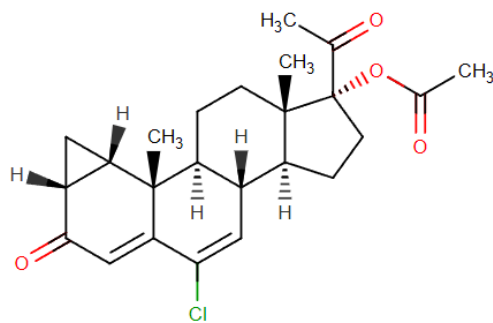
**Figura 3.4** - Estrutura química do gestodeno. Adaptado de (52).



**Figura 3.5** - Estrutura química do desogestrel. Adaptado de (53).



**Figura 3.6** - Estrutura química da drospirenona. Adaptado de (54).



**Figura 3.7** - Estrutura química do acetato de ciproterona. Adaptado de (55).

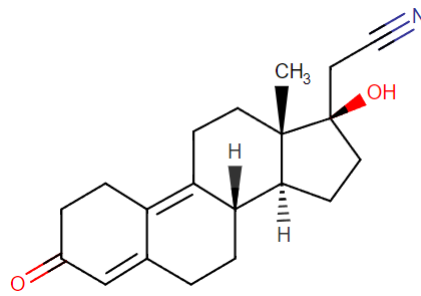


Figura 3.8 - Estrutura química do dienogest. Adaptado de (56).

Apesar destas diferenças, nenhuma combinação de estrogénio-progestagénio é particularmente recomendada e preferida às demais, de acordo com as mais recentes *guidelines*. No **Quadro 3.1**, sistematizam-se as associações mais frequentes e respetivas dosagens, bem como os seus nomes comerciais em Portugal (31).

**Quadro 3.1** - Lista de associações frequentes de CHC e respetivos nomes comerciais em Portugal. Adaptado de (57).

Estrogénio	Dosagem	Progestagénio	Dosagem	Nome comercial em Portugal
Etinilestradiol	20 µg	Gestodeno	75 µg	Estinette <sup>®</sup> , Minigeste <sup>®</sup>
		Desogestrel	15 µg	Novynette <sup>®</sup> , Mercilon <sup>®</sup>
		Drospirenona	3 mg	Arankelle <sup>®</sup> , Yaz <sup>®</sup> , Yasminelle <sup>®</sup>
	30 µg	Gestodeno	75 µg	Gynera <sup>®</sup>
		Desogestrel	15 µg	Regulon <sup>®</sup> , Marvelon <sup>®</sup>
		Dienogest	2 mg	Sibilla <sup>®</sup> , Valette <sup>®</sup>
		Drospirenona	3 mg	Aranka <sup>®</sup> , Yasmin <sup>®</sup>
	35 µg	Acetato de ciproterona	2 mg	Diane 35 <sup>®</sup>
		Norgestimato	0,25 mg	Femi <sup>®</sup> Atualmente não comercializada

No cômputo geral, os CHC são seguros e bem tolerados. No entanto, a razão risco/benefício da sua utilização varia de acordo com os componentes e respetivas dosagens, podendo estar associados a um maior risco cardíaco e metabólico. Neste âmbito, é de salientar o risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos,

enfartes e acidentes cardiovasculares, o aumento dos níveis séricos de triglicéridos e colesterol, o aumento do apetite e do peso corporal, bem como o aumento da pressão arterial. Assim, é recomendado que se considere a utilização de doses mais baixas de EE (entre 20 e 30 µg), de modo a contrabalançar a eficácia e o perfil de risco associado aos CHC (21, 31, 46, 48).

Além disso, os CHC orais contam, também, com algumas contraindicações à sua utilização. É de salientar a sua contraindicação absoluta em mulheres a amamentar e com menos de 6 semanas pós-parto; com menos de 21 dias pós-parto e fatores de risco para tromboembolismo venoso; fumadoras com mais de 35 anos e de, pelo menos, 15 cigarros por dia; existência de fatores de risco cardiovasculares; pressão arterial elevada (sistólica  $\geq 160$  mmHg ou diastólica  $\geq 100$  mmHg); historial de enxaqueca com aura; eventos trombóticos venosos e embolismo pulmonar (atuais ou recentes); cancro da mama; entre outros (31, 58).

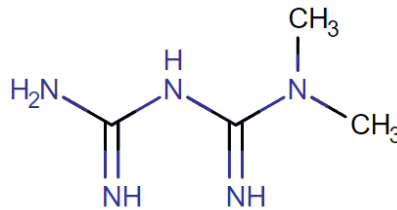
Como comprova o algoritmo de tratamento da **Figura 3.1**, os CHC são, frequentemente, associados a outras classes de fármacos, procurando-se obter o maior benefício para a mulher. Um destes casos passa pela associação à metformina, de modo a melhor gerir os aspetos metabólicos da SOP, quando a associação dos CHC a alterações nos estilos de vida não atinja os objetivos desejados ou quando estes estejam contraindicados. Além da metformina, os CHC poderão, também, surgir em associação com antiandrogénios, para o tratamento do hirsutismo e outras manifestações dermatológicas. Aqui, é de evidenciar que esta classe de fármacos deve ser sempre associada a métodos contraceptivos eficazes, de modo a evitar consequências para um possível feto masculino (19, 31).

### 3.3. Metformina

A utilização de fármacos indicados para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 tem assumido particular relevância na abordagem farmacológica da SOP, dadas as consequências metabólicas desta patologia, particularmente ao nível da resistência à insulina e obesidade.

A metformina, cuja estrutura química se encontra representada na **Figura 3.9**, surge como um destes exemplos. É um fármaco que pertence à classe farmacoterapêutica

das biguanidas e tem particular interesse no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 associada a excesso de peso e/ou obesidade e a um perfil lipídico adverso. É responsável por inibir a gliconeogénese hepática e retardar a absorção intestinal da glicose. Além disso, aumenta a sensibilidade à insulina no músculo (59, 60).



**Figura 3.9** - Estrutura química da metformina. Adaptado de (61).

Dados estes benefícios, nomeadamente os metabólicos, fica clara a utilidade deste fármaco para a gestão da SOP. Como contribui para a redução da resistência à insulina, ao reduzir a secreção de insulina e estabilizar a tolerância à glicose, despoleta melhorias nas consequências metabólicas desta síndrome, bem como nas manifestações dermatológicas, na indução da ovulação, na diminuição dos níveis de androgénios circulantes e na regularização dos ciclos menstruais (21, 59).

No que concerne às consequências hormonais, a metformina atua diretamente na síntese de hormonas nos ovários, inibindo a sua produção. Assim, aumenta também as concentrações de SHBG e, conseqüentemente, diminui os níveis de testosterona circulantes, bem como todas as manifestações associadas ao excesso desta hormona (21).

Como referido, a nível metabólico, este fármaco mostrou ser eficaz na redução da insulinoresistência, mas também se constatou uma melhoria nos parâmetros antropométricos, com registo de alguma perda de peso, e conseqüente redução no próprio IMC, além de uma melhoria do perfil lipídico (21, 59, 62).

Por a sua utilização ocorrer de modo *off-label*, não está definida uma dose adequada de metformina a administrar às mulheres com SOP. No entanto, pode recorrer-se a uma dose adaptável dentro do intervalo 500 – 2250 mg, tendo doses entre 850 e 2250 mg diários demonstrado resultados bastante positivos em múltiplos ensaios clínicos realizados neste âmbito (59, 63).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes registados com a toma de metformina são maioritariamente gastrointestinais, e podem incluir náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e/ou perda do apetite. Para evitar a sua ocorrência, a metformina deve ser administrada durante ou após as refeições e em várias doses diárias, privilegiando-se, ainda, uma titulação da dose até ao valor pretendido. Adicionalmente, a sua utilização é contraindicada em casos de, por exemplo, insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca (60, 62, 63).

Assim sendo, e dados os benefícios evidentes, o uso da metformina deve ser considerado, particularmente em (mas não limitado a) associação com outras classes de fármacos, como os CHC e os indutores da ovulação. Neste sentido, apesar de a metformina poder ser utilizada em monoterapia, a mulher deverá ser informada acerca da existência de fármacos mais eficazes para as finalidades terapêuticas desejadas, exceto nos casos de contraindicação aos mesmos (64, 65).

### **3.4. Antiandrogénios**

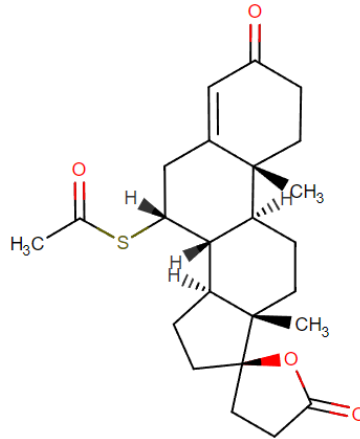
Tal como o seu nome indica, os antiandrogénios são uma classe de fármacos cujo mecanismo de ação passa pela redução dos níveis de androgénios a nível sistémico. Apesar de pertencerem a uma classe comum, os fármacos nela incluídos podem atuar de diferentes modos, como se abordará de seguida (66).

Estes fármacos atuarão, principalmente, ao nível das manifestações dermatológicas, como o hirsutismo e a acne, já que estas surgem graças aos níveis elevados de testosterona (64).

Como referido anteriormente, durante a utilização de qualquer fármaco desta classe, será necessária a utilização concomitante de um método contraceutivo eficaz (seja ele físico ou hormonal), de modo a evitar possíveis efeitos nefastos para um feto masculino, caso se verificasse uma gravidez (31).

### 3.4.1. Espironolactona

A espironolactona (representada na **Figura 3.10**) é um diurético poupador de potássio e antagonista do recetor da aldosterona, utilizado no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite e edema, entre outros. Contudo, dada a sua capacidade antiandrogénica, pode assumir um particular interesse na farmacoterapia da SOP (67).



**Figura 3.10** - Estrutura química da espironolactona. Adaptado de (67).

Estes efeitos advêm de múltiplos mecanismos de ação pertinentes, como a inibição dos recetores de androgénio, a estimulação da enzima responsável pela conversão da testosterona a estrogénio – a aromatase – e a diminuição/bloqueio da síntese de androgénios (19, 64).

Em termos práticos, a espironolactona é eficaz na redução dos *scores* de hirsutismo, de acordo com a classificação de Ferriman-Gallwey. Além disso, a acne apresenta uma regressão em mais de 90% dos casos, desde que usada por um período mínimo de 9 meses. Ao contrário do que acontece com os CHC, a utilização da espironolactona é vantajosa, já que estes efeitos são mantidos mesmo após a descontinuação da terapêutica (19, 21, 32).

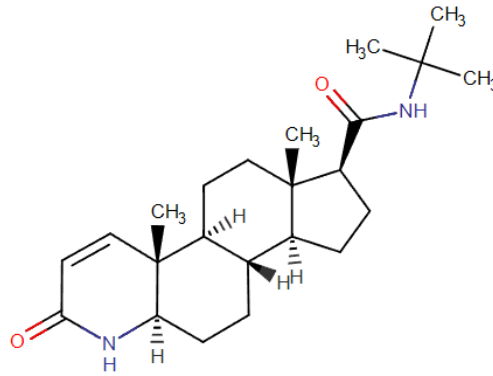
Tal como no caso da metformina, o uso da espironolactona é também feito de modo *off-label* na SOP, pelo que não estão definidas as doses adequadas para o tratamento. No entanto, a literatura considera um mínimo de 50 mg diários deste fármaco e, mais frequentemente, 100 a 200 mg (32, 63, 68).

Por ser um diurético poupador de potássio, a sua toma poderá ser responsável pela ocorrência de hipercalemia, bem como de hipotensão e tonturas. Por esse motivo, os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados com relativa frequência e devem ser feitos os devidos ajustes na terapêutica, sempre que necessário. Além disso, não é aconselhada a toma concomitante de outros fármacos com estes efeitos nos níveis séricos de potássio, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, os anti-inflamatórios não esteroides, a heparina, etc., bem como de suplementos alimentares de potássio. Mais, dever-se-á ter um particular cuidado no que concerne à alimentação da mulher em questão, já que esta não deve ser rica em potássio (32, 69).

A administração de espironolactona está contraindicada em casos de insuficiência renal, doença de Addison e hipercalemia pré-existente. Além disso, é contraindicada na gravidez, uma vez que tem como mecanismo de ação o bloqueio da ação dos androgénios, essenciais para a formação dos genitais masculinos de um possível feto. Assim, a sua toma deve ser acompanhada por um método contraceptivo confiável e eficaz ou pela prática de abstinência sexual. É de salientar que este método contraceptivo poderá ser um CHC, o que acabará por atuar de forma sinérgica para a gestão dos sintomas da SOP (32, 69).

#### **3.4.2. Finasterida**

A finasterida, cuja estrutura química se encontra na **Figura 3.11**, é mais um fármaco pertencente à classe dos antiandrogénios. No entanto, este difere da espironolactona, já que o seu mecanismo de ação passa pela inibição da enzima  $5\alpha$ -redutase, com atividade específica para a  $5\alpha$ -redutase do tipo II. Esta enzima, que é responsável pela conversão de testosterona em DHT (a sua forma mais potente), tem como principais efeitos a queda de cabelo e o crescimento de pelos corporais, ambos compatíveis com a sintomatologia da SOP (32, 70).



**Figura 3.11** - Estrutura química da finasterida. Adaptado de (71).

Este fármaco conta com indicações terapêuticas apenas para o sexo masculino, na alopecia androgénica (na dosagem de 1 mg) e na hiperplasia benigna da próstata (5 mg). Como tal, a sua administração não está indicada em mulheres, pelo que, mais uma vez, o seu uso na SOP ocorrerá de modo *off-label*. Curiosamente, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) alerta, ainda, para o perigo que pode advir do manuseamento, por parte da mulher, de comprimidos “*esmagados ou partidos*” deste fármaco, dada a possibilidade da sua absorção e consequentes efeitos no caso de gravidez (72, 73).

Como referido, e dadas as indicações terapêuticas da finasterida, o seu efeito farmacológico é dose-dependente. De modo a decidir qual a posologia adequada para a gestão das manifestações dermatológicas na SOP, poder-se-ão ter em conta dois aspetos. Primeiramente, em homens diagnosticados com hiperplasia benigna da próstata, um tratamento com 5 mg diários de finasterida mostrou ser responsável por uma redução dos níveis de DHT em 70%. Além disso, no que diz respeito ao hirsutismo, doses de 2,5 e 5 mg diários de finasterida demonstraram efeitos similares na redução do *score* de Ferriman-Gallwey e 7 mg terão demonstrado uma maior eficácia neste âmbito. Todavia, apesar deste achado, a literatura parece preferir sugerir a adoção de uma dose de 5 mg diários, garantindo a eficácia sob o hirsutismo e procurando mitigar a ocorrência de efeitos indesejáveis (32, 73, 74).

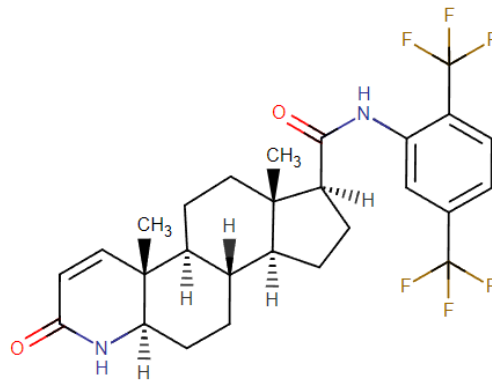
Evidenciando que estes efeitos indesejáveis apenas foram notificados em homens, já que estes são os únicos alvos das indicações terapêuticas, detetou-se, em 1 a 10% dos homens, diminuição da libido (limitada no tempo na maioria dos doentes, já que desaparece com a continuação do tratamento). Além disso, foram também detetados

episódios de depressão e hipotensão ortostática, no entanto, sem qualquer estimativa de frequência (32, 73).

A finasterida deverá, ainda, e tal como a espironolactona, ser associada a um método contraceptivo eficaz, já que a sua administração em mulheres grávidas poderá causar anomalias nos órgãos genitais de um feto masculino (73).

### 3.4.3. Dutasterida

A dutasterida (**Figura 3.12**) é um fármaco bastante semelhante à finasterida. Contudo, apesar de ser igualmente um antiandrogénio inibidor da  $5\alpha$ -redutase, a sua atividade já não é específica para o tipo II desta enzima, ou seja, inibe tanto o tipo I como o tipo II (75).



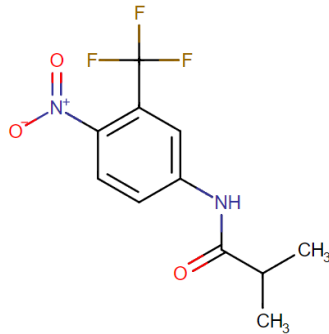
**Figura 3.12** - Estrutura química da dutasterida. Adaptado de (76).

Por atuar nos dois tipos de isoenzimas, a dutasterida mostrou reduzir os níveis de DHT em cerca de 90%, comparativamente com os 70% verificados com a finasterida. Porém, apesar desta diferença, não está provado que a mesma se traduza em vantagens clínicas relevantes, dado não existir consistência significativa em múltiplos estudos de eficácia. Além disso, os efeitos indesejáveis têm demonstrado ser, em tudo, similares aquando da administração destes fármacos (75, 77-79).

À semelhança da finasterida, este fármaco possui também indicação terapêutica na hiperplasia benigna da próstata, mas agora na dose de 0,5 mg diários (75).

### 3.4.4. Flutamida

A flutamida (representada na **Figura 3.13**) apresenta um mecanismo de ação similar à espironolactona, ao exercer a sua ação por antagonismo dos recetores de androgénio e inibição da respetiva ligação aos tecidos-alvo (80).



**Figura 3.13** - Estrutura química da flutamida. Adaptado de (81).

Este antiandrogénio está indicado para administração em homens diagnosticados com cancro da próstata, quer em fase avançada quer em casos localmente confinados. Nestes casos, a dose utilizada é de um total de 750 mg, divididos em três tomas diárias de 250 mg (80).

Foram conduzidos alguns estudos no âmbito de estabelecer qual seria a dose mais adequada deste fármaco para a gestão das manifestações dermatológicas da SOP, principalmente o hirsutismo, tendo-se chegado ao intervalo ideal de 250 a 500 mg diários (63).

A flutamida está associada a múltiplos efeitos indesejáveis, nas mais variadas classes, destacando-se os frequentes efeitos gastrointestinais (como diarreia, náuseas e vómitos), aumento do apetite, fadiga, ginecomastia, dor mamária, insónia e comprometimento da função hepática (80).

É de destacar este último, uma vez que, muitas vezes, é determinante do sucesso (ou insucesso) da terapêutica com flutamida. Se é certo que esta hepatotoxicidade pode ser evitada com a diminuição da dose (para valores inferiores a 250 mg por dia, mantendo os efeitos benéficos deste fármaco), também o é que, por este motivo, a flutamida raramente seja utilizada em monoterapia, aliada ao facto de representar um custo monetário elevado (63, 66).

Em termos de eficácia, a flutamida demonstrou bons resultados na redução do hirsutismo e da acne (apesar de a literatura disponível neste âmbito ser algo antiga). Além disso, foi também reportado que a terapêutica com flutamida é responsável por uma melhoria no perfil lipídico, particularmente com a redução do colesterol total, colesterol LDL (de baixa densidade, proveniente do inglês *low-density lipoprotein*) e triglicéridos (21).

### 3.5. Indutores da ovulação

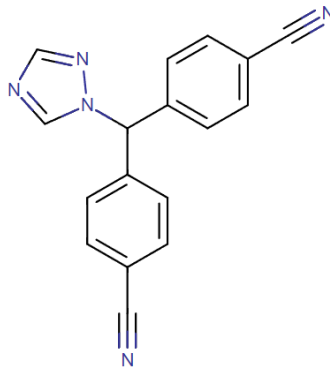
Até então, foram abordadas as opções farmacológicas da secção do algoritmo que correspondia à ausência de uma intenção de engravidar, dado que incluíam, em monoterapia ou em associação, os CHC e fármacos contraindicados na gravidez. Assim, importa, agora, clarificar quais os fármacos que estão disponíveis em Portugal (alguns, claro, de forma *off-label*) para as mulheres diagnosticadas com SOP que, ainda assim, pretendem engravidar.

Com todas as implicações desta síndrome na ovulação, fica claro que podem desenvolver-se algumas complicações a nível da infertilidade feminina, o que justifica a pertinência da utilização de fármacos indutores da ovulação, como os que se apresentarão de seguida.

#### 3.5.1. Letrozol

As *guidelines* internacionais atuais consideram o letrozol a primeira linha farmacológica no tratamento da infertilidade associada à SOP (31).

Este fármaco, representado na **Figura 3.14**, é um inibidor da aromatase, enzima responsável pela conversão dos androgénios (incluindo a testosterona) a estrogénios, que ocorre principalmente nas células da granulosa do ovário (como consta na **Figura 2.1**) (31, 64).



**Figura 3.14** - Estrutura química do letrozol. Adaptado de (82).

O seu mecanismo de ação para a indução da ovulação ainda não foi completamente esclarecido. Todavia, sabe-se que este passará pela inibição da síntese de estrogénios pela aromatase, o que fará aumentar a secreção de LH e FSH. Em particular, o aumento dos níveis de FSH será responsável por estimular o desenvolvimento e maturação folicular e, conseqüentemente, induzir a ovulação (64, 83).

Tal como os restantes fármacos até então referidos, o uso do letrozol para a indução da ovulação na SOP é *off-label*, uma vez que este só tem indicação terapêutica em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama, com uma dose de 2,5 mg diários. Nestas situações, esta dose revelou ser responsável por uma redução de cerca de 78% dos níveis de estrogénios (83).

O letrozol não é isento de efeitos indesejáveis, podendo, neste caso, ser responsável por afrontamentos, hipercolesterolemia, artralgia, fadiga, sudação e náuseas. Em termos de contraindicações, segundo o RCM, este fármaco não deverá ser utilizado por mulheres com um estado endócrino pré-menopáusico, bem como na gravidez e/ou amamentação (83).

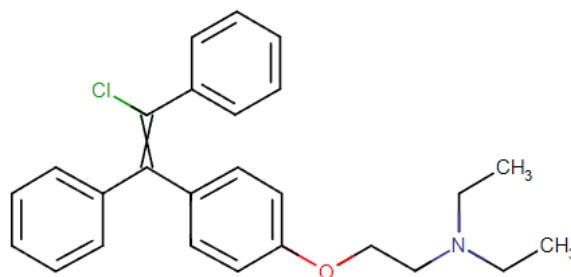
Analisando criticamente estas contraindicações, as mesmas parecem sugerir a incompatibilidade da utilização do letrozol em mulheres diagnosticadas com SOP. Inicialmente, estas surgiram durante um encontro da ASRM, em 2005, em que se apresentou a possibilidade de ocorrer um aumento do risco de malformações fetais a nível cardíaco e ósseo. Contudo, o estudo que avançava estas conclusões nunca foi considerado relevante nem publicado na imprensa científica, e estudos subsequentes nunca corroboraram estes dados (84).

É de salientar que o letrozol não é o único fármaco pertencente a esta classe dos inibidores da aromatase. Um outro, o anastrozol, poderia ser, também, considerado uma opção terapêutica na SOP, no entanto, a *guideline* internacional refere que o letrozol é o mais utilizado entre ambos (31).

Face ao clomifeno, segunda linha terapêutica na indução da ovulação na SOP (do qual se falará em seguida), o letrozol apresenta algumas vantagens relevantes, tanto ao nível da eficácia como ao da redução da ocorrência de certos efeitos indesejáveis. Ou seja, nas mulheres a realizar terapêutica com letrozol, existe uma probabilidade consideravelmente mais elevada de ovulação, bem como de ocorrência de um parto bem-sucedido, face àquelas a utilizar o clomifeno. Adicionalmente, a frequência de ocorrência de afrontamentos é também inferior com o letrozol, um dado relevante, já que este é assumido pelas mulheres como o efeito adverso mais indesejado. Por outro lado, este fármaco é responsável por uma maior frequência de fadiga e náuseas, mas que não revelaram sobrepor-se ao sucesso da adesão a esta terapêutica (31, 64, 85).

### 3.5.2. Clomifeno

Como referido, o clomifeno (**Figura 3.15**) representará uma segunda opção farmacológica na indução da ovulação na SOP, a seguir ao letrozol. No entanto, no passado, esta situação terá estado invertida, com o clomifeno a surgir como a primeira linha terapêutica (31).



**Figura 3.15** - Estrutura química do clomifeno. Adaptado de (86).

Em termos de mecanismo de ação, o clomifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, localizados, nomeadamente, no hipotálamo, ovário, endométrio e cérvix, produzindo atividade estrogénica e anti-estrogénica. Ao atuar nestes recetores, desencadear-se-á um aumento da secreção das gonadotrofinas LH e FSH e, consequentemente, ocorrerá desenvolvimento folicular (31, 84, 87).

A sua indicação terapêutica não inclui, diretamente, a SOP, mas passa pelo tratamento da infertilidade feminina provocada por anovulação ou oligo-ovulação, através da indução da ovulação. Curiosamente, o próprio RCM refere que a sua utilização não se restringe à mulher, podendo, ainda, ser utilizado no sexo masculino nos atrasos pubertários e na oligospermia (87, 88).

Nas situações aqui pertinentes, nomeadamente de indução da ovulação, a posologia consiste na toma de 50 a 100 mg de citrato de clomifeno diários (de manhã) durante 5 dias, a iniciar no quinto dia do ciclo menstrual. É de referir que, inicialmente, deve ser testada a dose diária de 50 mg e, caso não ocorra ovulação, poder-se-á introduzir a dose de 100 mg no segundo ciclo (87, 88).

Ao nível de contraindicações, o citrato de clomifeno não deve ser utilizado em casos de insuficiência hipotálamo-hipofisária nem de lesão hepática. Além disso, é também contraindicado na gravidez, pelo que deve ser feita uma monitorização regular no sentido de excluir esta condição. Ainda, no caso de suspeita da existência de quistos no ovário, não se deve recorrer a este fármaco, o que inviabilizaria a sua utilização na SOP. No entanto, novamente, este pode ser prescrito para estas situações, de modo *off-label* (88).

Acerca dos efeitos indesejáveis, está descrito que, com a toma de doses elevadas de clomifeno (entenda-se, 100 a 200 mg diários, durante 2 a 3 semanas), poderá ocorrer um aumento dos ovários e respetiva formação de quistos. Deste modo, é recomendada a adoção de um tratamento mais curto e/ou com doses diárias inferiores, das quais resultará um menor número de complicações neste âmbito, de modo a prevenir a estimulação excessiva dos ovários. Além disso, e mais raramente, podem ocorrer episódios de afrontamentos, tonturas e visão turva, náuseas, vômitos, aumento da diurese, entre outros, que desaparecem com a interrupção do tratamento (87, 88).

Com a toma de clomifeno, poderá aumentar, também, o risco de desenvolver cancro do endométrio, através do aumento dos níveis de hormonas sexuais. Todavia, a evidência científica não é, ainda, robusta e clara neste sentido, com apenas alguns estudos a mostrar que doses altas e ciclos longos deste fármaco poderão, de certo modo, aumentar este risco. Ainda assim, dever-se-á optar pelo letrozol como o fármaco preferido entre estes dois (45, 89).

### 3.6. Gonadotrofinas

Algumas gonadotrofinas, como a hormona foliculoestimulante recombinante humana (rFSH) e a gonadotrofina menopáusica humana (HMG), podem, ainda, ser consideradas como opções válidas no algoritmo terapêutico da SOP, mais concretamente na indução da ovulação, tanto em monoterapia como em conjugação com técnicas de fertilização *in vitro* (64).

Estes compostos são sintetizados a partir da purificação de urina humana e a sua utilização assume particular interesse em casos de resistência e/ou falha dos fármacos de escolha na indução da ovulação (entenda-se, letrozol e clomifeno) (31, 90, 91).

Ao contrário dos fármacos até então abordados, a terapêutica com gonadotrofinas não diz respeito à administração de formas farmacêuticas orais, mas sim injetáveis. Deste modo, a adoção destes protocolos farmacoterapêuticos requer a não-objeção, por parte da mulher, à necessidade de injeções diárias destes fármacos, bem como a um acompanhamento e monitorização permanentes (92).

Em diversos ensaios clínicos comparativos da eficácia destas gonadotrofinas, não foi possível concluir, com clareza, a preferência de uma em detrimento da outra, dado que as diferenças encontradas foram insignificantes ou não-existent, especialmente no que diz respeito às taxas de ovulação, ocorrência de gravidez e/ou gravidez múltipla, parto e aborto (93, 94).

Assim sendo, as gonadotrofinas estão longe de serem consideradas como primeira linha terapêutica na indução da ovulação em mulheres com SOP. A sua administração está, muitas vezes, associada a um perfil adverso e a múltiplos riscos, como altas taxas de gravidez múltipla e aborto espontâneo, bem como o desenvolvimento da síndrome de hiperestimulação ovárica (94).

Dada a imprevisibilidade da resposta individual a este tipo de tratamentos, a dosagem deverá ser ajustada a cada mulher. O protocolo tradicional consiste em 75 U.I. de gonadotrofinas durante 5 a 6 dias, até à obtenção de uma resposta (ou seja, aumento dos níveis séricos de estradiol e observação de desenvolvimento folicular) e, em caso negativo, procede-se a aumentos de 75 U.I.. No entanto, na tentativa de mitigar os efeitos indesejáveis resultantes da sua administração, nem sempre este protocolo é o mais utilizado (94).

Existem dois outros protocolos passíveis de serem seguidos: o “*step-up*” e o “*step-down*”. O primeiro parte da premissa de que as mulheres com SOP têm uma sensibilidade aumentada à variação dos níveis de gonadotrofinas e, como tal, recomenda-se a administração de doses crescentes ao longo do tratamento, isto é, a dose inicial será de 37,5 – 75 U.I. diárias, com aumentos de 25 – 37,5 U.I. a cada 7 a 14 dias, até se constatar uma resposta positiva. O segundo procura mimetizar as alterações fisiológicas normais dos níveis de gonadotrofinas, partindo de uma dose inicial tradicional de 75 U.I., que é reduzida para metade durante o desenvolvimento folicular (90, 94).

### **3.7. Abordagem cosmética**

Apesar de se obter um diagnóstico de SOP, por vezes os sintomas não são suficientemente pronunciados para justificar uma abordagem farmacoterapêutica sistémica. Mais, em certos casos, esta pode mesmo não ser adequada, tendo em contra as contraindicações inerentes a cada fármaco, já abordadas até aqui (32).

Além disso, e no que diz respeito às diversas manifestações dermatológicas desta síndrome, o tratamento hormonal poderá apenas traduzir-se em resultados visíveis, no que ao hirsutismo concerne, por exemplo, após 6 meses desde a sua implementação. No caso da espirolactona, esta janela temporal aumenta para 9 meses, se se considerar a sua eficácia na redução da acne, como visto anteriormente (19, 32).

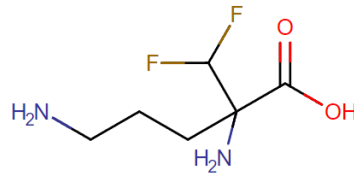
Assim sendo, poderá ser importante para a mulher a adoção de medidas alternativas, sejam elas farmacológicas ou não, cuja ação se manifeste de forma mais rápida, com o intuito de mitigar certos aspetos psicológicos inerentes à SOP.

Ao nível do hirsutismo, estas intervenções poderão incluir a remoção (temporária e/ou permanente) dos pelos ou ainda um tratamento farmacológico tópico, com a efluornitina a ser indicada para o tratamento do hirsutismo facial na mulher.

Os métodos temporários de remoção de pelos terão como principais desvantagens a necessidade de serem repetidos com alguma regularidade, bem como a possibilidade de causarem danos temporários à pele da mulher (nomeadamente irritação cutânea e dermatite, por exemplo). Estes compreendem técnicas como a utilização de lâmina, pinça e/ou cera, o que permite que a própria mulher seja capaz de os realizar (68).

Por outro lado, os métodos permanentes exigem a presença de um profissional especializado e recorrem a técnicas como a eletrólise e a fotodepilação. A primeira aborda cada folículo piloso de forma individual, através da aplicação de uma corrente elétrica com uma agulha. Assim sendo, é fácil perceber que se trata de um método possivelmente doloroso, demorado e pouco prático para áreas corporais maiores, não sendo, por isso, o preferencial. Contudo, segundo as *guidelines* internacionais, a eletrólise é mais recomendada para mulheres com pelos claros (loiros e/ou brancos) do que a fotodepilação. Já este segundo método, pode envolver a utilização de luz pulsada ou *lasers*, e atua através da emissão de luz que é convertida pela melanina em calor, destruindo as células responsáveis pelo crescimento do pelo. Tendo em consideração as limitações da eletrólise, a fotodepilação é o método de escolha, no que diz respeito à remoção permanente de pelos (66, 68, 95).

Como referido, existe um fármaco com indicação terapêutica no tratamento do hirsutismo facial na mulher – a efluornitina (**Figura 3.16**). A única forma farmacêutica atualmente comercializada trata-se de um creme (Vaniqa<sup>®</sup>), que conta com uma concentração de 11,5% deste fármaco. O seu mecanismo de ação passa pela inibição irreversível da enzima ornitina descarboxilase, presente na pele e responsável pela produção do pedículo piloso no folículo, resultando na redução da taxa de crescimento dos pelos. Segundo as informações constantes no RCM, este creme deve ser administrado duas vezes por dia, com, pelo menos, 8 horas de intervalo entre aplicações, e deve restringir-se a sua utilização às zonas da face e por baixo do queixo. O compromisso com esta posologia demonstrou ser responsável por melhorias no hirsutismo na mulher em 6 a 8 semanas e existe segurança na sua associação a outras técnicas de remoção de pelos, desde que utilizado após as mesmas (68, 96).



**Figura 3.16** – Estrutura química da efluornitina. Adaptado de (97).

Por ausência de dados clínicos relevantes, não se recomenda a utilização desta opção terapêutica em pessoas com idade inferior a 18 anos, bem como em grávidas e lactantes, apesar de nenhuma destas condições representar uma contraindicação. Dos efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados com a utilização de Vaniqa<sup>®</sup>, salientam-se, principalmente, episódios de acne e irritação local, sendo que nenhum demonstra ser de extrema gravidade e todos são limitados no tempo (68, 96).

Além do hirsutismo, outra sintomatologia associada à SOP que pode ser alvo de intervenção temporária passa, principalmente, pela acne e pela alopecia.

No que diz respeito à acne, a abordagem pode incluir, além de uma rotina de cuidados de pele adequada, o uso de peróxido de benzoílo (PB), em monoterapia ou em associação com antibióticos e/ou retinoides, ressaltando que as formulações orais destes dois últimos estarão reservadas para casos moderados a severos de acne. Como exemplo, os antibióticos tópicos mais utilizados são a eritromicina e a clindamicina, podendo, ainda, o primeiro ser administrado por via oral, bem como a minociclina e a doxiciclina. Já os retinoides mais frequentes, são a isotretinoína (administração oral), a tretinoína e o adapaleno (62, 64, 98, 99).

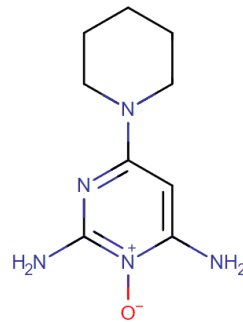
De seguida, no **Quadro 3.2**, encontra-se esquematizado o algoritmo de utilização destes fármacos na acne, tendo em consideração o seu nível de gravidade – ligeiro, moderado ou severo.

**Quadro 3.2** - Opções terapêuticas na acne de acordo com a sua gravidade. Adaptado de (98).

Tipo de acne	Ligeira	Moderada	Severa
<b>Opções terapêuticas</b>	PB	PB + antibiótico tópico	PB + antibiótico oral + antibiótico tópico
	Retinoide tópico	PB + retinoide tópico	PB + antibiótico oral + retinoide tópico
	PB + antibiótico tópico	PB + antibiótico tópico + retinoide tópico	PB + antibiótico oral + antibiótico tópico + retinoide tópico
	PB + retinoide tópico	PB + antibiótico oral + retinoide tópico	Retinoide oral
	PB + antibiótico tópico + retinoide tópico	PB + antibiótico oral + antibiótico tópico + retinoide tópico	-

Tendo em conta a administração destes fármacos nas mulheres com SOP, será pertinente ressaltar que o uso da isotretinoína é, ainda, algo controverso, uma vez que, em ensaios clínicos, mostrou poder aumentar o peso corporal e os níveis de triglicéridos das suas utilizadoras, pelo que não será uma opção recomendada a 100% nestes casos (64).

Já na alopecia, poder-se-á recorrer à solução tópica de minoxidil (nas concentrações de 2 a 5%) ou, ainda, a técnicas mais invasivas, como é o caso da transplantação capilar. Em termos de diferenças práticas entre a utilização das diferentes concentrações de minoxidil, a informação descrita na literatura recomenda a utilização da solução a 2% duas vezes por dia e a de 5% apenas uma vez por dia. Ainda acerca deste fármaco (representado na **Figura 3.17**), é importante referir o facto de o mesmo atuar como antihipertensor, quando administrado por via oral. Por este motivo, a sua administração tópica é contraindicada em mulheres com hipertensão arterial ou doença cardiovascular, pela possibilidade de ocorrer absorção para a corrente sanguínea e desenvolverem-se possíveis efeitos antihipertensores sistémicos (62, 64, 99, 100).



**Figura 3.17** - Estrutura química do minoxidil. Adaptado de (101).

### 3.8. Fármacos em desenvolvimento

Como referido até então, todos os fármacos passíveis de serem utilizados na SOP verão o seu aconselhamento e prescrição a ocorrerem de modo *off-label*, uma vez que ainda nenhum medicamento obteve aprovação e, conseqüentemente, indicação terapêutica para o tratamento da SOP.

Tendo em conta a crescente importância e prevalência desta síndrome na população feminina, seria de esperar que as nações e a própria indústria farmacêutica investissem na SOP e unissem esforços no sentido de aumentar a investigação feita neste âmbito. No entanto, tem-se assistido a uma falta de interesse destas entidades, talvez justificada pela complexidade da patologia, bem como da ausência de conhecimento absoluto sobre a sua fisiopatologia (7).

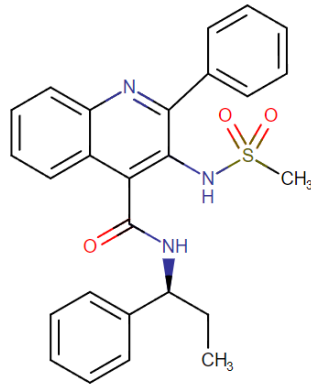
A 15 de agosto de 2023, encontravam-se registados na base de dados norte-americana *ClinicalTrials.gov* 797 estudos relacionados com a SOP. Todavia, analisando estes resultados, é possível concluir que as intervenções neles envolvidas dizem, maioritariamente, respeito a reposicionamento de fármacos (do inglês, *drug repurposing*), ou seja, à investigação de novos usos para fármacos já aprovados para outras indicações terapêuticas (102, 103).

Exemplos destes casos incluem fármacos da classe das estatinas, como a sinvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina, utilizados na tentativa de melhorar o perfil lipídico, reduzir o risco de desenvolver doenças do foro cardiovascular e reduzir a produção de androgénios pelas células da teca. No entanto, apesar de ter demonstrado alguns benefícios, a terapêutica com estatinas mostrou também ser responsável por um

decréscimo da (já baixa) sensibilidade à insulina, sugerindo que cada caso deve ser estudado de forma individual, com base no rácio risco/benefício (21, 66).

Além disso, também a utilização de antidiabéticos agonistas GLP-1 (péptido-1 semelhante ao glucagon) tem sido testada na SOP, nomeadamente o liraglutido e o exenatido, devido ao seu potencial de causarem perda de peso e melhoria indireta da sensibilidade à insulina, tendo, ainda, registado alguns resultados promissores na diminuição da produção de testosterona e melhoria das taxas de ovulação (21, 63, 66).

Novamente, a utilização destes fármacos na SOP é apenas dirigida à sintomatologia associada e não ao tratamento das questões de base da sua fisiopatologia. Um caso inovador e que procurou, sim, atuar nos mecanismos inerentes à SOP dizia respeito ao pavinetant (**Figura 3.18**), um antagonista seletivo dos recetores de neuroquinina 3 (NK3). Este fármaco participou em ensaios clínicos de fase 2, patrocinados pela *AstraZeneca* e pela *Millendo Therapeutics*, que o desenvolveram com o intuito do tratamento da SOP e dos afrontamentos associados à menopausa. Porém, estes ensaios clínicos foram interrompidos em 2017, após terem sido detetados casos preocupantes de deterioração da função hepática de algumas mulheres envolvidas (104, 105).



**Figura 3.18** - Estrutura química do pavinetant. Adaptado de (106).

Face ao exposto, conclui-se que, atualmente, as previsões para o desenvolvimento de novos fármacos indicados para o tratamento da SOP não são promissoras. A tendência continua a levar quase todas as investigações no sentido de um reaproveitamento de fármacos já existentes e bem estudados que, como referido, apenas atuarão na mitigação da sintomatologia.

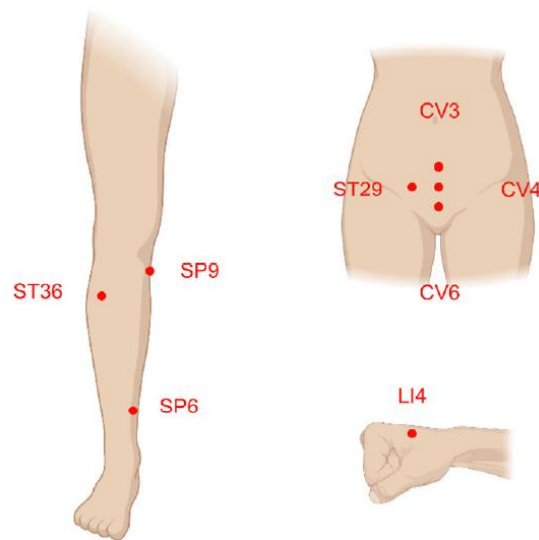
#### 4. OUTRAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Tal como outras doenças e condições, as opções terapêuticas da SOP não se restringem apenas a medicamentos.

Uma alternativa a esta abordagem diz respeito à utilização de técnicas de Medicina Complementar e Alternativa (CAM; *Complementary and Alternative Medicine*), que tanto podem ser utilizadas por si só como em associação com a terapêutica tradicional. Inclusive, a CAM acaba por, muitas vezes, ser mais aceite pelas mulheres, particularmente devido a certas crenças e padrões culturais que sejam incompatíveis com a toma de medicamentos alopáticos, ou ainda em situações em que estes estejam contraindicados (18, 107).

A acupuntura será, talvez, a técnica mais conhecida pela população e, novamente, pode representar alguns benefícios para o tratamento da SOP. Esta pauta-se pela estimulação, com pequenas agulhas, de diversos pontos do corpo (chamados pontos de acupuntura), que se encontram relacionados com os diversos órgãos e sistemas de órgãos (meridianos) nos quais estabelecem a sua ação. De facto, diversos estudos apontam os seus benefícios, tendo relatado melhorias na taxa de ovulação e gravidez, insulinoresistência, perfil lipídico, regularidade dos ciclos menstruais, secreção de testosterona, distúrbios psicológicos, entre outros (108, 109).

Os pontos mais frequentemente utilizados no tratamento da SOP são os SP6, SP9, ST29, ST36, CV3, CV4, CV6 e LI4 (cuja localização se encontra na **Figura 4.1**), com especial destaque para o SP6 (meridiano do baço), estando descrito que pode contribuir para o tratamento de problemas ginecológicos, e para o ST29 (meridiano de estômago), que assume particular relevância na regulação da menstruação e alívio da dor (108, 110).



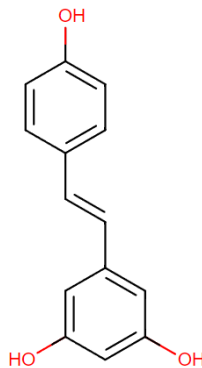
**Figura 4.1** - Pontos de acupuntura mais relevantes para o tratamento da SOP. Adaptado de (108).

Relativamente aos mecanismos inerentes à acupuntura, a literatura sugere que esta é responsável pelo aumento da produção de  $\beta$ -endorfina e, conseqüentemente, pela inibição da secreção de GnRH e estimulação da de LH. Além disso, é capaz de atuar na qualidade da resposta dos ovários a estas gonadotrofinas, através da diminuição da atividade do sistema nervoso simpático, e no metabolismo da glucose e lípidos (com conseqüências positivas na resistência à insulina e no perfil lipídico). Ainda assim, a principal premissa da acupuntura não se prende pela “cura” direta da SOP, mas sim pela manutenção do bem-estar e homeostasia fisiológicos da mulher (18, 107, 108).

Outra vertente da CAM passa pela adoção de uma dieta apoiada em pilares como alimentos à base de plantas, probióticos e suplementação com vitaminas e microelementos (18, 107).

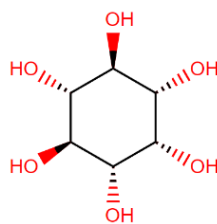
A suplementação com resveratrol e inositol tem assumido particular relevância nos últimos anos, a tomarem o lugar de suplementos mais recomendados na SOP. O primeiro (cuja estrutura química se encontra na **Figura 4.2**) apresenta ação quimiopreventiva, anti-inflamatória (através da inibição da produção de mediadores inflamatórios), cardioprotetora e neuroprotetora. Demonstrou, em diversos ensaios clínicos, ser responsável por melhorias a nível hormonal, com a diminuição dos níveis de testosterona e LH, na redução da insulinoresistência e no risco de desenvolver diabetes *mellitus* 2. Além disso, tal como as estatinas, o resveratrol inibe a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, o que se traduz em

melhorias no perfil lipídico, mas este efeito não é, ainda, consensual nem observado em todos os ensaios clínicos (18, 111, 112).



**Figura 4.2** - Estrutura química do resveratrol. Adaptado de (113).

Já o inositol, representado na **Figura 4.3**, tem descrita a sua capacidade de atuar ao nível do metabolismo da glucose, com a ativação de enzimas indispensáveis para este processo, bem como a melhoria da atividade dos recetores de insulina. Além disso, diversos estudos têm mostrado o seu potencial no aumento da frequência ovulatória e regulação dos ciclos menstruais, assim como uma ação ao nível hormonal, com particular interesse na redução dos níveis de testosterona (18, 111).



**Figura 4.3** - Estrutura química do inositol. Adaptado de (114).

Curiosamente, a utilização do inositol no tratamento da SOP tem sido equiparada à da metformina, com inúmeros ensaios clínicos a compararem os efeitos obtidos com ambas as substâncias nos parâmetros anteriormente referidos. De facto, o inositol demonstrou eficácia na melhoria de muitos deles, com a vantagem de representar uma menor incidência de reações adversas face à metformina. Todavia, o maior benefício tem sido, na maioria dos casos, obtido com a combinação de ambas, deixando no ar a

possibilidade de esta combinação ser, num futuro próximo, considerada no algoritmo terapêutico da SOP (115).

Inclusive, as *guidelines* internacionais para a gestão da SOP já incluem uma secção sobre o inositol, destacando que este pode ser considerado no algoritmo terapêutico, particularmente em situações comprometidas pelas tais preferências e valores pessoais da mulher (31).

Assim, é referido o seu potencial na melhoria dos parâmetros metabólicos, apesar de os benefícios clínicos serem limitados ao nível da melhoria da taxa de ovulação, do hirsutismo e do peso corporal. Nestes dois últimos, a utilização da metformina seria considerada preferencial, apesar de o seu perfil de efeitos indesejáveis ser, como visto, mais marcado do que com o inositol. Além disso, no que concerne à abordagem terapêutica da infertilidade, o inositol, quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos, pode ser considerado como uma terapêutica puramente experimental, dada a impossibilidade de ser indicado, com certezas, neste campo. Ainda assim, é destacada a incapacidade de ser proposta uma posologia, dada a falta de evidência científica de qualidade que a suporte (31).

A própria combinação do resveratrol com o inositol já foi também ela estudada, num ensaio clínico duplamente cego, que colocava frente-a-frente a combinação referida com a combinação metformina-pioglitazona, com o objetivo de averiguar qual delas seria mais eficaz no tratamento dos sintomas associados à SOP. Foram avaliadas, ao longo de 12 semanas, alterações nos parâmetros endócrinos, metabólicos e *stress* destas mulheres, tendo-se alcançado resultados promissores e aparentemente melhores do que a combinação medicamentosa, particularmente na redução dos níveis de testosterona e gonadotrofinas, do volume dos ovários, do peso corporal, do IMC e do *score* de hirsutismo (116).

Estas alternativas à metformina, especialmente, acabam por representar algum interesse para o tratamento da SOP, tendo em conta o perfil de efeitos indesejáveis gastrointestinais que advêm da administração deste fármaco, que, por vezes, acabam por condicionar o interesse dos médicos e das próprias mulheres em utilizá-lo num algoritmo individual. No entanto, realça-se que a utilização destes novos compostos, bem como os ensaios clínicos neste âmbito, são, ainda, bastante recentes, e será necessária uma maior investigação e, conseqüentemente, intervenção.

## 5. ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA – A PERDA DE PESO

Como visto no algoritmo terapêutico da **Figura 3.1**, a primeira abordagem ao tratamento da SOP passa pela intervenção não farmacológica ao nível dos estilos de vida destas mulheres. Neste âmbito, importa referir medidas como a adoção de uma alimentação equilibrada, a prática de exercício físico regular, e, principalmente, a perda de peso.

Por si só, a SOP já é responsável pelos mais diversos efeitos a nível reprodutor, metabólico e psicológico, como extensamente abordado até então. Todavia, estas questões veem-se exacerbadas quando, à SOP, se associa a presença de excesso de peso. É certo que nem todas as mulheres desenvolverão excesso de peso marcado e/ou obesidade; no entanto, a intervenção ao nível dos hábitos de vida revela ser benéfica para todas elas, na medida em que aumenta a qualidade de vida e a saúde em geral (31).

Ainda assim, a recomendação de um objetivo geral em termos de percentagem de peso a perder é difícil, uma vez que os benefícios que daí advenham irão variar de mulher para mulher. No entanto, a maioria das *guidelines* sugere um maior interesse e, conseqüentemente, benefício clínico, numa perda de 5 a 10% do peso corporal. Aliás, a redução de 5% do peso já foi capaz de mostrar benefícios a inúmeros níveis, com particular vantagem no restauro da regularidade dos ciclos menstruais e na melhoria da resistência à insulina e do perfil lipídico (18, 31, 117).

Associada a esta perda de peso, e aos ganhos em qualidade de vida já referidos, virão associados inúmeros benefícios, nomeadamente a redução dos níveis de testosterona, que se traduzirá numa melhoria das manifestações clínicas associadas ao hiperandrogenismo, bem como a redução da incidência da síndrome metabólica e, conseqüentemente, o risco de vir a desenvolver doenças cardiovasculares (18).

Como referido, a intervenção ao nível do estilo de vida da mulher com SOP deve ir além da perda de peso, devendo, do mesmo modo, incluir a adoção de uma alimentação adequada. Dada a falta de evidências clínicas robustas, nenhum tipo de dieta é preferido em detrimento de outras, devendo o regime alimentar ser adaptado a cada caso individual. Ainda assim, a alimentação adotada deve consistir num balanço entre a redução do consumo energético e a modificação do consumo de certos macronutrientes (31).

A dieta mediterrânica será um exemplo de modelo alimentar passível de ser seguido com esta finalidade. É considerada uma das mais saudáveis, assente nos seguintes principais pilares: consumo regular de gorduras insaturadas (privilegiando o azeite como principal fonte de gordura) e de fibras, consumo de hidratos de carbono com baixo teor glicémico (como brócolos, lentilhas, soja, pão integral, entre outros), antioxidantes e vitaminas. Curiosamente, esta dieta é rica em resveratrol, cujos benefícios para a SOP já foram abordados anteriormente, adicionando mais uma vantagem à adoção deste modelo alimentar. No geral, esta permitirá obter uma perda de peso sustentada, uma melhoria na sensibilidade à insulina e na redução da produção de androgénios (18, 118).

A mesma questão aplica-se ao tipo e quantidade de exercício físico que deve ser praticado. É certo que qualquer atividade trará mais benefício às mulheres com SOP do que a adoção de uma vida pouco ativa e/ou sedentária. Ainda assim, para prevenir o ganho de peso, as *guidelines* recomendam 150 a 300 minutos semanais de exercício físico de moderada intensidade ou 75–150 minutos semanais de atividade vigorosa. Já se o objetivo for a perda de peso, sugere-se a prática de, pelo menos, 250 minutos semanais de atividade moderada ou 150 minutos de intensidade vigorosa (31).

Assim sendo, se as medidas não farmacológicas aqui descritas não forem suficientes para uma adequada gestão da SOP e dos sintomas e manifestações a ela associados, dever-se-á, sim, avançar para uma terapêutica farmacológica, adaptada a cada caso de forma individual, tendo, sempre, em consideração os interesses da mulher.

## 6. CONCLUSÃO

A SOP é uma condição complexa e cada vez mais prevalente a nível mundial. Se, no passado, era pouco compreendida e estudada, com o passar dos anos tem-se assistido a uma crescente consciencialização por parte da população em geral e a um crescente interesse por parte dos investigadores, culminando num aumento da qualidade da evidência científica neste âmbito.

No entanto, apesar dos avanços recentes, a imprecisão ainda permanece, particularmente ao nível da sua prevalência mundial, dos critérios de diagnóstico, do esclarecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos e das opções terapêuticas. Acerca deste último, salienta-se o facto de ainda não haver, à data, um tratamento único e consensual que atue nos mecanismos de base desta síndrome, sendo a abordagem farmacológica feita de forma *off-label* e orientada unicamente aos sintomas, que, inevitavelmente, variam de mulher para mulher. Deste modo, também as decisões terapêuticas serão adaptadas a cada caso, tendo em conta as principais preocupações e interesses da mulher em causa.

Primeiramente, é crucial que, havendo suspeita da existência de SOP numa mulher, se unam esforços e se aja no sentido de se obter um diagnóstico atempado, que permita atuar na sintomatologia da forma mais rápida possível, seja esta intervenção farmacológica ou não. Encontrado o diagnóstico, será importante implementar terapêuticas personalizadas, que permitam melhorar a qualidade de vida da mulher, dando primazia às medidas não farmacológicas, particularmente ao nível da perda de peso e da adoção de um estilo de vida saudável.

Nos casos em que os resultados obtidos com esta abordagem não farmacológica não sejam satisfatórios, dever-se-á optar pela farmacoterapia, procurando, numa fase inicial, perceber qual a intenção da mulher ao nível de prosseguir (ou não) uma gravidez, já que, como visto, esta fará o algoritmo terapêutico seguir um de dois caminhos principais. Em caso afirmativo, os fármacos preferenciais atuarão no sentido de induzir os processos ovulatórios, que se encontram, na SOP, desregulados e/ou ausentes. Caso contrário, a terapêutica farmacológica procurará mitigar alguns dos sintomas mais incomodativos e preocupantes da mulher, nomeadamente as manifestações dermatológicas associadas ao hiperandrogenismo e as irregularidades menstruais,

conseguido através da administração de contraceptivos hormonais combinados e/ou fármacos com ação antiandrogénica.

Em qualquer um destes casos, será importante adotar uma opção que atue ao nível dos efeitos metabólicos da SOP, procurando mitigar o risco de desenvolvimento de outras condições, como a síndrome metabólica e doenças do foro cardiovascular. Esta opção poderá ser farmacológica, como a metformina, ou, caso a sua utilização seja preterida ou contraindicada, suplementação natural (como o resveratrol ou o inositol), apesar de a evidência clínica ainda não ser consensual ao nível dos seus verdadeiros benefícios.

Em termos de perspetivas futuras para a SOP, estas podem ser consideradas promissoras, encontrando-se, à data, um número elevado de ensaios clínicos a decorrer, com o objetivo de encontrar uma nova possibilidade terapêutica para esta síndrome, e que represente maiores benefícios para a mulher do que as opções terapêuticas atualmente existentes têm para oferecer. É certo que, ao momento, estes ensaios clínicos dizem, quase inteiramente, respeito ao fenómeno de *drug repurposing*, com vista a uma utilização repensada de fármacos já existentes e aprovados. Todavia, este paradigma pode vir a ser alterado num futuro próximo, com a possível descoberta de novos fármacos e a apresentação de novas propostas terapêuticas pertinentes na SOP.

Ainda assim, e em jeito de conclusão, a verdade é que a SOP não é uma condição curável. Qualquer ação tomada será apenas preventiva ou mitigadora de evolução e de transtornos ao quotidiano das mulheres, destacando-se a principal importância de um correto acompanhamento destas pacientes, tanto a nível clínico como a nível psicológico, uma vez que esta síndrome pode representar impactos negativos na sua saúde mental.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infertility. Genève: World Health Organization. [05-08-2022]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/infertility>.
2. Infertility FAQs. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2023. [05-08-2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/>.
3. Infertilidade. Lisboa: Associação Portuguesa de Fertilidade. [05-08-2022]. Disponível em: <https://apfertilidade.org/infertilidade>.
4. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Los Angeles: UCLA Health. [05-08-2022]. Disponível em: <https://www.uclahealth.org/obgyn/pcos>.
5. Wang Y, Leung P, Li R, Wu Y, Huang H. Editorial: Polycystic ovary syndrome (PCOS): Mechanism and management. *Front Endocrinol*. 2022;13.
6. Polycystic ovary syndrome. Genève: ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics; 2022 [09-11-2022]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1213633323>.
7. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5): 270-84.
8. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol*. 1990;4: 51-69.
9. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3): 555-8.
10. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2): 181-91.
11. Polycystic ovarian syndrome. Genève: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; 2019. [09-11-2022]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E28.2>.
12. Forty-third World Health Assembly: resolutions and decisions. Geneva: World Health Organization; 1990.
13. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6: 1-13.
14. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavriloja-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1): 6-15.
15. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5): 467-520.
16. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(11): 2439-73.
17. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2): 359-67.

18. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, *et al.* Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2): 583.
19. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8): 4110.
20. Paris VR, Bertoldo MJ. The mechanism of androgen actions in PCOS etiology. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9): 89.
21. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12(4): 1454.
22. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1): 45.
23. Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62: 352-61.
24. Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Womens Health (Lond).* 2022;18: 17455057221117966.
25. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3): e1071-e83.
26. Christ JP, Cedars MI. Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6): 1113.
27. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: which criteria to use when? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1): 11-23.
28. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1): 19-25.
29. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11): 4237-45.
30. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Maryland: National Institutes of Health; 2012. [15-04-2023]. Disponível em: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>.
31. Teede H, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran L, Piltonen T, *et al.* International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2023. [15-08-2023]. Disponível em: [https://www.monash.edu/data/assets/pdf\\_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf](https://www.monash.edu/data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf).
32. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am.* 2021;105(6): 1099-116.

33. Afifi L, Saeed L, Pasch LA, Huddleston HG, Cedars MI, Zane LT, *et al.* Association of ethnicity, Fitzpatrick skin type, and hirsutism: A retrospective cross-sectional study of women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1): 37-43.
34. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, *et al.* Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2): 146-70.
35. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7): 815-30.
36. Saleem F, Rizvi SW. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11): e1844.
37. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1): S429-32.
38. Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(11): 1561-74.
39. Moghadam ZB, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. *Int J Womens Health.* 2018;10: 397-408.
40. Wilson NA, Peña AS. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(9): 1351-7.
41. Polycystic ovarian syndrome - Level 4 cause. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2020. [13-05-2023]. Disponível em: [https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/polycystic-ovarian-syndrome-level-4-cause](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/polycystic-ovarian-syndrome-level-4-cause).
42. Yadav S, Delau O, Bonner AJ, Markovic D, Patterson W, Ottey S, *et al.* Direct economic burden of mental health disorders associated with Polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Elife.* 2023;12: e85338.
43. Legro RS. Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al.*, editores. *Endotext.* South Dartmouth; 2017.
44. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2015;103(3): 605-11.
45. Glendining KA, Campbell RE. Recent advances in emerging PCOS therapies. *Curr Opin Pharmacol.* 2023;68: 102345.
46. Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(2): 296-311.
47. Melo AS, Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept.* 2017;8: 13-23.
48. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, *et al.* Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of

- polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(1): 79-91.
49. Ethinylestradiol: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00977>.
  50. Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome - risks versus benefits. *Fertil Steril*. 2016;106(7): 1572-9.
  51. Norgestimate: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00957>.
  52. Gestodene: Uses, Interaction, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06730>.
  53. Desogestrel: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00304>.
  54. Drospirenone: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01395>.
  55. Cyproterone acetate: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04839>.
  56. Dienogest: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09123>.
  57. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano. Lisboa: Infarmed. [23-06-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
  58. 2016 WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: Quick Reference Chart for Category 3 and 4. Durham: FHI 360; 2016. [28-05-2023]. Disponível em: <https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/resource-chart-medical-eligibility-contraceptives-english.pdf>.
  59. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol*. 2019;19(4): 309-15.
  60. Resumo das Características do Medicamento - Stagid® 700 mg Lisboa: Infarmed; 2017. [03-06-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=163642906d6711e2900da9a5df6efe3e](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=163642906d6711e2900da9a5df6efe3e).
  61. Metformin: Uses, Interactions, Mechanim of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00331>.
  62. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2): 321-36.
  63. Reiser E, Lanbach J, Bottcher B, Toth B. Non-Hormonal Treatment Options for Regulation of Menstrual Cycle in Adolescents with PCOS. *J Clin Med*. 2022;12(1): 67.
  64. Corte LD, Foreste V, Barra F, Gustavino C, Alessandri F, Centurioni MG, *et al*. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(8): 819-30.

65. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(3): 573-9.
66. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, *et al.* Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1): 40-50.
67. Spironolactone: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [25-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00421>.
68. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician.* 2019;100(3): 168-75.
69. Resumo das Características do Medicamento - Aldactone® 100 mg Lisboa: Infarmed; 2022. [24-06-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=5a72b2e06c8611e2ae1dc7fe3aea883b](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=5a72b2e06c8611e2ae1dc7fe3aea883b).
70. Júnior JMS, Guimarães DZ, Simões RS, Veiga ECA, Roa CL, Sorpreso ICE, *et al.* Systematic review of finasteride effect in women with hirsutism. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(7): 1043-9.
71. Finasteride: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [15-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01216>.
72. Resumo das Características do Medicamento - Finasterida ratiopharm® 1 mg Lisboa: Infarmed; 2023. [15-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=f5ed6fb06e4a11e28c1692faa811743f](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=f5ed6fb06e4a11e28c1692faa811743f).
73. Resumo das Características do Medicamento - Finasterida Generis® 5 mg Lisboa: Infarmed; 2022. [15-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=ed93c62066e811e798d3d67711d1e949](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=ed93c62066e811e798d3d67711d1e949).
74. Papadakis G, Kandaraki EA, Garidou A, Koutsaki M, Papalou O, Diamanti-Kandaraki E, *et al.* Tailoring treatment for PCOS phenotypes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021;16(1): 9-18.
75. Resumo das Características do Medicamento - Dutasterida Mylan® 0,5 mg. Lisboa: Infarmed; 2019. [15-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=d3c425f0fa0411e791a1cae7d0a2f62d](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=d3c425f0fa0411e791a1cae7d0a2f62d).
76. Dutasteride: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [15-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01126>.
77. 5-alpha-reductase inhibitors. Auckland: Drugs.com. [15-07-2023]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/5-alpha-reductase-inhibitors.html>.
78. Zhou Z, Song S, Gao z, Wu J, Ma J, Cui Y. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2019;14: 399-406.
79. Fertig RM, Gamret AC, Darwin E, Gaudi S. Sexual side effects of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors finasteride and dutasteride: A comprehensive review. *Dermatol Online J.* 2017;23(11): 13030/qt24k8q743.

80. Resumo das Características do Medicamento - Prosneo<sup>®</sup> 250 mg. Lisboa: Infarmed; 2014. [15-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=bc8b14f06d5711e29d9b8d447c5b2612](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=bc8b14f06d5711e29d9b8d447c5b2612).
81. Flutamide: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [15-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00499>.
82. Letrozole: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [16-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01006>.
83. Resumo das Características do Medicamento - Letrozol Pharmakern<sup>®</sup> 2,5 mg Lisboa: Infarmed; 2021. [16-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=bffe75b06d9711e2b854b3f8b0050685](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=bffe75b06d9711e2b854b3f8b0050685).
84. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10): 1162-7.
85. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021;20(3): 449-61.
86. Clomifene: Uses, Interactions, Mechanism of Action Alberta: DrugBank Online. [23-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00882>.
87. Feh MKM, Wadhwa R. Clomiphene. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
88. Resumo das Características do Medicamento - Dufine<sup>®</sup> 50 mg. Lisboa: Infarmed; 2021. [23-07-2023]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=c200f6e06d5f11e2b259bc60ac949db4](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=c200f6e06d5f11e2b259bc60ac949db4).
89. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, Codacci-Pisanelli G, Patrizio P. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(22): 8042-59.
90. Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomed J.* 2021;6(1): e116.
91. Yahyaei A, Vesali S, Ghaffari F. Introduce an optimal method of ovarian stimulation in the polycystic ovarian syndrome affected: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health.* 2023;23(1): 323.
92. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, *et al.* Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(1): 1-24.
93. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019(1).
94. Vyrides AA, El Mahdi E, Giannakou K. Ovulation induction techniques in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med.* 2022;9: 982230.

95. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, *et al.* Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4): 1233-57.
96. Resumo das Características do Medicamento - Vaniqa® 11,5%. Amesterdam: European Medicines Agency; 2022. [14-08-2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaniqa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaniqa-epar-product-information_pt.pdf).
97. Eflornithine: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06243>.
98. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5): 945-73.e33.
99. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2: 16057.
100. Resumo das Características do Medicamento - Folcare® 50 mg/ml. Lisboa: Infarmed; 2017. [14-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml;jsessionid=Sdza88K1pkh2w7dTbxTe4-cDHEZOPJ2f26p6X48S.fo2>.
101. Minoxidil: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [15-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00350>.
102. Search Results - Polycystic Ovary Syndrome. Bethesda: ClinicalTrials.gov. [15-08-2023]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/search?cond=Polycystic%20Ovary%20Syndrome>.
103. Gonçalves J, Quintas C, Silva D, Queiroz G, Fresco P. Efeitos Terapêuticos Improváveis de Fármacos Comuns: Lições de 15 Anos de *Drug Repurposing*. *Rev Port Farmacoter.* 2019;11(4): 8-16.
104. MLE4901 vs. Placebo for the Treatment of PCOS. Bethesda: ClinicalTrials.gov; 2021. [15-08-2023]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02865915?intr=mle4901&rank=1>.
105. Monostra M. Novel KNDy receptor drugs may be the future of treating menopausal vasomotor symptoms. Thorofare: Healio; 2020. [15-08-2023]. Disponível em: <https://www.healio.com/news/endocrinology/20201001/novel-kndy-receptor-drugs-may-be-the-future-of-treating-menopausal-vasomotor-symptoms>.
106. Pavinetant: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [15-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11692>.
107. Shi Y-Q, Wang Y, Zhu X-T, Yin R-Y, Ma Y-F, Han H, *et al.* The Application of Complementary and Alternative Medicine in Polycystic Ovary Syndrome Infertility. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022: 5076306.
108. Ye Y, Zhou C-C, Hu H-Q, Fukuzawa I, Zhang H-L. Underlying mechanisms of acupuncture therapy on polycystic ovary syndrome: Evidences from animal and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13: 1035929.

109. de Oliveira NM, Machado J, Lopes L, Criado MB. A Review on Acupuncture Efficiency in Human Polycystic Ovary/Ovarian Syndrome. *J Pharmacopuncture*. 2023;26(2): 105-23.
110. KVDP. Chinese meridians: Wikimedia Commons; 2010. [19-08-2023]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chinese\\_meridians.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chinese_meridians.JPG).
111. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr*. 2022;13(4): 1243-66.
112. Fadlalmola HA, Elhusein AM, Al-Sayaghi KM, Albadrani MS, Swamy DV, Mamanao DM, *et al*. Efficacy of resveratrol in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pan Afr Med J*. 2023;44: 134.
113. Resveratrol: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [19-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB02709>.
114. Inositol: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Alberta: DrugBank Online. [19-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13178>.
115. Bodepudi R, Seher S, Khan SA, Emmanuel S, Kumar VS, Nerella R, *et al*. Myoinositol Versus Metformin in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(7): e41748.
116. Hassan S, Shah M, Malik MO, Ehtesham E, Habib SH, Rauf B. Treatment with combined resveratrol and myoinositol ameliorates endocrine, metabolic alterations and perceived stress response in women with PCOS: a double-blind randomized clinical trial. *Endocrine*. 2023;79(1): 208-20.
117. Wattar BHA, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, *et al*. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8): 2436-46.
118. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6): 313-23.