



O USO DE MIO INOSITOL EM MULHERES COM SOP: uma revisão integrativa de literatura

Maria Verônica Carvalho de Andrade¹
Otiliana Farias Martins²

Resumo: A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma síndrome complexa caracterizada por implicações reprodutivas e metabólicas, em que um ovário policístico contém ≥ 20 folículos, garantindo que não haja corpos lúteos, cistos ou folículos dominantes, medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou um ovário que tenha um volume superior a 10 cm³ em ultrassonografia. A clínica se manifesta com amenorreia, oligomenorreia, hirsutismo, subfertilidade, ganho de peso, acne vulgar e alopecia androgênica. A SOP é uma síndrome altamente variável e um dos distúrbios endócrinos femininos mais comuns. O objetivo do presente trabalho é descrever o conhecimento sobre as terapias medicamentosas com Mio Inositol para tratar as mulheres que possuem infertilidade por causa da Síndrome do Ovário Policístico (SOP). Métodos: Pesquisa em banco de dados Pubmed, Bireme, Scielo, livros de medicina e nutrição e diretrizes pesquisadas no período maio de 2021 a outubro de 2021. Resultados: Cerca de 12 artigos foram analisados investigando as melhores condutas terapêuticas para manejo da doença. Estudos a favor e contra em relação à utilização da monoterapia de mio inositol, sendo sempre necessária a personalização do tratamento. Considerações finais: O tratamento de SOP é multifatorial, e não há um tratamento único para todas as pacientes. Novos estudos são necessários.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; Inositol; tratamento; mulher.

Introdução

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a mais comum distúrbio endócrino reprodutivo feminino, a estimativa é que uma a cada cinco mulheres desenvolvem a SOP (MARCH et al, 2010).

A SOP gera diversas consequências na saúde da mulher, incluindo implicações metabólicas (obesidade, diabetes tipo 2, doença cardiovascular), reprodutivas (infertilidade, aborto espontâneo,

¹ Pós Graduada em Especialização em Ciências da Longevidade Humana da Faculdade Stella Maris. Pesquisa sobre o uso de Mio Inositol em mulheres com SOP. veronica0808@hotmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

gravidez e complicações neonatais), e psicológicas (ansiedade, depressão e estresse) (HART & DOHERTY, 2014).

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um dos principais distúrbios endócrino-ginecológicos e atinge cerca de 6% a 18% das mulheres em idade reprodutiva, representando uma das principais causas de infertilidade (CONCHA FC, et al., 2017). Esta patologia gera diversas implicações na vida da mulher, podendo acometer além do sistema reprodutor feminino e endócrino, também o sistema cardiovascular, a pele e muitas vezes a qualidade de vida e a sensação de bem-estar dessas mulheres (HOFFMAN B, 2014).

A SOP é uma síndrome altamente variável e um dos distúrbios endócrinos femininos mais comuns. A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma patologia comum de perfil endócrina heterogênea caracterizada por um ciclo menstrual irregular, resistência insulínica periférica ou hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e ovários policísticos.

A resistência à insulina afeta pelo menos metade das mulheres com SOP, sendo fator de risco para progressão de comorbidades, incluindo síndrome metabólica, hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose e diabetes.

Os tratamentos farmacológicos visam as desregulações hormonais e metabólicas associadas à doença, como resistência à insulina, anovulação, hirsutismo e irregularidades menstruais. A resistência à insulina desempenha uma importante função na SOP. Agentes sensibilizantes à insulina, como a metformina e inositóis, mioinositol, D-chiro-inositol, demonstraram melhorar os aspectos endócrinos e metabólicos da SOP.

As isoformas do inositol são eficazes para melhorar a função ovariana e metabolismo em pacientes com SOP, visto que os inositóis desempenham um papel central em vários processos celulares e estão implicados na homeostase da glicose e na transdução do sinal de insulina, melhorando assim os efeitos da síndrome em mulheres em idade reprodutiva.

Sua etiologia ainda é desconhecida, porém acredita-se que sua origem é multifatorial e envolva alterações genéticas, metabólicas e endócrinas e suas respectivas associações às condições ambientais. As alterações genéticas podem envolver a alteração de genes relacionados com a síntese, ação e regulação de androgênios. Os fatores metabólicos e endócrinos preponderantes associada a SOP são o aumento da resistência periférica à insulina, e alteração da resposta hipofisária para a secreção do Hormônio Luteinizante (LH) e do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) (HOFFMAN B, 2014; FREITAS LA, et al., 2016).

Dessa forma, os principais sintomas relacionados a SOP são irregularidade menstrual e sinais de hiperandrogenismo como acne, excesso de pêlos e alopecia. No entanto, faz-se sempre necessário o diagnóstico diferencial baseado na imaturidade do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano e de distúrbios psíquicos. Assim, o diagnóstico só será firmado após exclusão de afecções, como: disfunção

da tireoide, hiperprolactinemia, tumor ovariano ou da suprarrenal, defeitos de síntese da suprarrenal e síndrome de Cushing (FEBRASGO, 2018).

O quadro principal que define a síndrome é a apresentação de hiperandrogenismo associado à disfunção ovariana e ovários com morfologia policística, contudo os sinais e sintomas podem ser distintos entre as pacientes variando conforme fatores de risco genéticos e ambientais (ALI AT, 2015; SPRITZER PM, 2014).

A SOP é uma das endocrinopatias ginecológicas mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva e, há alguns anos, era vista apenas como um problema do órgão reprodutor feminino. Atualmente, sabe-se que é uma desordem endócrino-metabólica com envolvimento de todo o organismo da mulher e estima-se que essa síndrome acometa entre 6 a 18% das mulheres em idade reprodutiva (SOUSA RL, et al., 2013). É caracterizada por manifestações clínicas que incluem resistência à insulina, hiperandrogenismo e irregularidade menstrual ou amenorreia (RESENDE LOT, et al., 2010; SANTOS RM e ÁLVARES ACM, 2018).

A SOP tem origem multifatorial que envolve alterações genéticas, fatores endócrinos, metabólicos e a associação de todos esses ao ambiente. A alteração genética encontrada é um tipo de herança poligênica, onde os genes envolvidos no desenvolvimento da SOP estão relacionados com a síntese, ação e regulação de androgênios, que são hormônios responsáveis pelo desenvolvimento e prosseguimento das características sexuais masculinas, além de genes relacionados à resistência insulínica. Dessa forma, as pacientes geralmente cursam com uma subexpressão dos receptores de insulina em tecidos metabólicos, dentre eles o principal o tecido adiposo, e um aumento da expressão no tecido ovariano, justificando, assim, a resistência insulínica periférica e a hipersecreção de androgênios (SANTANA LF, et al., 2008; FEBRASGO, 2018).

Unfer et al. (2016) descrevem em seu estudo que foi demonstrado que, em pacientes afetados pela SOP, o metabolismo do inositol é desregulado, destacando a conexão sutil entre resistência à insulina e deficiência de inositol em pacientes com SOP. A suplementação de mio-inositol (MI) demonstra também efeitos na frequência da ovulação, bem como na diminuição dos níveis de hormônios androgênios. Por isso a importância de se estudar este tema e levantar o que a literatura traz a respeito.

Com base no exposto acima, a pergunta norteadora deste trabalho é de que forma de que forma o Mio-inositol atua no tratamento da Síndrome de Ovários Policísticos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Investigar a ação terapêutica do Mio-Inositol no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o conhecimento sobre as terapias medicamentosas para tratar as mulheres que possuem infertilidade por causa da Síndrome do Ovário Policístico (SOP).

Relatar os benefícios do Mio-Inositol no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico.

CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a uma das condições clínicas mais comuns dentre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6 a 16% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado (KNOCHENHAUER et al, 1998 & BOZDAG et al, 2016).

As principais características clínicas desta síndrome são a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica e a anovulação crônica.

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais incidentes no público feminino em idade reprodutiva. Ainda não possui uma etiopatogenia bem esclarecida, porém as comorbidades que a acompanham podem acarretar no desenvolvimento de diversas doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cardiopatias e obesidade. Uma das mais incidentes comorbidades é a Resistência à Insulina (RI) que possui uma alta influencia na fisiopatologia da SOP. O diagnóstico de ambas é indispensável na melhoria da qualidade de vida da portadora e devolução da homeostase de seus sistemas endócrino e reprodutor (LAZZAROTO, 2020).

Vários fatores têm sido implicados na etiopatogenia da SOP, havendo componentes genéticos envolvidos, (SIR-PETERMANN et al, 2007 & SIR-PETERMANN et al, 2009) fatores metabólicos pré (XITA & TSATSOUKIS, 2006) e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo II (DMII), e fatores ambientais (dieta e atividade física) (NESTLER, 2008). A figura 1 representa resumidamente os possíveis fatores envolvidos na gênese desta síndrome.

Dentre os mecanismos endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP está o padrão de secreção de gonadotrofinas, com hiperssecção característica de Hormônio Luteinizante (Luteinizing Hormone – LH), evento patognomônico desta síndrome, com aumento na amplitude dos pulsos (KASER & KESSEL, 1987) e com secreção de Hormônio Folículo Estimulante (Follicle Stimulating Hormone – FSH) baixa ou no limite inferior da normalidade (DUMESIC et al, 2015). Esta secreção aumentada de LH leva à uma hiperatividade das células da teca que produzirão quantidades aumentadas de androgênios, predominantemente

testosterona, sem a conversão proporcional deste androgênio em estradiol, dado o desbalanço entre as secreções de LH e FSH, o que explica o hiperandrogenismo característico da doença.

Além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura médica da existência de um componente genético na SOP (LEGRO et al, 2004). Embora inicialmente se acredite-se num padrão de herança monossômica dominante, hoje já há evidências de um padrão mais complexo de hereditariedade, envolvendo múltiplos genes (CROSIGNANI, 2001 & LI, 2015). Estudos empregando técnicas de amplo estudo genômico- genome wide association studies –GWAS- têm possibilitado a identificação de alterações em múltiplos loci associados à síndrome dos ovários policísticos (LEGRO et al, 2002), o que faz crer tratar-se de doença oligo ou poligênica. A existência de penetrância gênica incompleta, modificações epigenéticas e a influência de fatores ambientais tornam bastante complicada a elucidação e identificação do padrão de hereditariedade envolvido nesta doença (McALLISTER et al, 2015).

Segundo a Diretriz da federação brasileira das sociedades de ginecologia e obstetrícia sobre a SOP, o diagnóstico pode ser feito por um método de exclusão. No entanto, em 2004, o consenso de Rotterdam descreveu que a SOP pode ser diagnosticada excluindo outras possíveis causas de irregularidade e se baseia na presença de dois critérios clínicos ou bioquímicos de: níveis circulantes mais elevados de andrógenos, disfunção ovulatória e presença de cistos no exame de ultrassom (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Uso de mio Inositol em Mulheres com SOP

A SOP é o resultado da interação de uma anormalidade primária na síntese de androgênios (manifestando-se como excesso de androgênios) com outros fatores, como adiposidade abdominal, obesidade e resistência à insulina. O tratamento deve ser orientado pelos sintomas, a longo prazo e deve ser dinâmico e adaptado às mudanças de circunstâncias, necessidades e expectativas pessoais de cada paciente (PONTES e ALMEIDA, 2015).

Uma opção farmacológica é o Mio-inositol (MI), que é um sensibilizador de insulina e seu uso na SOP visa melhorar os aspectos metabólicos. Estudos sugerem que seu uso implica na diminuição da insulina de jejum e do índice HOMA-IR (índice de resistência insulínica). Além disso, a administração do MI, principalmente quando associado a um estereoisômero do inositol, como o D-chiro-inositol, potencializa os benefícios do seu uso na SOP. Essa administração conjunta resulta na melhoria de alguns parâmetros, tais quais os níveis de LH,

testosterona livre, insulina em jejum e no índice HOMA em mulheres que cursam com SOP e obesidade (FEBRASGO, 2018).

No que diz respeito ao mio inositol, pode-se suplementar para essas pacientes este sensibilizante de insulina por sua ação potencial em prevenir o desenvolvimento de doenças associadas à síndrome. O mio inositol tem sido muito estudado nas últimas décadas por apresentar-se eficaz como opção terapêutica (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2019).

Método

Para a elaboração do presente estudo foi realizada uma revisão integrativa. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Bireme e Scielo, na qual foi utilizada diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações, foram utilizados os seguintes descritores pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): "Síndrome do Ovário Policístico", "Mio Inositol", "Tratamento", "Mulher".

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2017 e 2021, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Foram encontrados 19 artigos, selecionados por se adequarem ao tema do presente estudo, mas restaram 12 artigos, após passar pelo critério de inclusão, o quais foram utilizados para revisão do presente artigo.

Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática.

Foram excluídos os artigos que abordavam o tema correlacionando outros tipos de tratamento e medicamentos foram excluídos. Todos artigos foram lidos da íntegra, em primeiro momento buscou-se artigos pertinentes ao tema.

De fato, agrupando os estudos, resultaram, na grande maioria dos casos, em alguns desfechos positivos em comum. Podemos classificar como desfechos primário a mudança hormonal nos níveis de insulina. A melhora nos sintomas clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo, uma das principais características de paciente com SOP, é considerada desfecho secundário dependendo do caso analisado.

Resultado

A Síndrome do Ovário Policístico, também conhecida pela sigla SOP, é uma condição clínica comum de prevalência variável que afeta cerca de uma a cada 15 mulheres no mundo e é, muitas vezes, assintomática (PONTES e ALMEIDA, 2015, p. 1).

Ainda não se sabe o motivo pelo qual a mulher tem os ovários policísticos. Pode existir uma causa hereditária. Acredita-se que a causa dos ovários policísticos seja a incapacidade de produzirem os hormônios em proporções corretas, de maneira desordenada, impedindo que os folículos se desenvolvam sincronicamente. O motivo pelo qual isso acontece é desconhecido.

A infertilidade, que se caracteriza pela ausência de gestação após 12 meses de tentativas sem a utilização de quaisquer métodos contraceptivos, é uma das principais consequências da SOP e leva inúmeras mulheres a procurarem tratamento, visto que essa síndrome é responsável por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória (FEBRASGO, 2018).

O Mio-inositol (MI), é um sensibilizador de insulina e seu uso na SOP visa melhorar os aspectos metabólicos. Estudos sugerem que seu uso implica na diminuição da insulina de jejum e do índice HOMA-IR (índice de resistência insulínica). Além disso, a administração do MI, principalmente quando associado a um estereoisômero do inositol, como o D-chiro-inositol, potencializa os benefícios do seu uso na SOP. Essa administração conjunta resulta na melhoria de alguns parâmetros, tais quais os níveis de LH, testosterona livre, insulina em jejum e no índice HOMA em mulheres que cursam com SOP e obesidade (FEBRASGO, 2018).

O inositol é uma vitamina que auxilia na fertilidade, sendo útil inclusive para mulheres que possuem disfunções hormonais. Devido a sua ação, esta vitamina auxilia na regulação hormonal, auxiliando mulheres a realizarem os seus sonhos com a maternidade.

O inositol é uma substância que atua como fator de crescimento de animais e microrganismos, frequentemente utilizada como vitamina do complexo B. Também é chamada de dambose.

Como age o Mio-inositol no tratamento de SOP

Recentes estudos têm demonstrado que a qualidade dos óvulos e dos embriões depende não só da formação genética e cromossômica, mas também do ambiente onde os óvulos se desenvolvem (fluido folicular que envolve os ovócitos antes da ovulação). Muitas vezes, esse ambiente pode ter variações importantes. O Inositol faz parte desse ambiente.

Dados da literatura médica demonstram que a presença de altos níveis de mio-inositol no fluido folicular está relacionada com uma boa qualidade dos óvulos e a sua inclusão nos tratamentos melhoram a divisão celular e os resultados de gravidez. Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) costumam ter deficiência da enzima que produz o inositol no corpo. Assim, nesse grupo, a suplementação de mio-inositol apresenta os melhores resultados, tanto na regulação do ciclo menstrual (normalmente alterado nas mulheres com esta síndrome) como na fertilidade.

O mio-inositol provoca a diminuição de hormônios como LH, androgênios, glicemia e HOMA IR, e aumenta a sensibilidade à insulina, melhora a atividade ovariana, diminui a quantidade necessária do FSH (Hormônio Folículo Estimulante) na estimulação ovariana e melhora a qualidade e a quantidade dos óvulos coletados, além de proporcionar maior taxa de gravidez e menor incidência de abortos.

Benefícios do Mio-inositol

Nos tratamentos de fertilização: Restaura a função ovariana induzindo a ovulação 100% seguro na gravidez. Reduz a chance de hiper estimulação ovariana. Reduz a quantidade de FSH necessária para estimulação ovariana. Reduz o número de dias de estimulação. Melhora a qualidade dos óvulos. Melhora a qualidade dos embriões.

Na SOP: Reduz a resistência à insulina. Reduz o hiperandrogenismo. Restaura o equilíbrio hormonal. Reduz hirsutismo e acne. Restaura o equilíbrio metabólico.

Na alimentação: Inositol é normalmente encontrado em vários tipos de alimentos como fígado, lecitina (principalmente de soja), trigo integral, germe de trigo, levedura de cerveja, amendoim, batata doce, repolho, melão e laranja. Entretanto, o inositol é destruído no processo de industrialização dos alimentos.

Sua ação se torna ainda mais interessante, uma vez que auxilia na melhora do perfil dos hormônios sexuais. De fato, a insulina afeta o metabolismo de andrógenos. Por agir no

manejo da resistência insulínica, esse açúcar atua indiretamente nos níveis circulantes de SHBG, proteína que se liga à testosterona tornando-a indisponível para atingir os tecidos. Isso faz com que uma das principais características da SOP (hiperandrogenismo) se atenuem prevenindo, conseqüentemente, outras alterações bioquímicas (NESTLER, 1997).

Conclusão

Essa revisão sistemática fornece evidências que o inositol pode ser uma nova droga para pacientes com SOP, cujo efeito pode ser semelhante ao da medicina ocidental convencional. E com base nas evidências atuais, o inositol pode ser recomendado para o tratamento de SOP com resistência à insulina, bem como para melhorar os sintomas causados por diminuição do estrogênio na SOP.

Atentando para todas essas informações a respeito da síndrome do ovário policístico juntamente com os resultados analisados dos artigos da revisão, ainda são necessários mais estudos para cientificamente comprovar que, uma vez que diagnosticada, é adequado tratar essa paciente com inositol pela possibilidade de apresentar melhoras adequadas. Esse suplemento tem potencial de prevenir o desenvolvimento de doenças associadas à síndrome. Princípio ativo que vem sendo muito estudado nas últimas décadas por apresentar-se eficaz como opção terapêutica devido a sua ação sensibilizante à insulina auxiliando, assim, a tratar esse distúrbio metabólico característico da síndrome. Por ser esse agente sensibilizador à insulina, ele é uma escolha inteligente no tratamento já que a resistência à insulina e hiperinsulinemia associados são reconhecidas como importantes fatores patogênicos da síndrome.

Tendo em vista todas essas informações a respeito da síndrome do ovário policístico junto aos resultados analisados dos artigos da revisão, ainda são necessários mais estudos para cientificamente comprovar que, uma vez que diagnosticada, podemos tratar essa paciente com inositol pela possibilidade de apresentar melhoras efetivas.

Conclui-se que os isômeros de inositol associados com um manejo dietético e mudanças de estilos de vida podem ser amplamente adequados para representar uma abordagem clínica válida no gerenciamento da SOP e benefícios potenciais, porém necessita de mais estudos para validar essas informações.

Referências

- ALI AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Česká gynekologie*, 2015; 80(4):279-289.
- BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGİN D, KARABULUT E, YILDIZ BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–55.
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome dos Ovários Policísticos. Conitec, 2019.
- CONCHA FC, et al. Epigenética del síndrome de ovario poliúístico. *Rev. Méd. Chile*, 2017; 145(7): 907-915.
- CROSIGNANI PG, NICOLOSI AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7(1):3–7.
- DUMESIC DA OBERFIELD SE, STENER-VICTORIN E, MARSHALL JC, LAVEN JS, LEGRO RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487–525.
- ESCOBAR-MORREALE, H. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. NCBI, 2018.
- FEBRASGO - Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo, 2018.
- FERNANDES, LA; LAZZAROTO, J – Síndrome dos Ovários Policísticos e Resistência à Insulina – uma revisão - v. 2 (2020): *Renovare 2020*. Ano 7. Volume 2 .
- FREITAS LRA, et al. Uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico / Use of metformin in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. *Rev. ciênc. méd.*, 2016; 25(2): 87-97.
- HART R, DOHERTY DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a Woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100(3):911–9
- HOFFMAN B, et al. *Ginecologia de Willians*. 2º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- KASER RR, KESSEL B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(2):233–6.

- KNOCHENHAUER ES, KEY TJ, KAHSAR-MILLER M, WAGGONER W, BOOTS LR, AZZIZ R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ;83(9):3078–82.
- LEGRO RS, DRISCOLL D, STRAUSS JF 3rd, FOX J, DUNAIF A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(25):14956–60.
- LEGRO RS, STRAUSS JF 3rd. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78(3):569–76.
- LI L, Baek KH. Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Mol Med.* 2015;15(4):331–42.
- McALLISTER JM, LEGRO RS, MODI BP, STRAUSS JF 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(3):118–24.
- MARCH WA, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544–51.
- NESTLER, J. Insulin regulation of human ovarian androgens. NCBI, 1997.
- NESTLER JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(1):47–54.
- PONTES, A.; ALMEIDA, B. Síndrome dos Ovário Policísticos - Diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida. HCFMB, 2015.
- RESENDE LOT, et al. Concentração dos hormônios esteroides no fluido folicular de folículos ovarianos maduros e imaturos de pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidas à fertilização in vitro. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2010; 32(9): 447-453.
- ROSA-e-SILVA AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos.* São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 1. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
- SANTANA LF, et al. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2008; 30(4): 201-209.
- SANTOS RM e ÁLVARES ACM. Revisão de literatura sobre a síndrome do ovário policístico. *Rev Inic Cient Ext.*, 2018; 1(2): 261-265.

- SIR-PETERMANN T, MALIQUEO M, CODNER E, ECHIBURÚ B, CRISOSTO N, PÉRES V, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4637-42.
- SIR-PETERMANN T, CODNER E, PÉRES V, ECHIBURÚ B, MALIQUEO M, LADRÓN de GUEVARA A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1923-30. 12
- SOUSA RML, et al. Perfil metabólico em mulheres de diferentes índices de massa corporal com síndrome dos ovários policísticos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2013; 35(9): 413-420
- SPRITZER, PM. Diagnosis and management of PCOS. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014; 58(2):182-187.
- UNFER V, NESTLER JE, KAMENOV ZA, PRAPAS N, FACCHINETTI F. 2016. Effects of inositol(s) in women with PCOS: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology* 2016:1849162.
- YELA DA. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 2. p.16-28. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
- XITA N, TSATSOULIS A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1660-6.