

Manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) em Adolescentes

Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Adolescents

Manejo del Síndrome de Ovario Poliúístico (SOP) en adolescentes

Recebido: 27/10/2022 | Revisado: 06/11/2022 | Aceitado: 08/11/2022 | Publicado: 15/11/2022

Paula Romana Bessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0465-4592>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: paularomanab@icloud.com

Elza Thereza Gianvecchio Barros Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-7410>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: elzatherezagbarros@hotmail.com

Osmar Vicente Ferreira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1442-6980>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: osmarvffilho@gmail.com

Pedro Henrique Carvalho Viana Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0568-956X>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: pedrosvch@gmail.com

Márcia Cristina Terra de Siqueira Peres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5774-6597>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: marciaterramed@gmail.com

Resumo

Introdução: É de suma importância conhecer os critérios diagnósticos para Síndrome do Ovário Policístico na adolescência para diagnóstico oportuno e terapêutica apropriada, evitando tratamentos desnecessários e falta de intervenção. **Objetivo:** Investigar acerca do manejo da SOP em adolescentes. **Metodologia:** Revisão Integrativa baseada em 23 artigos de língua inglesa das bases de dados: Pubmed/Medline e Cochrane, nos últimos 10 anos. Foram incluídos estudos clínicos, metanálises e revisões sistemáticas, e excluídos artigos referentes a SOP em mulheres na idade adulta e que não versavam sobre tratamento. **Resultados:** Os artigos selecionados contemplam a terapêutica de SOP na adolescência. Para os achados clínicos de hiperandrogenismo e irregularidade menstrual, são usadas como primeira escolha as pílulas de anticoncepcional combinado oral (ACO), porém, outros antiandrogênicos também apresentam eficácia, como a espironolactona. Além disso, terapia tópica associada no tratamento da acne e métodos físicos de depilação, para o hirsutismo, apresentam bons resultados. Para a obesidade, mudança de estilo de vida é o cerne da terapêutica, mas, medicamentos, como metformina e orlistat, auxiliam na redução do peso corporal. Já para resistência insulínica, a metformina é a melhor intervenção. **Conclusão:** A base do tratamento para SOP em adolescentes é a mudança do estilo de vida. A metformina reduz o Índice de Massa Corporal (IMC) e a glicemia e melhora os níveis de colesterol. O tratamento com ACO regulariza o ciclo menstrual e diminui a acne e o hirsutismo, sendo usados também cosméticos para esse fim.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; Adolescente; Estilo de vida; Terapêutica.

Abstract

Introduction: It is of great importance to acknowledge the diagnostic criteria for the Polycystic Ovary Syndrome in adolescence, for an opportune diagnosis and appropriate therapeutic, preventing unnecessary treatment and lack of intervention. **Objective:** To investigate PCOS's management in adolescents. **Methods:** Integrative revision based on 23 articles in English selected from the database: Pubmed/Medline and Cocharane, in the last 10 years. Clinical trials, meta-analyses, and systematic revisions were included, and those articles referring to PCOS in adult women, and those that weren't about the treatment, were excluded. **Results:** The selected articles cover PCOS's therapeutic in adolescents. For the clinical findings of hyperandrogenism and menstrual irregularity, combined oral contraceptives (COC) can be used as the first choice however, other antiandrogens are also effective, such as spironolactone. Besides, the association of topic therapy in the treatment of acne, along with physical methods such as depilation, for hirsutism, has shown good results. Regarding obesity, lifestyle change is the heart of the therapeutic but, drugs namely metformin, orlistat, and fluoxetine help to reduce body weight. Thus, for insulin resistance, metformin is the elected to intervene, having glitazones as a second choice. **Conclusion:** The treatment basis of PCOS in adolescents is lifestyle change. The use of metformin has shown a reduction of the Body Mass Index (BMI), associated with the lowering of blood glucose and

improvements in the total cholesterol and LDL levels. The treatment with COCs resulted in modest cycle regulation, and reduction of acne and hirsutism, being cosmetics also used.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Adolescent; Life style; Therapeutic.

Resumen

Introducción: Es de suma importancia conocer los criterios diagnósticos para Síndrome de Ovario Poliquístico en la adolescencia para diagnóstico oportuno y terapia adecuada, evitando tratamientos innecesarios y falta de intervención. **Objetivo:** Investigar el manejo del SOP en adolescentes. **Metodología:** Revisión integradora basada en 23 artículos en inglés de las bases de datos: Pubmed/Medline y Cochranne, en los últimos 10 años. Se incluyeron estudios clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas, y se descartaron artículos que se referían al SOP en las mujeres adultas y que no versaban sobre tratamiento. **Resultados:** Los artículos seleccionados contemplan la terapia del SOP en la adolescencia. Para los casos clínicos de hiperandrogenismo e irregularidad menstrual son usados como primer recurso los comprimidos anticonceptivos combinados orales (AOCs), aunque otros antiandrogénos también presentan efectividad, como la espironolactona. Además, la terapia tópica vinculada al tratamiento del acné y los métodos de depilación física, para el hirsutismo, ofrecen buenos resultados. Para la obesidad, los cambios en el estilo de vida son el eje de la terapia, pero fármacos, como metformina y orlistat, ayudan en la reducción del peso corporal. En el caso de la insulino-resistencia, la mejor intervención es la metformina. **Conclusión:** La base del tratamiento para SOP en adolescentes es el ajuste del estilo de vida. La metformina reduce el Índice de Masa Corporal (IMC) y la glucosa en sangre y mejora los niveles de colesterol. El tratamiento con AOC regula el ciclo menstrual y reduce el acné y el hirsutismo, los cosméticos también se utilizan para este propósito.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico; Adolescente; Estilo de vida; Terapia.

1. Introdução

A Síndrome do Ovario Policístico (SOP) é uma disfunção do sistema endócrino, com uma fisiopatologia não completamente esclarecida, sendo implicados fatores genéticos e ambientais. (Arentz *et al.*, 2017).

A síndrome é caracterizada por hiperandrogenismo e anovulação crônica, acometendo mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência estimada de 5% a 15%. A SOP inclui uma variedade de apresentações clínicas, com graus variáveis de gravidade e achados físicos (Torres-Zegarra *et al.*, 2021).

Levando em consideração os eventos fisiopatológicos característicos da SOP, observa-se uma alteração no padrão de secreção de gonadotrofinas, com secreção aumentada de hormônio luteinizante - LH, estimulando a produção aumentada de andrógenos, que não são adequadamente convertidos em estrogênios. Isso causa falha na maturação do folículo dominante, resultando em anovulação e, portanto, irregularidade menstrual, variando entre amenorreia e oligomenorreia, podendo ainda levar à infertilidade (Nicolaidis *et al.*, 2020). Além disso, o efeito direto dos androgênios nos folículos pilosos e glândulas sebáceas leva aos sinais e sintomas clínicos de hiperandrogenismo, como hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e, nos casos mais graves, virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica.

Ademais, na fisiopatologia, a resistência à insulina contribui tanto aumentando a probabilidade de desenvolver doenças sistêmicas como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e distúrbios neuropsicológicos, quanto dificultando a produção de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando assim, a concentração periférica de andrógenos, principalmente testosterona livre (Nicolaidis *et al.*, 2020).

Para diagnosticar essa síndrome, os critérios de Rotterdam são os mais utilizados, sendo necessários a presença de dois de três parâmetros a saber: irregularidade menstrual (oligomenorreia), hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e morfologia policística ao ultrassom. Também é necessária a exclusão de outras causas de hiperandrogenismo, tais como: Hiperplasia adrenal congênita na forma tardia, tumores ovarianos ou adrenais e Síndrome de Cushing.

O diagnóstico de SOP na adolescência é uma tarefa desafiadora. Os critérios de Rotterdam não são aplicáveis da mesma forma que na mulher adulta. Os ciclos menstruais são irregulares nos primeiros anos após a menarca por conta da imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, sendo comuns os ciclos oligomenorreicos. A morfologia policística dos ovários também é frequentemente observada no ultrassom de mulheres jovens. Além do mais, manifestações de acne são comuns na adolescência

por influência da adrenarca normal e não do hiperandrogenismo clínico ou laboratorial.

As diretrizes internacionais baseadas em evidências para avaliação e manejo de Síndrome de ovários policísticos (2018) chamam a atenção para a preocupação com o sobrediagnóstico e atraso no diagnóstico em adolescentes, em face da sobreposição das mesmas manifestações utilizadas como critérios diagnósticos de SOP e que são consideradas normais na adolescência. Essa diretriz considera relevantes as irregularidades menstruais e o hiperandrogenismo e que as adolescentes com suspeita clínica devam ser consideradas de “alto risco” para o desenvolvimento da SOP, acompanhadas até que a maturidade sexual aconteça, em média por 8 anos, recomendando que não seja realizado ecografia nesse período com fins diagnósticos (Teede *et al.*, 2018).

A European Endocrine Society adota para o diagnóstico de SOP na população adolescente a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico associado à oligomenorreia persistente, sendo ele retrospectivo (mais de dois anos após a menarca). Sintomas anovulatórios e morfologia policística ovariana não são suficientes para fazer um diagnóstico em adolescentes, pois podem ser evidentes em estágios normais da maturação reprodutiva (Ladson *et al.*, 2013).

Para ambos, é importante excluir outras condições ou patologias que levam ao hiperandrogenismo. Diante do exposto, o diagnóstico de SOP em tempo oportuno é uma meta a ser alcançada em especial para essa faixa etária. Para que isso aconteça, é necessário especificar qual a melhor maneira de diagnosticar SOP na adolescência e investigar se existe uma forma de abordagem terapêutica peculiar para esse grupo. Tanto o sobrediagnóstico quanto o atraso no diagnóstico pode impactar negativamente na qualidade de vida e no futuro reprodutivo e metabólico dessas mulheres (Teede *et al.*, 2018).

A escolha do tratamento de SOP está relacionada à idade da mulher, suas manifestações clínicas, seu desejo reprodutivo e com vistas a corrigir o desequilíbrio metabólico. São empregados contraceptivos hormonais, drogas antiandrogênicas, hipoglicemiantes orais, estatinas, indutores da ovulação, porém, o cerne da terapêutica são as mudanças no estilo de vida: alimentação saudável, prática de atividade física, redução do estresse, higiene do sono e cuidado com a saúde mental.

Dessa forma, o objetivo principal desse estudo foi estabelecer o manejo terapêutico para SOP, específico para a mulher adolescente. Além disso, visa esclarecer como deve ser feito o seguimento de adolescentes com suspeita clínica de SOP, bem como selecionar medidas que possam minimizar o risco metabólico, reprodutivo e psicológico advindos dessa síndrome. Conhecer as particularidades do tratamento da SOP na adolescência poderia auxiliar o profissional de saúde no estabelecimento de condutas que possam minimizar as adversidades metabólicas, estéticas, reprodutivas e emocionais. O diagnóstico precoce incorreto e a prescrição de tratamentos desnecessários podem estigmatizar as pacientes produzindo potenciais danos emocionais. A adolescente com SOP deve ter protagonismo na decisão terapêutica.

2. Metodologia

A metodologia de pesquisa escolhida neste estudo foi a revisão integrativa. Esse tipo de revisão busca delimitar etapas metodológicas mais precisas com o intuito de propiciar aos profissionais de saúde uma melhor utilização do conhecimento baseado em evidências científicas e a incorporação e otimização dos resultados na prática do pesquisador. Tais etapas metodológicas consistem em: 1ª) definição do problema clínico; 2ª) definição das estratégias de busca e critérios de inclusão e exclusão; 3ª) coleta de dados; 4ª) análise crítica dos estudos incluídos; 5ª) interpretação dos resultados e 6ª) apresentação da síntese final (Souza *et al.*, 2010).

A revisão integrativa permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, combina informações teóricas e empíricas, abarca um leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. Da mesma maneira, pode ser utilizada na atualização de um tema menos explorado na literatura e inclusive, pode apontar lacunas do conhecimento a serem estudadas. Esse tipo de metodologia tem como ponto forte a possibilidade de separar as descobertas científicas, das opiniões e ideias, bem como permitir a descrição do conhecimento

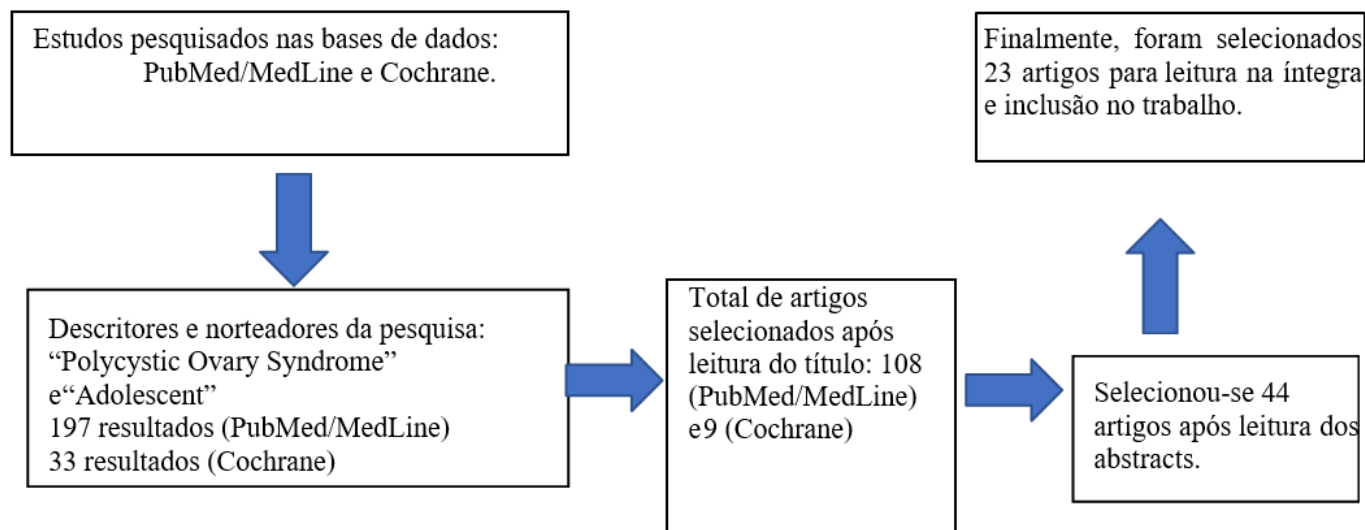
especializado no seu estado atual (Martins, 2018).

A pergunta norteadora deste estudo foi: Quais as particularidades do manejo da síndrome do ovário policístico em adolescentes? Com isso, os pesquisadores pretendiam detalhar a especificidade do tratamento de SOP para essa faixa etária. A coleta de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2021, a partir das bases de dados PubMed/MedLine e Cochrane. Foram empregados os seguintes descritores e associações: “Polycystic Ovary Syndrome” e “Adolescent”, previamente selecionados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) e adicionado operador lógico “AND” e “OR”. A pesquisa se restringiu a artigos em língua inglesa publicados nos últimos dez anos (dezembro de 2011 a setembro de 2021).

Desse modo, como critérios de inclusão foram usados estudos clínicos, estudos controlados randomizados, revisão sistemática e metanálises. Foram excluídos artigos referentes a mulheres adultas com SOP e que não versavam sobre tratamento. A pesquisa inicial retornou 197 resultados do PubMed/MedLine e 33 artigos da Cochrane Library. Após a leitura dos títulos, foram selecionados 108 artigos e 9 artigos, respectivamente. Os abstracts dos artigos foram analisados e escrutinados para verificação se versava sobre terapia e se trazia informações específicas para adolescentes. Para a leitura completa do texto, foram selecionados 23 artigos. O diagrama referente à seleção de estudos está apresentado na Fig. 1. De posse dos dados, os artigos foram organizados em planilha EXCEL contendo autores, ano de publicação, título do artigo, objetivos do artigo e evidências de tratamento para SOP em adolescentes, de acordo com o Quadro 1.

3. Resultados e Discussão

Figura 1 - Diagrama da seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

A Figura 1 demonstra que ao final desta etapa, foram selecionadas vinte e três publicações, as quais foram publicadas entre os anos de 2011 e 2021. Após efetuar a análise qualitativa destas publicações, foi possível reunir as informações e resultados, apresentados no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1 - Síntese dos trabalhos utilizados na revisão integrativa, incluindo autor e ano de publicação, objetivos e principais resultados.

| Autor/ano | Objetivos | Principais resultados |
|---------------------------------|---|---|
| Arentz <i>et al.</i> , 2017 | Comparar a eficácia e segurança de mudança do estilo de vida associada à fitoterapia contra o estilo de vida isoladamente. | Foram concluídas a eficácia e a segurança em relação à intervenção no estilo de vida combinado com medicamentos fitoterápicos em mulheres com SOP. |
| Bredella <i>et al.</i> , 2013 | Comparar a eficácia da metformina isolada ou associada a pílulas de estrogênio-progesterona (EP) em adolescentes com excesso de peso com SOP. | A monoterapia com metformina apresentou reduções mais significativas no índice de massa corporal, colesterol total e triglicerídeos comparado a metformina com estrogênio-progesterona, sugerindo ser mais eficaz na redução do risco cardiovascular em adolescentes com síndrome do ovário policístico. |
| Calcaterra <i>et al.</i> , 2021 | Discutir a SOP em adolescentes com obesidade, sua relação com a resistência à insulina e o papel da terapia nutricional e dos suplementos alimentares no tratamento. | A adesão de um estilo de vida saudável, com controle dietético e prática de atividade física, são medidas que contribuem com a restauração da ovulação e proteção da fertilidade. |
| Chung <i>et al.</i> , 2014 | Investigar os efeitos do acetato de medroxiprogesterona (MPA) e Diane-35 no hiperandrogenismo em meninas adolescentes com síndrome do ovário policístico (SOP). | Não houve diferença no quadro clínico e parâmetros bioquímicos do hiperandrogenismo após o tratamento com MPA. Porém, houve redução da acne, relação LH/FSH e nível de testosterona após o Diane-35, sendo uma opção de tratamento mais adequada em adolescentes diagnosticadas com SOP quando comparada ao MPA. |
| Coles <i>et al.</i> , 2016 | Avaliar os parâmetros psicológicos e metabólicos que cursam com a obesidade grave na criança e adolescente e a eficácia das intervenções comportamentais, medicamentosas e cirúrgicas no aumento da qualidade de vida dos indivíduos com obesidade. | As terapias medicamentosas para crianças são limitadas, bem como seu efeito sobre o peso e o metabolismo, sendo necessárias maiores investigações. A cirurgia bariátrica resulta em perda de peso mais expressiva, porém está mais associada a uma potencial morbidade e conta com ausência de dados a longo prazo. |
| Goodarzi <i>et al.</i> , 2011 | Revisar a etiologia, epidemiologia, patogenia e diagnóstico de SOP. | A Síndrome do Ovário Policístico é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva, acometendo até 10% das mulheres no mundo. Alguns critérios diagnósticos já foram propostos, rondando acerca do hiperandrogenismo, oligomenorreia e ovário policístico morfológicamente. Há resistência a insulina com conseqüente hiperinsulinemia, que contribui para o hiperandrogenismo por estimulação de secreção andrógena pelo ovário e inibição hepática de SHBG. Aumento do tecido adiposo colabora com a resistência à insulina. O diagnóstico de SOP deve destacar os fatores hiperandrogênicos ou oligo ovulatórios. O tratamento objetiva amenizar os sintomas de hiperandrogenismo, induzir à ovulação e prevenir complicações cardio metabólicas. |
| Ibáñez <i>et al.</i> , 2017 | Explorar a fisiopatologia e diretrizes para diagnóstico e manejo da SOP na adolescência. | O diagnóstico adequado da SOP em adolescentes deve incluir avaliação adequada e cuidadosa dos sintomas, como hirsutismo, acne grave, irregularidades menstruais e níveis elevados de andrógenos. Morfologia policística ovariana na ultrassonografia sem hiperandrogenismo ou irregularidades menstruais não devem ser usados para diagnosticar. O tratamento deve incluir intervenção no estilo de vida e medicamentos. Sensibilizadores de insulina, como metformina, e pílulas de anticoncepcionais orais proporcionam benefícios a curto prazo. |
| Ladson <i>et al.</i> , 2013 | Estabelecer a relação risco-benefício da terapia de estilo de vida combinada com e sem terapia com metformina ao longo de 6 meses em mulheres adolescentes obesas com síndrome do ovário policístico. | Não é sugerido a adição de metformina ao tratamento do estilo de vida em adolescentes. Embora a metformina favoreça melhora clínica do hiperandrogenismo, como redução da acne, porém observa-se aumento das taxas de efeitos colaterais gastrointestinais. No entanto, ambas as terapêuticas foram associadas à melhora da qualidade de vida. |

| | | |
|---|--|--|
| Marzouk T. M. F. & Sayed, A. W. A, (2015) | Investigar o efeito da perda de peso dietética na regularidade menstrual em mulheres adolescentes obesas com síndrome do ovário policístico. | Mulheres diagnosticadas com SOP e que aderem a uma dieta saudável e a prática de exercício físico, visando a redução do peso, possuem uma melhora significativa no quadro sintomático que envolve irregularidade menstrual e hirsutismo. |
| Mead <i>et al.</i> , 2016 | Analisar a eficácia das intervenções medicamentosas para o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes. | As terapêuticas farmacológicas (metformina, sibutramina, orlistat e fluoxetina) podem ter modestos efeitos na redução do índice de massa corporal e do peso corporal em crianças e adolescentes obesos. |
| Nicandri & Hoeger 2012 | Discursar sobre a fisiopatologia da síndrome do ovário policístico (SOP), os desafios diagnósticos em adolescentes e as melhores opções de tratamento. | As recomendações atuais sugerem a necessidade dos três critérios de Rotterdam para o diagnóstico. O tratamento é voltado para modificações no estilo de vida e regularização do ciclo com contraceptivos orais combinados. Metformina e espironolactona podem ser adicionadas. A intervenção precoce pode proporcionar benefícios ao longo da vida. |
| Nicolaidis <i>et al.</i> , 2020 | Descrever os principais critérios de diagnóstico, mecanismos patológicos envolvidos, as manifestações clínicas associadas e o manejo terapêutico da síndrome em adolescentes. | A síndrome do ovário policístico está diretamente associada ao hiperandrogenismo e disfunção ovariana, que contribuem com a irregularidade menstrual, oligo-anovulação, infertilidade, hirsutismo e acne. Outrossim, existem condições sistêmicas, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, obesidade e distúrbios neuropsicológicos, que podem ser relacionadas com a SOP. |
| Palomba <i>et al.</i> , 2014 | Avaliar o uso de metformina e/ou ACOs para o tratamento de oligomenorreia em adolescentes com SOP discursando sobre seus riscos e benefícios. | Metformina e ACOs possuem incidências de efeitos colaterais semelhantes. ACOs são eficazes para tratar oligomenorreia e hiperandrogenismo. Por outro lado, a metformina é segura do ponto de vista metabólico, especialmente em adolescentes com excesso de peso, pois melhora a sensibilidade à insulina, triglicerídeos e IMC. Embora promissor, a associação de ACOs-metformina é ainda experimental, devido à baixa disponibilidade de estudos. |
| Roberts <i>et al.</i> , 2020 | Avaliar a eficácia da espironolactona no tratamento de acne em mulheres adolescentes. | A espironolactona demonstrou eficácia no tratamento da acne em mulheres adolescentes e é uma opção segura a longo prazo em relação aos antibióticos sistêmicos. |
| Rosenfield, 2020 | Fornecer recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome do ovário policístico em adolescentes. | O assentimento de uma dieta hipocalórica e a prática de atividade física são a base da terapêutica para SOP em adolescentes. Visto que, contribuem com a prevenção de problemas a longo prazo, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. |
| Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020 | Elucidar os potenciais fatores etiopatogênicos das disfunções metabólicas associadas à síndrome do ovário policístico. Além disso, discutir as abordagens terapêuticas disponíveis para a SOP. | O excesso de andrógenos tem impacto expressivo no desenvolvimento de distúrbios metabólicos associado a SOP, com efeito, nos principais tecidos periféricos, como o tecido adiposo, fígado, pâncreas, músculos e fortemente no cérebro. Dessa forma, contribuindo para complicações metabólicas das SOP. No entanto, os mecanismos patogênicos do hiperandrogenismo na disfunção metabólica permanecem incompletos. Nesse contexto, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficientes no manejo de pacientes com SOP, persiste como uma necessidade não atendida. Portanto, há uma necessidade de melhor compreensão das bases moleculares da síndrome. |
| Spritzer & Motta, 2015 | Analisar critérios diagnósticos para SOP na adolescência e possíveis tratamentos. | Menstruações irregulares e hiperandrogenismo devem ser usados para diagnosticar SOP em adolescentes. Porém, o diagnóstico deve ser confirmado após os 18 anos. O tratamento de primeira linha para irregularidade menstrual e hirsutismo são pílulas anticoncepcionais orais (ACO) e para obesidade e anormalidades metabólicas são mudanças no estilo de vida. Medicamentos sensibilizadores de insulina, como metformina, podem ser adicionados na presença de alterações metabólicas. Drogas antiandrogênicas também podem ser associadas. |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Stabile <i>et al.</i> , 2014 | Discutir os efeitos do sensibilizador à insulina Pioglitazona na irregularidade menstrual, resistência à insulina e hiperandrogenismo em mulheres jovens com SOP. | Determina que a Pioglitazona é uma opção para o tratamento de hiperinsulinemia e resistência à insulina na SOP, com o benefício de melhorar os sinais de hiperandrogenismo e regular a menstruação. |
| Teede <i>et al.</i> , 2018 | Explorar a melhor avaliação e manejo para mulheres com síndrome do ovário policísticos (SOP). | Diagnóstico precoce resulta em melhores resultados de saúde e promoção de modelos de atendimento da SOP adequado. Diante disso, seu atraso pode impactar negativamente na qualidade de vida e no futuro reprodutivo e metabólico dessas mulheres. |
| Torres-Zegarra <i>et al.</i> , 2021 | Abordar o manejo da Síndrome do Ovário Policístico em adolescentes com atendimento multidisciplinar, incluindo endocrinologista, ginecologista, dermatologista, psicologia e nutricionista. | Após o diagnóstico inicial da SOP em adolescentes, existem diferentes aspectos na avaliação e tratamento, incluindo: regulação da menstruação, abordagem de anormalidades metabólicas, melhorar dietética, aumentar a atividade física, tratar a pele (hirsutismo, acne, hidradenite supurativa) e aconselhamento comportamental para baixa autoimagem, depressão, e ansiedade, bem como modificação de comportamento para mudanças no estilo de vida. |
| Vilman <i>et al.</i> , 2012 | Relacionar o índice de massa corporal com o desenvolvimento de SOP em adolescentes. | Excesso de tecido adiposo abdominal contribui com a progressão da SOP, uma vez que esse exagero prejudica a ação da insulina e contribui com o hiperandrogenismo. À vista disso, o tratamento de primeira linha para adolescentes com SOP é mudança no estilo de vida. |
| Williams <i>et al.</i> , 2013 | Elucidar a distinção entre a puberdade normal e o hiperandrogenismo ovariano verdadeiro, bem como excluir outras causas de excesso de androgênio como tumores adrenais ou hiperplasias congênitas incomuns. | Existem muitos trabalhos que discursam sobre a SOP em mulheres adultas e sua relação com a fertilidade e ovulação, além de seus critérios diagnósticos radiológicos e clínicos bem estabelecidos, que não colaboram para o diagnóstico e tratamento de adolescentes na puberdade de maneira concreta. Conclui que o debate não deve ser somente sobre o estabelecimento de critérios de diagnóstico na adolescência para tratamento, mas sim na utilidade dos critérios no tocante a identificar aquelas que estão no grupo de risco e que no futuro podem ter comorbidades metabólicas devido a SOP. |
| Yoost & Savage, 2019 | Discutir sobre como deve ser feita a triagem de adolescentes com hiperandrogenismo, quando deve-se fechar o diagnóstico de SOP diante desse quadro e como deve ser feito o manejo. | Os sintomas de excesso de andrógenos são comuns entre adolescentes e é um desafio distinguir as alterações fisiológicas da puberdade da SOP, sendo necessária avaliação longitudinal dos sintomas, os achados do exame físico e laboratorial. Adolescentes com hirsutismo ou acne podem ser tratadas controlando os sintomas antes de um diagnóstico final. Orientação antecipada é fundamental para as pacientes entenderem as respostas esperadas. |

Fonte: Autores (2022).

3.1 Mudança do estilo de vida

É consensual entre os estudos preexistentes que a mudança do estilo de vida é a primeira linha no manejo da síndrome do ovário policístico em adolescentes. De acordo com Marzouk e Ahmed (2015), o controle de peso pode ser uma prioridade no tratamento da SOP em adolescentes, porque não só melhora a irregularidade menstrual, como também a resistência à insulina. Diante disso, a mudança comportamental dietética e física leva à regularidade menstrual, redução do peso corporal, do IMC, da circunferência abdominal e melhora do hirsutismo.

O excesso de tecido adiposo abdominal (AT) causa anormalidades metabólicas e endócrinas que são fundamentais para a progressão da SOP através da diminuição da ação da insulina, que interage diretamente na fisiopatologia da síndrome. Somado a isso, o cenário hiperandrogênico gerado pela síndrome leva a prejuízo na captação de glicose, que leva a maior resistência à insulina e, concomitantemente, deposição de gordura abdominal.

Independente do índice de massa corporal, as meninas com SOP apresentam quantidade de tecido adiposo visceral aumentada devido à mudança dos mecanismos fisiológicos relacionados ao hiperandrogenismo e resistência à insulina, justificando a primeira linha de tratamento - mudança do estilo de vida - a partir da prevenção da obesidade e seus efeitos danosos

(Vilman *et al.*, 2012).

Mesmo que seja um desafio para as adolescentes aderirem a um novo estilo de vida, o aconselhamento sobre dieta e a prática de exercícios físicos são componentes primordiais e de grande valia no tratamento (Nincandri & Hoeger 2012). Ainda que a existência de estudos que analisam o sucesso da perda de peso no manejo da SOP em adolescentes seja pequena, é comprovado que as modificações do estilo de vida voltadas para a perda de peso previnem problemas a longo prazo, como Diabetes Tipo 2 e doenças cardiovasculares e, por esse motivo, continuam sendo a base da terapia que envolve adolescentes diagnosticadas com SOP (Rosenfield, 2020).

Ademais, com a redução do peso, nota-se melhora nos níveis de androgênios séricos, resistência insulínica e irregularidade menstrual, resultados que colaboram com o sucesso do manejo da síndrome (Nincandri & Hoeger, 2012).

A composição da dieta, independentemente da perda de peso, afeta a sensibilidade à insulina. Um papel importante é desempenhado pela qualidade e quantidade de carboidratos introduzidos na dieta, pois a redução da carga glicêmica leva à redução dos níveis de glicose pós-prandial e, conseqüentemente, da hiperinsulinemia. Uma dieta rica em carboidratos complexos, especialmente de alimentos não refinados e fibras, tem sido associada a uma maior sensibilidade à insulina. Foi demonstrado que a fibra dietética, especialmente o tipo solúvel, resulta em retardo do esvaziamento gástrico, digestão e absorção de nutrientes, como glicose, e aumento da saciedade. Além do mais, alimentos derivados de fontes vegetais não só fornecem fibra dietética, promovendo o controle glicêmico, mas também são fontes de fitoquímicos, como polifenóis, que diminuem a hiperglicemia e melhoram a secreção aguda de insulina e sua sensibilidade. Ainda mais notável é o fato de que as dietas com alto teor de fibra exerçam um papel protetor na patogênese da doença metabólica devido à presença de Inositol (s) como agente protetor causal. Na verdade, o mio-Inositol (MI) e seus derivados de fosfato demonstraram inúmeros efeitos valiosos para a saúde, incluindo efeitos antidiabéticos, ganhando considerável interesse em aplicações práticas como suplementos. A administração combinada de mio-Inositol (MI) e d-chiroinositol (DCI) foi considerada um tratamento válido em mulheres com SOP, uma vez que os isômeros de Inositol mostram atividades que imitam as da insulina. Além disso, foi demonstrado que dietas ricas em fibras interagem diretamente com micróbios intestinais, impactando a composição, diversidade e riqueza da microbiota intestinal.

Muitos estudos investigaram a relação entre distúrbios da microbiota intestinal e SOP, sugerindo que a microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento de resistência à insulina e distúrbios menstruais em pacientes com SOP, afetando a permeabilidade da parede intestinal. Uma dieta pobre em carboidratos e rica em fibras, verificada na ingestão de frutas, vegetais e legumes, aumenta os ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) produzidos pela microbiota intestinal, mantendo a integridade da barreira intestinal e reduzindo o risco de inflamação subclínica crônica (Calcaterra *et al.*, 2021).

Os resultados do estudo de Ibáñez *et al.* (2017) afirmam que a prática de exercícios físicos moderados a intensos é eficaz na melhora dos parâmetros metabólicos em pacientes com SOP. Dessa forma, diminuir o sedentarismo é tão importante quanto às medidas dietéticas propostas. Além disso, conclui que a família tem um papel único e extremamente importante nesse processo de mudança de estilo de vida, uma vez que a adesão dos familiares afeta diretamente os resultados.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a execução de no mínimo 60 minutos por dia de atividade aeróbica de moderada a vigorosa intensidade para adolescentes. Além disso, é preciso levar em conta a preferência da adolescente em relação ao tipo de atividade (dança, beach tennis, esportes coletivos etc.), uma vez que esta deverá se repetir ao longo da vida.

3.2 Hiperandrogenismo e infertilidade

O uso de contraceptivo oral e antiandrogênicos são opções terapêuticas importantes a serem consideradas para a SOP na adolescência. As pílulas de estrogênio-progesterona geralmente são utilizadas como padrão para adolescentes obesas com essa síndrome quando a modificação do estilo de vida não é eficaz. Elas possuem diversos benefícios: tratam o hiperandrogenismo diminuindo a testosterona livre, reduzem a produção de androgênio, induzem a regulação do ciclo menstrual

e previnem a hiperplasia endometrial. Porém, alguns autores alertam sobre a tendência para o aumento de HDL e triglicérides (Bredella *et al.*, 2013).

Diante dos benefícios das pílulas de anticoncepcional combinado oral (ACO) no tratamento do hiperandrogenismo, esse é o método de primeira linha em adolescentes com suspeita de SOP, na ausência de contraindicações (Nincandri & Hoeger, 2012). Dentre eles, uma combinação proposta é a de etinilestradiol + acetato de ciproterona para tratar os sintomas graves de acne e hirsutismo (Palomba *et al.*, 2014). Um estudo publicado por Chung *et al.* (2014), concluiu que o Diane-35 é a melhor formulação contendo etinilestradiol e acetato de ciproterona, pois foi comprovada uma redução significativa na gravidade da acne, hirsutismo, relação LH/FSH, testosterona e anormalidades menstruais. Porém, é uma escolha que deve ser avaliada, pois seu uso pode acarretar alguns impactos psicológicos e metabólicos.

Contudo, outros progestogênios associados ao etinilestradiol têm sido utilizados para restaurar a menstruação e diminuir o hirsutismo, como o desogestrel e a drospirenona. No entanto, há preocupações em torno de relatos sugerindo que pode aumentar a resistência à insulina, o que é indesejável na SOP (Williams *et al.*, 2013). As combinações contendo acetato de clormadinona, uma molécula muito parecida com a ciproterona, também apresentam resultados muito favoráveis em casos de SOP, tanto pelo seu efeito cosmético quanto metabólico.

Além das pílulas combinadas, outros antiandrogênicos têm sido prescritos para adolescentes com SOP. A espironolactona inibe enzimas (5-alfa-redutase) envolvidas na biossíntese de androgênios e tem mostrado eficácia no tratamento do hiperandrogenismo, incluindo acne e hirsutismo (Roberts *et al.*, 2020). Estudos sugerem uma dose inicial de 25 mg/dia, aumentando gradualmente até 200 mg/dia (Ibáñez *et al.*, 2017). Outra opção que teve o mesmo resultado foi a Flutamida 250 mg/dia por 4 semanas, que levou a reduções no escore de hirsutismo, índice de androgênio livre, concentrações de testosterona e androstenediona com aumento nas concentrações de SHBG (Williams *et al.*, 2013).

Contudo, existe uma controvérsia sobre o uso rotineiro da flutamida como antiandrogênico nas adolescentes, pois está associado à potencial toxicidade hepática (Nincandri & Hoeger, 2012). Apesar disso, alguns autores relataram que o uso de baixas doses de flutamida (62,5-250 mg/dia), em meninas e jovens mulheres, está associado à tolerabilidade hepática (Spritzer & Motta, 2015). No geral, a espironolactona é ainda a mais utilizada devido à sua disponibilidade e perfil de segurança (Ibáñez *et al.*, 2017).

Em relação ao tratamento de acne, a resposta da espironolactona é dose-dependente. Dosagens de 25 mg diariamente têm se mostrado eficazes em algumas pacientes e pode ser aumentada para uma dosagem máxima de 100-200 mg/dia, mas é necessário avaliar prós e contras, pois tem sido associada à irregularidade menstrual.

Em resumo, a terapia tópica e a hormonioterapia podem ser utilizados isoladamente como abordagem de primeira linha no tratamento da acne ou os agentes tópicos podem também ser utilizados em combinação com agentes orais, como o peróxido de benzoíla (Yoost & Savage, 2019). Além disso, a isotretinoína pode ser administrada em casos resistentes ao tratamento.

Ainda sobre o tratamento do hirsutismo, métodos físicos de depilação, como clareamento, barbear, depilação, depilatórios químicos, eletrólise e a terapia a laser podem ser usados com segurança e eficácia. Um melhor resultado pode ser alcançado com laserterapia em pacientes com pele mais clara e pelo mais escuro. O creme de eflornitina está aprovado para o tratamento de hirsutismo facial, mas é limitado a pequenas áreas de uso, e o crescimento do pelo se repete quando descontinuado (Yoost & Savage, 2019). Além disso, a eflornitina tópica é usada também como terapia adjuvante com lasers ou farmacoterapia em casos mais graves (Spritzer & Motta, 2015).

Entretanto, alguns estudos sugerem a fotodepilação como tratamento de primeira linha no hirsutismo localizado na SOP, sendo preferidos os lasers de diodo e alexandrita. A eflornitina tópica é recomendada como adjuvante à fotodepilação em casos de hirsutismo facial laser-resistente ou como monoterapia em pacientes com hirsutismo onde a fotodepilação não é indicada (Ibáñez *et al.*, 2017).

Em relação à anovulação e infertilidade, o tratamento farmacológico de primeira linha é o citrato de clomifeno (CC). Caso não forneça os resultados desejados, a terapia com gonadotrofina é oferecida como uma intervenção farmacológica de segunda linha e, se não resolver o problema da infertilidade, os inibidores da aromatase são a terceira linha, que facilitam a produção de estrogênio a partir de testosterona nos ovários (Williams *et al.*, 2013). Apesar disso, ainda é discutível o uso de inibidor de aromatase (letrozol) como primeira linha para emprego em adolescentes.

Quando o tratamento farmacológico é insuficiente para o manejo da anovulação e da infertilidade, tenta-se a intervenção cirúrgica. A abordagem preferida é o “drilling” ovariano por via laparoscópica, usando eletrocirurgia ou laser. Quando todas essas opções de tratamento forem infrutíferas, a fertilização in vitro é recomendada para mulheres que desejam engravidar (Williams *et al.*, 2013).

3.3 Obesidade

O papel da resistência à insulina (RI), como risco ao surgimento da síndrome do ovário policístico é amplificado pela obesidade. A RI está associada à consequente hiperinsulinemia, que ativa a produção excessiva de andrógenos ovarianos, levando ao desenvolvimento de SOP.

Além disso, ocorre uma inflamação relacionada à obesidade, que pode ter implicações potenciais para a fisiologia ovariana devido à secreção exagerada de adipocinas, afetando a sensibilidade à insulina. Em adolescentes com obesidade, o aumento da adiposidade visceral também está associado a alterações hormonais que prejudicam o hipotálamo, função hipofisária e afetam diretamente a função ovariana com risco para síndrome metabólica.

Ademais, a obesidade cursa com aumento do grau de resistência insulínica, levando ao codesenvolvimento de SOP e DM2 em adolescentes. A gordura visceral também desempenha um efeito de causa, e acredita-se que exacerba essas alterações hormonais em meninas adolescentes (Vilman *et al.*, 2012).

3.3.1 Terapia Farmacológica

A princípio, a opção terapêutica mais indicada para tratar a obesidade associada à SOP é a combinação de melhores hábitos alimentares e realização de exercícios físicos com o intuito de reduzir o peso corporal, pois a redução influencia favoravelmente no metabolismo e reduz o hiperandrogenismo na SOP.

Aliado a mudança de estilo de vida, são utilizados sensibilizadores de insulina, como metformina, porém, possui pouco efeito na redução de peso corporal e na adiposidade e, por isso, evidências mais recentes apontam que o uso de GLP-1 pode ser uma opção terapêutica mais eficaz no manejo de pacientes obesas com SOP. Vale ressaltar ainda que a combinação de GLP-1 e metformina pode ter maior eficácia para o tratamento dos distúrbios metabólicos e reprodutivos (Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

Além disso, outras intervenções farmacológicas são citadas por estudos para tratar a obesidade em adolescentes, como metformina, orlistat e fluoxetina, podendo ter pequenos efeitos na redução do IMC e do peso corporal, no entanto, devido ao curto período de acompanhamento durante a pesquisa, não é possível confirmar maiores benefícios (Mead *et al.*, 2016).

3.3.2 Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica é um procedimento eficaz em pacientes obesos, principalmente naqueles que apresentam comorbidades metabólicas e não atingem as metas terapêuticas com a mudança do estilo de vida e a intervenção farmacológica. Entre os benefícios temos redução dos níveis de glicose circulante e da resistência insulínica e melhora do hiperandrogenismo, bem como de seus sintomas subjacentes, como ciclos menstruais e taxas de ovulação (Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

Apesar de resultar em acentuada redução de peso e melhora do quadro metabólico, a cirurgia bariátrica está associada

a potencial morbidade e dados a longo prazo não estão disponíveis para adolescentes submetidos a este procedimento (Coles *et al.*, 2016).

3.4 Resistência à insulina

3.4.1 Metformina

Existe grande evidência que aponta que a síndrome do ovário policístico é uma desordem de resistência à insulina (Goodarzi *et al.*, 2011).

Dessa forma, a sensibilização à insulina com metformina se torna uma intervenção lógica em adolescentes com SOP com e sem obesidade de maneira satisfatória. A utilização de 850mg, duas vezes ao dia, por três meses em meninas obesas com SOP e resistência periférica à insulina melhorou sua tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e reduziu níveis de androgênios (Williams *et al.*, 2013).

Além disso, junto a mudança de estilo de vida, o uso de metformina resultou em perda de peso e regulação dos ciclos menstruais, junto à maior sensibilidade à insulina, levando à melhora nos perfis lipídicos. Em estudo duplo-cego controlado por placebo feito com 22 adolescentes nas idades de 13 a 18 anos com SOP, comparou 12 semanas de tratamento com metformina na dose de 750 mg, duas vezes ao dia, versus placebo combinado com mudança de estilo de vida. A metformina efetivamente reduziu níveis de hormônios androgênicos e regulou os ciclos menstruais, além de elevar níveis de colesterol HDL, em comparação com o grupo placebo (Williams *et al.*, 2013).

Um estudo de Bredella *et al.* (2013) comparou a eficácia da monoterapia com metformina e a terapia combinada de metformina e pílulas de estrogênio-progesterona para melhora da resistência à insulina. Ao final do estudo, foi concluído que a monoterapia com metformina está associada a reduções mais significativas no índice de massa corporal, colesterol total, de LDL e triglicérides do que a metformina com estrogênio-progesterona.

3.4.2 Sensibilizadores de insulina - Glitazonas

As glitazonas são drogas sensibilizadoras da insulina, que se ligam ao receptor PPAR gamma. Em mulheres adultas, seu uso pode levar ao estabelecimento de regularidade menstrual, junto a redução do hiperandrogenismo clínico e laboratorial (Stabile *et al.*, 2014).

Uma preocupação importante das mulheres com SOP é a possibilidade do tratamento levar à possibilidade da gravidez, através da melhora da fertilidade. Dessa forma é importante ressaltar que o uso das glitazonas é contraindicado para os casos em que a gravidez é um objetivo (Williams *et al.*, 2013).

Em estudo feito com 15 mulheres jovens com SOP selecionadas de acordo com os critérios de Rotterdam e 15 mulheres controle, foi feito o tratamento com Pioglitazona 30mg/dia por 6 meses nas mulheres com SOP, sendo avaliadas antes e depois do período. Deste modo, o estudo analisou a regularidade menstrual, os níveis androgênicos, estrogênicos, o perfil lipídico e nível de glicose. Ao final, observou-se que o tratamento com Pioglitazona melhorou a irregularidade menstrual, os fatores cardiovasculares e de risco para DM tipo 2, de forma que as mulheres não tiveram perda de peso ou melhora da circunferência abdominal, mas tiveram maior regularidade do ciclo menstrual e de sinais androgênicos clínicos e laboratoriais (Stabile *et al.*, 2014).

4. Conclusão

Em síntese, muitos estudos mostram que a adesão a um estilo de vida saudável melhora os sinais e sintomas da Síndrome do Ovário Policístico e, dessa forma, é considerado a linha inicial do tratamento em adolescentes. Logo, a avaliação nutricional,

os hábitos alimentares e histórico sociocultural e econômico devem ser considerados para a escolha do melhor manejo.

Ademais, é necessário auxílio e acompanhamento de nutricionista para prescrever uma dieta que deve consistir em uma baixa carga glicêmica, propriedade anti-inflamatória e restrição energética e de um educador físico para definir as metas e os exercícios, tendo como base a recomendação da OMS, em que afirma a necessidade de pelo menos 60 minutos por dia de atividades aeróbicas de moderada a vigorosa intensidade para adolescentes, considerando as atividades de sua preferência.

O anticoncepcional combinado oral, apesar de não ser eficaz isoladamente no tratamento da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes, é essencial no controle de sintomas que geralmente trazem prejuízos estéticos, sociais e, conseqüentemente, psicológicos. Assim, não devem encontrar nele a resolução de todos os problemas, mas é importante ser prescrito para tratar acne, hirsutismo e trazer regularidade menstrual.

Em casos de contraindicação de ACO ou preferência por não utilizá-lo, outros antiandrogênicos podem ser indicados como primeira linha, como a espironolactona, sendo também eficaz no tratamento do hiperandrogenismo.

É possível que antiandrogênicos não sejam suficientes para tratamento da fertilidade e precise usar outros métodos, como citrato de clomifeno, inibidores da aromatase, gonadotrofinas e, caso não seja tenha resultado satisfatório, intervenção cirúrgica ou fertilização in vitro.

Ademais, no tratamento da acne, pode ser usada terapia tópica adjuvante além da terapia hormonal ou, em alguns casos, até mesmo isolada. E, no tratamento do hirsutismo, métodos físicos de depilação têm sido cada vez mais empregados e combatido os pelos eficazmente, principalmente a laserterapia, a fotodepilação e a eflornitina tópica combinada a esses métodos.

É possível concluir que a metformina no contexto do tratamento da SOP em adolescentes é de extrema importância, haja vista que seus efeitos na melhora da sensibilidade à insulina são notáveis e, junto com isso, a melhora dos marcadores de hiperandrogenismo laboratorial e clínico, além da regularização do ciclo menstrual e elevação de HDL.

Além disso, o uso das Glitazonas, como a Pioglitazona, é de boa valia para a melhora da sensibilidade periférica à insulina, e dos sintomas hiperandrogênicos como hirsutismo e acne, por exemplo.

Por fim, caso mudanças nos hábitos de vida não sejam suficientes para prevenir a obesidade, medicações podem ser prescritas para auxiliar na redução do peso e IMC, como GLP-1, metformina, orlistat e fluoxetina e, conseqüentemente, melhorar a sensibilidade à insulina, implicada na fisiopatologia da SOP.

Diante do exposto, é nítida a discordância entre estudos e profissionais no que diz respeito à conduta mais adequada na presença de uma adolescente que preenche critérios diagnósticos para SOP e, por isso, é necessária a realização de mais estudos acerca das melhores medicações para se utilizar diante desse quadro e as que devem ser evitadas para não causar mais danos.

Referências

- Arentz, S., Smith C., Abbott, J., Fahey P., Cheema B., & Bensoussan, A. (2017). Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 31(9), 1330-1340. <https://doi.org/10.1002/ptr.5858>.
- Bredella, M., McManus, S., & Misra, M. (2013). Impact of metformin monotherapy versus metformin with estrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with the polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(2), 199-203. <https://doi.org/10.1111/cen.12028>.
- Calcaterra, V., Verduci, E., Magenes, V., Todisco, C., Tenuta, E., Gregorio, C., De Giuseppe, R., Bosetti, A., Di Profio, E., & Zuccotti, G. (2021). Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu13061848>.
- Chung, J., Yiu, A., Chung, T., & Chan, S. (2014). A Randomized Crossover Study of Medroxyprogesterone Acetate and Diane-35 in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(3), 166-171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpjag.2013.09.011>.
- Coles, N., Birken C., & Hamilton, J. (2016). Emerging treatments for severe obesity in children and adolescents. *BMJ*, 354 <https://doi.org/10.1136/bmj.i4116>.
- Goodarzi, M., Dumesic, D., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 219-231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>.

- Ibáñez, L., Oberfield, S., Witchel, S., Auchus, R., Chang, R., Codner, E., Dabadghaoh, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N., Gambinerik, A., Rudaz, C., Hoeger, K., Bermejo, A., Tao, R., Yildiz, B., Alkhayyat, H., Deeb, A., Joel, D., Horikawa, R., Zegher, F., & Lee, P. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Pediatrics*, 88, 371-395. <https://doi.org/10.1159/000479371>.
- Ladson, G., Dodson W., Sweet S., Archibong A., Kunselman A., Demers L., Lee P., Williams N., Coney P., & Legro R. (2011). Effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study. *Fertil Steril* 95(8), 2595–8.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.048>.
- Martins, M. d. F. M. (2018). Estudos de revisão de literatura. *Fiocruz/Icict*, 37. Trabalho apresentado no Curso de Acesso à Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Modalidade: Qualificação. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/29213>.
- Marzouk, T. M. F., & Sayed, A.W. A., (2015). Effect of dietary weight loss on menstrual regularity in obese young adult females with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 28(6) 457-461. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.01.002>.
- Mead, E., Atkinson, G., Richter, B., Metzendorf, M. I., Baur, L., Finer, N., Corpeleijn, E., O'Malley C., & Ells, L. J., (2016). Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>.
- Nicandri, K., & Hoeger, K. (2012). Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 19(6), 497-504. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32835a1a03>.
- Nicolaidis, N., Matheou, A., Vlachou, A., Neocleous, V., & Skordis, N. (2020). Polycystic ovarian syndrome in adolescents: from diagnostic criteria to therapeutic management. *Pediatric Endocrinology Update*, 91 (3), 2020085. <https://doi.org/10.23750/abm.v9i13.10162>.
- Palomba, S., Materazzo, C., Falbo, A., Orio, F., La Sala, G., & Sultan, C. (2014). Metformin, oral contraceptives, or both to manage oligo-amenorrhea in adolescents with polycystic ovary syndrome? A clinical review. *Gynecological Endocrinology*, 30(5), 335-340. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.876001>.
- Roberts, E., Nowsheen, S., Davis, D., Hand, J., Tollefson, M., & Wetter, D. (2021). Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatric Dermatology*, 38(1), 72-76. <https://doi.org/10.1111/pde.14391>.
- Rosenfield, R. (2020). Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*, 33(5), 445-447. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.06.017>.
- Sanchez-Garrido, M., & Tena-Sempere, M. (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 35, 100937. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>.
- Screening and Management of the Hyperandrogenic Adolescent: ACOG Committee Opinion, 789. *Obstetrics & Gynecology*, 134(4), 106-114. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003475>.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* 1(8), 102-106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.
- Spritzer, P., & Motta, A. (2015). Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. *The International Journal of Clinical Practice*, 69(11), 1236–1246. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12719>.
- Stabile, G., Borrielli I., Artenisio, A., Bruno, L., Benvenga S., Giunta, L., La Marca, A., Volpe, A., & Pizzo, A. (2014). Effects of the Insulin Sensitizer Pioglitazone on Menstrual Irregularity, Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(3), 177-182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2013.09.015>.
- Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 33(9) 1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
- Torres-Zegarra, C., Sundararajan, D., Benson, J., Seagle, H., Witten, M. N., Walders-Abramson, N., Simon, S., Huguélet, P., & Nokoff, N. (2021). Care for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome: Development and Prescribing Patterns of a Multidisciplinary Clinic. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 34, 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.02.002>.
- Vilmann, L., Thisted, E., & Holm J. (2012). Development of Obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Hormone Research in Pediatrics*, 78, 269–278. <https://doi.org/10.1159/000345310>.
- Williams, R., Ong K., & Dunger, D. (2013). Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 373 (1-2), 61-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.005>.