

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET
CURSO DE FARMÁCIA

INGRID HAIMÊ DE SOUZA DA SILVA

**ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA
SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E ENDOMETRIOSE:
UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA**

ITACOATIARA

2024

INGRID HAIMÊ DE SOUZA DA SILVA

**ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA
SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E ENDOMETRIOSE:
UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Amazonas
(UFAM), como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Stéfani Ferreira de Oliveira

ITACOATIARA

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586a Silva, Ingrid Haimê de Souza
Abordagens farmacológicas no manejo da síndrome do ovário policístico e endometriose: uma análise comparativa de eficácia e segurança / Ingrid Haimê de Souza Silva . 2024
75 f.: 31 cm.

Orientadora: Stéfani Ferreira de Oliveira
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. síndrome do ovário policístico. 2. endometriose. 3. qualidade de vida. 4. contraceptivos orais combinados. I. Oliveira, Stéfani Ferreira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

INGRID HAIMÊ DE SOUZA DA SILVA

**ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA
SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E ENDOMETRIOSE:
UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM) como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 12/12/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Stéfani Ferreira de Oliveira - UFAM
Orientadora

Prof.^a. Ms. Libini Cristini Silveira Weiller - FAMETRO
Avaliador

Prof. Dr. Victor Celso Cavalcante Capibaribe - UFAM
Avaliador

Dedico todo e qualquer sucesso da minha futura profissão à minha mãe, que, com muito amor e persistência, conduziu meu barco pelas tempestades da graduação. À minha tia (in memoriam), madrinha que sempre cultivou minha criança interior, sua presença eterna me inspira e motiva a realizar meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo de toda a minha jornada acadêmica. Pela orientação divina em cada desafio enfrentado, pela confiança no meu potencial e por me conduzir com amor e luz a cada passo. Sem Sua presença constante em minha vida, nada disso seria possível. A Ele, minha eterna gratidão.

Sou imensamente grata à minha mãe, Maria Clara, que mesmo diante das adversidades da vida, nunca desistiu de mim. Apesar da distância, sempre esteve presente de todas as formas, garantindo que nunca me faltasse apoio, amor ou encorajamento. Sua dedicação é a base de tudo o que conquistei.

Minha eterna gratidão à minha tia, Silvia, cuja memória continua viva em meu coração. Obrigada por me inspirar e encorajar a seguir a jornada acadêmica. Sinto sua presença em cada passo e conquista. Sua memória será sempre uma fonte de motivação e coragem para que eu continue a trilhar o caminho que você me ajudou a construir.

Agradeço à minha avó, Maria, que com suas orações e afeto, sempre esteve ao meu lado, me dando forças para seguir em frente.

Agradeço também ao meu padrasto Joni e ao meu tio Delvano, por serem exemplos paternos em minha vida, por todo apoio e amor durante essa jornada. Vocês foram pilares de força e motivação, sempre oferecendo orientações valiosas e o carinho necessário. O que sou hoje também é fruto do amor e dedicação de vocês. Sou eternamente grata por tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim.

Aos meus amigos Gabriel, Juliane, Kézia, Macielle, Miria e Raísa, que no momento mais difícil da minha graduação, durante o luto, seguraram minha mão e me deram a força e o ânimo necessários para continuar. À minha amiga Márcia pela paciência da convivência e pelo cuidado durante os últimos meses. A amizade e o apoio de vocês foram fundamentais para que eu superasse esse desafio. Obrigada por serem família, colo, amor e alegria nessa trajetória acadêmica.

Por fim, agradeço à minha orientadora Dra. Stéfani, que aceitou este desafio com generosidade e comprometimento. Sua dedicação, orientação e apoio foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Sem sua ajuda, este trabalho não seria possível.

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e a Endometriose são doenças ginecológicas que afetam milhões de mulheres em idade reprodutiva, comprometendo a qualidade de vida devido a sintomas como alterações metabólicas, dores crônicas e infertilidade. Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança das diferentes abordagens farmacológicas no manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e Endometriose. Este estudo é uma revisão integrativa baseada em artigos dos últimos 10 anos, coletados nas bases PubMed, Scielo e na ferramenta de pesquisa Google Acadêmico. A pesquisa resultou em 68 artigos, dos quais foram selecionados 12 para SOP, 12 para endometriose e 2 para intervenção cirúrgica. Os resultados, detalhados nos quadros 1, 2 e 3 destacam título, autores, objetivos e conclusões, com foco na eficácia, segurança e efeitos adversos das abordagens farmacológicas, incluindo tratamentos hormonais e terapias mais recentes. Para SOP as principais abordagens farmacológicas são os COCs para regular a menstruação e tratar o hiperandrogenismo, combinado com sensibilizadores de insulina. Para endometriose, COCs e progestagênios são recomendados para alívio sintomático, e a laparoscopia, além de diagnóstica, pode tratar lesões e prevenir recorrências quando combinada com fármacos. Os estudos analisados ressaltam a importância de abordagens farmacológicas individualizadas no manejo da SOP e da Endometriose, visando aliviar sintomas, melhorar a qualidade de vida e minimizar riscos, considerando as particularidades de cada paciente. Apesar dos avanços, pesquisas futuras são essenciais para desenvolver terapias mais eficazes e compreender melhor os impactos físicos e emocionais, promovendo uma assistência farmacológica holística e centrada nas pacientes.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, endometriose, qualidade de vida, contraceptivos orais combinados.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Endometriosis are gynecological diseases that affect millions of women of reproductive age, compromising their quality of life due to symptoms such as metabolic alterations, chronic pain and infertility. This study aims to evaluate the efficacy and safety of different pharmacological approaches in the management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Endometriosis. This study is an integrative review based on articles from the last 10 years, collected in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases. The search resulted in 68 articles, of which 12 were selected for PCOS, 12 for endometriosis and 2 for surgical intervention. The results, detailed in Tables 1, 2 and 3, highlight the title, authors, objectives and conclusions, focusing on the efficacy, safety and adverse effects of pharmacological approaches, including hormonal treatments and more recent therapies. For PCOS, the main pharmacological approaches are COCs to regulate menstruation and treat hyperandrogenism, combined with insulin sensitizers. For endometriosis, COCs and progestogens are recommended for symptomatic relief, and laparoscopy, in addition to being diagnostic, can treat lesions and prevent recurrences when combined with drugs. The studies analyzed highlight the importance of individualized pharmacological approaches in the management of PCOS and Endometriosis, aiming to alleviate symptoms, improve quality of life and minimize risks, considering the particularities of each patient. Despite the advances, future research is essential to develop more effective therapies and better understand the physical and emotional impacts, promoting holistic and patient-centered pharmacological care.

Keywords: polycystic ovary syndrome, endometriosis, quality of life, combined oral contraceptives.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da síndrome do ovário policístico (SOP).....	34
Quadro 2: Dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da Endometriose	44
Quadro 3: Dados referentes aos artigos selecionados sobre a laparoscopia na Endometriose	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17-OHP	17-hidroxiprogesterona
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AKR1C3	Aldo-Ceto Redutase 1C3
AMH	Hormônio antimulleriano
ANXA5	Anexina A5
ATZ	Anastrozol
AUC	Área sob a curva
BZA	Bazedoxifeno
CC	Citrato de clomifeno
COCs	Contraceptivos orais combinados
COs	Contraceptivos orais
COX-2	Ciclo oxigenase 2
CPA	Acetato de ciproterona
DCI	D-qui-ro-ino-sitol
DHEA-S	Sulfato de deidroepiandrosterona
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DIU-LNG	Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel
DMG	Diabetes melitus gestacional
DMO	Densidade Mineral Óssea
DNG	Dienogeste
DRSP	Drospirenona
DSG	Desogestrel
E2	Estrogênio
E2/NOMAC	17b-estradiol /acetato de nomegestrol
E2V	Valerato de estradiol
E4/DRSP	Estetrol/drospirenona
EC	Estrogênios conjugados
EE	Etnilestradiol
EE/CMA	Etinilestradiol/acetato de clormadinona
EMA	European Medicines Agency
ENG	Etonogestrel

Era	Receptor de Estrogênio Alfa
Er β	Receptor de Estrogênio Beta
FAI	Índice de andrógeno livre
FDA	Food and Drug Administration
FIV	<i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAs	Inibidores de aromatase
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IMC	Índice de massa corporal
LAD	Acetato de leuprolide
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio luteinizante
LNG	Levonorgestrel
MI	Mio-inositol
MIB flexível	Regime estendido flexível
NETA	Noretisterona
P27	Inibidor de ciclinas dependentes de quinase (p27Kip1).
P4	Progesterona
PE	Pré-eclâmpsia
PIOMET	Pioglitazona/metformina
PR-B	Forma B do receptor de progesterona
PSTAT3	Proteína sinalizadora e ativadora de transcrição 3
QV	Qualidade de vida
RI	Resistência à insulina
SERMs	Moduladores seletivos do receptor de estrogênio
SHBG	Globulina de ligação ao hormônio sexual
SHO	Hiperestimulação ovariana
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SRPMs	Moduladores do receptor de progesterona
STS	Esteróide Sulfatase

T4 TOTAL	Tiroxina livre
TEV	Tromboembolismo venoso
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRA	Tecnologia de reprodução assistida
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TT	Testosterona total
TVUS	Ultrassonografia transvaginal
TZD	Tiazolidinedionas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO	16
2.1.1 Definição e diagnóstico	16
2.1.2 Fisiopatologia da SOP	17
2.1.3 Impactos na qualidade de vida	19
2.1.4 Abordagem farmacológica na SOP	20
2.2 ENDOMETRIOSE	23
2.2.1 Definição e diagnóstico	23
2.2.2 Fisiopatologia	24
2.2.3 Impactos na qualidade de vida	26
2.2.4 Abordagem farmacológica.....	28
3 OBJETIVO.....	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 METODOLOGIA.....	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	33
5.1 Manejo farmacológico da síndrome do ovário policístico (SOP)	33
5.2 Manejo farmacológico da Endometriose	43
5.3 Intervenção cirúrgica (laparoscopia)	55
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

As doenças ginecológicas, que afetam a saúde reprodutiva e hormonal das mulheres, são condições comuns e multifatoriais, incluindo fatores genéticos, hormonais e ambientais. Entre essas doenças, destacam-se a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e a Endometriose, que acometem milhões de mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. A prevalência da SOP varia entre 6% a 16% (Silva, 2019), enquanto a endometriose é estimada em até 15% das mulheres em idade reprodutiva (Bastos et al, 2023). Ambas interferem significativamente na qualidade de vida e exigem tratamentos específicos.

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino ginecológico comum, que afeta mulheres principalmente em idade reprodutiva. Os sintomas clínicos incluem ovários policísticos, anovulação crônica e hiperandrogenismo, além de desequilíbrios de gonadotrofinas. Frequentemente, mulheres com SOP têm alterações metabólicas, incluindo obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia, tornando a marca registrada de todos esses fatores a síndrome metabólica. O fenótipo, é altamente variável, muitas vezes começam após a puberdade (Andrade et al, 2016).

A qualidade de vida relacionada à saúde é parâmetro crucial para avaliar a eficácia dos cuidados em condições crônicas como a SOP. Complicações associadas à SOP podem resultar em transtornos de humor, distúrbios alimentares, dificuldades sociais e conjugais, além de disfunção sexual. Em alguns casos de infertilidade e problemas menstruais, uma característica comum da SOP, está fortemente associada a efeitos psicológicos negativos, tornando esses sintomas mais preocupantes do que outros aspectos da SOP (Moghadam et al, 2018).

A Endometriose é uma doença ginecológica, presente também em mulheres com idade reprodutiva, caracterizada pelo crescimento de tecido endometrial fora do útero, causando dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia e infertilidade (Cardoso et al, 2020). Embora não se tenha evidência da etiologia desta doença, acredita-se que sua origem tenha natureza multifatorial, envolvendo os sistemas gastrointestinal, urinário, psicológico e musculoesquelético (Troncon et al, 2023).

Mulheres portadoras de endometriose tem a qualidade de vida fortemente prejudicada, uma vez que a dismenorreia e a dor pélvica causada por essa condição afetam diretamente o trabalho, o lazer, as relações sociais e sexuais. Além disso,

essas dores persistentes afetam o bem-estar psicológico contribuindo para o desenvolvimento de ansiedade e depressão (Corte et al, 2020).

A abordagem farmacológica no manejo da síndrome do ovário policístico (SOP) consiste no controle hormonal, como o hiperandrogenismo, regular o ciclo menstrual, em agentes farmacológicos que podem induzir a ovulação, agentes sensibilizadores de insulina e terapias hormonais (Rababa'h et al, 2020). Por outro lado, o manejo farmacológico da endometriose visa reduzir os níveis de estrogênio, sem curar a doença. Antiinflamatórios não-esteroidais e contraceptivos orais combinados (COCs) ou progestágenos são tratamentos de primeira escolha. Para pacientes que não respondem a essas terapias, o tratamento de segunda escolha são os agonistas de GnRH. No entanto, a tolerância aos medicamentos pode variar entre pacientes (Brichant et al, 2021).

A avaliação da eficácia e segurança das abordagens farmacológicas da SOP e endometriose faz-se necessário devido a variabilidade na resposta aos tratamentos, para a melhoria na qualidade de vida das pacientes e pela necessidade de personalização de terapias. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança das diferentes abordagens farmacológicas no manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e Endometriose, com intuito de contribuir para um manejo clínico eficaz dessas condições.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

2.1.1 Definição e diagnóstico

A síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição que afeta a saúde hormonal e reprodutiva de muitas mulheres. Foi identificada pela primeira vez em 1935 pelos médicos Stein e Leventhal, que observaram características como ovários aumentados e disfunção menstrual em mulheres com essa condição (Andrade et al, 2016).

As principais manifestações clínicas da SOP incluem: disfunção ovariana, hiperandrogenismo, anovulação (ausência de menstruação), oligovulação (menstruação irregular), hirsutismo, acne, múltiplos cistos ovarianos, hiperinsulinemia, alopecia, redução da probabilidade de implantação embrionária, ganho de peso significativo e maior prevalência de síndrome metabólica comparado com mulheres não portadoras da síndrome (Alves et al, 2022).

O critério diagnóstico mais utilizado para SOP é o de Rotterdam, que exige a presença de dois dos três fatores: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) oligo/anovulação; 3) ovários micropolicísticos detectados por ultrassonografia (Lavor et al, 2022). Além disso, há também os critérios do National Institutes of Health (NIH, 2009), em que o diagnóstico de SOP exige a presença de hiperandrogenismo, seja clínico ou bioquímico, e distúrbios crônicos na ovulação. E, a Androgen Excess Society (2006) considera o hiperandrogenismo como o principal distúrbio da SOP, sendo essencial para o diagnóstico, exigindo um dos dois critérios de Rotterdam. Contudo, a SOP só pode ser diagnosticada após a exclusão de outras condições como a síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita e tumores produtores de andrógenos (Bednarska et al, 2017).

Pacientes com discrasias menstruais devem ser avaliadas inicialmente com AMH, TSH, T4 total e prolactina. Na presença de sinais de hiperandrogenismo, é indicado medir 17-OHP, DHEA-S e testosterona total para excluir tumores secretores de andrógenos. Além disso, possíveis endocrinopatias coexistentes devem ser tratadas simultaneamente (Mikhael et al, 2018). Há uma falta de informações sobre a SOP em adolescentes, devido à escassez de estudos longitudinais, critérios diagnósticos específicos e à ausência de valores normativos para marcadores bioquímicos como AMH, testosterona, LH, glicemia e insulina (Zuchelo et al, 2024).

2.1.2 Fisiopatologia da SOP

Normalmente, o GnRH é secretado de forma pulsátil pelo hipotálamo, estimulando a liberação de FSH e LH pela pituitária, que atuam nas células da granulosa e da teca ovarianas para promover a maturação folicular e a ovulação (Holesh et al, 2023). A maturação dos folículos ovarianos ocorre com a ação integrada do eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Durante a foliculogênese, o folículo é primordial e passa por etapas de desenvolvimento, tornando-se folículo primário, secundário, terciário e finalmente, o folículo de Graaf ou pré-ovulatório (Alves et al, 2022).

As células da teca produzem androstenediona em resposta ao LH, que é convertida em estrogênio pelas células da granulosa sob estímulo do FSH. No entanto, níveis elevados de andrógenos podem comprometer a maturação folicular, destacando a importância do equilíbrio hormonal para o desenvolvimento folicular adequado (Franks; Hardy, 2018).

A patogênese da síndrome do ovário policístico (SOP) envolve alterações na pulsatilidade do GnRH, aumento da secreção de LH, hiperinsulinemia, resistência insulínica nos ovários, disfunção das células da teca e hiperandrogenismo (Mikhael et al, 2018).

Na SOP, o aumento da pulsatilidade do GnRH leva a uma secreção maior de LH em relação ao FSH, o que eleva a produção de andrógenos pelos ovários. Embora os andrógenos sejam essenciais nas fases iniciais do crescimento folicular, seu excesso prejudica a maturação do oócito e a expansão do cúmulo, fazendo com que os folículos em desenvolvimento fiquem interrompidos no estágio antral. Isso impede a formação de um folículo dominante e interrompe o pico de LH necessário para a ovulação, resultando em anovulação (Wang et al, 2023).

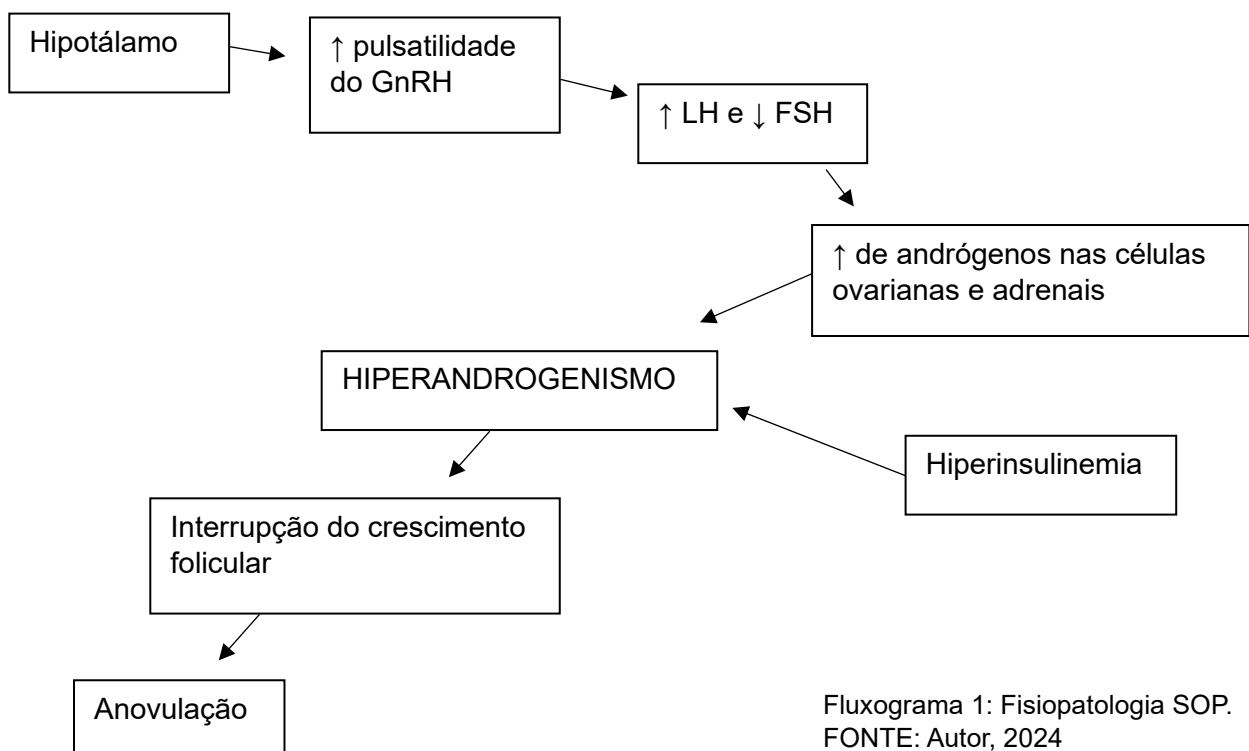
A hipersecreção de LH aumenta o hiperandrogenismo nas células da teca, enquanto os níveis baixos de FSH dificultam o crescimento e a maturação do folículo, impedindo a seleção de um folículo dominante e reduzindo as chances de ovulação. O excesso de andrógenos e/ou hiperinsulinemia contribui para o crescimento folicular precoce excessivo, sem que ele atinja o estágio dominante (Victorin-Stener et al, 2020).

A resistência à insulina em mulheres com SOP causa hiperinsulinemia compensatória, agravando o hiperandrogenismo e intensificando os problemas reprodutivos e metabólicos da doença (Lanzarini et al, 2024). A hiperinsulinemia

estimula a produção excessiva de andrógenos ovarianos e adrenais, reduz a síntese hepática de SHBG e aumenta os níveis circulantes de testosterona. Enquanto o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo apresentam RI (resistência a insulina), os tecidos esteroideogênicos e a hipófise mantêm sua sensibilidade à insulina, criando um paradoxo na sinalização insulínica na SOP (Witchel et al, 2019).

O hormônio antimülleriano (AMH), uma glicoproteína secretada pelas células da granulosa dos folículos antrais primários e grandes, regula o crescimento folicular inicial, sendo um marcador confiável da reserva ovariana e preditor da resposta à estimulação ovariana controlada (Delamuta et al, 2024). Em mulheres com SOP, seus níveis estão acentuadamente elevados, destacando sua relevância na infertilidade feminina (Clemente et al, 2021). Pesquisas indicam que o AMH, além de seu papel na diferenciação sexual e funções gonadais, também influencia a formação de redes neurais e áreas cerebrais sexualmente dimórficas. O AMH ativa diretamente neurônios GnRH no hipotálamo em baixas concentrações, afetando a secreção de GnRH/LH. Em mulheres com SOP, níveis elevados de AMH podem contribuir para o hiperandrogenismo, ao regular tanto o desenvolvimento do folículo ovariano quanto a liberação de GnRH hipotalâmico, exacerbando a produção excessiva de andrógenos (Cimino et al, 2016).

A fisiopatologia é ilustrada abaixo, no fluxograma 1.



Fluxograma 1: Fisiopatologia SOP.
FONTE: Autor, 2024

2.1.3 Impactos na qualidade de vida

Sabe-se que a resistência à insulina é uma das principais características da SOP, o que aumenta a suscetibilidade de desenvolvimento de diabetes tipo 2 nas pacientes. Esse quadro metabólico acarreta complicações, como dificuldade no controle do peso, fadiga crônica e riscos de doenças cardiovasculares. O monitoramento constante dos níveis de glicose, somado à necessidade de mudanças no estilo de vida, pode gerar estresse contínuo e sobrecarga emocional, frequentemente resultando no aumento da ansiedade (Rohm et al, 2022).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) também está associada à resistência à insulina, que é comum em pacientes com SOP, especialmente aquelas com obesidade e hiperandrogenismo. Essa condição pode evoluir para uma inflamação hepática e, conseqüentemente, comprometer o funcionamento do fígado. Além disso, a DHGNA aumenta o risco de complicações metabólicas e cardiovasculares que podem agravar o quadro clínico e afetar a saúde geral das pacientes com SOP (Lavor et al, 2022).

Outras condições como sobrepeso e obesidade podem ser tanto causa quanto consequência de distúrbios metabólicos, contribuindo significativamente para a piora da qualidade de vida (QV) e da autopercepção (Ligocka et al, 2024). De acordo com Louwers e seus colaboradores, (2020), a obesidade intensifica a resistência à insulina, levando à hiperinsulinemia, que promove o aumento da adipogênese e reduz a lipólise. Além disso, a obesidade torna as células tecais mais sensíveis à estimulação do LH, resultando em hiperandrogenismo ovariano.

Tandogan e seu colaboradores, (2024), enfatizam que o hirsutismo e a irregularidade menstrual afetam significativamente a autoestima das mulheres, pois 90% delas consideram os pelos faciais um problema, e muitas relatam sentir-se “menos femininas” e “diferentes” visto que a ausência de pelos e menstruação regular estão culturalmente ligadas à feminilidade e fertilidade. Esse desconforto reduz a autoestima e a atratividade sexual, gerando ansiedade e depressão em muitas mulheres jovens de 25 à 30 anos.

Problemas como acne, dermatite seborreica e alopecia também podem surgir em consequência do hiperandrogenismo, afetam diretamente a aparência e prejudicam a imagem corporal, contribuindo dessa forma com a dificuldade de interações sociais e levam a uma autopercepção negativa, em alguns casos podem levar ao desenvolvimento de transtornos depressivos (Dewani et al, 2023).

Outro fator que impacta a QV das pacientes com SOP são complicações na gravidez e no parto. Essas mulheres enfrentam maior risco de diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (PE). Além disso, há evidências no risco aumentado de aborto espontâneo, embora seja difícil determinar se a SOP, por si só, é a principal causa, já que fatores como tratamento de fertilidade, obesidade e idade também desempenham papel significativo. Comparadas a mulheres sem a condição, aquelas com SOP têm um risco quatro vezes maior de desenvolver DMG (Louuwers et al, 2020).

A disbiose intestinal nas mulheres com SOP, causada por uma dieta de baixa qualidade, leva à inflamação metabólica crônica e resistência à insulina, com aumento da produção de andrógenos pelos ovários. Esse desequilíbrio agrava os principais sintomas da SOP, como anovulação, irregularidades menstruais e hiperandrogenismo. Esses fatores não apenas pioram a saúde metabólica, aumentando o risco de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, mas também impactam negativamente a QV, intensificando o desconforto físico e emocional (Parker et al, 2022).

2.1.4 Abordagem farmacológica na SOP

Visto que a síndrome do ovário policístico não possui cura, a abordagem farmacológica visa reduzir os sinais e sintomas em pacientes de forma individual, que pode incluir questões dermatológicas, reprodutivas ou metabólicas. Dessa forma, o tratamento tem o objetivo de regularizar os ciclos menstruais, preservar a fertilidade, reduzir o hirsutismo e a acne, além de melhorar a resistência à insulina (RI). Assim, as pacientes são monitoradas desde o diagnóstico de forma periódica para detectar hiperglicemia e fatores de risco cardiovascular com intenção de prevenir complicações cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Marshall, 2024).

O contraceptivo hormonal é o tratamento de primeira escolha para anormalidades menstruais, hirsutismo e acne, seja este contraceptivo oral, adesivo ou anéis vaginais. A progestina presente nesses contraceptivos ajudam a reduzir os hormônios luteinizantes o que diminui a produção dos andrógenos ovarianos e aumenta a globulina de ligação ao hormônio sexual. Além disso, têm propriedades antiandrogênicas e atua inibindo diretamente a enzima 5-alfa-redutase para impedir a conversão da testosterona livre na sua forma mais potente, a 5-alfa-dihidrotestosterona. Por essas razões, os contraceptivos hormonais são considerados

eficazes para controlar os sintomas relacionados ao excesso de andrógenos e regular o ciclo menstrual (Rasquin et al, 2022). No entanto, a utilização de COCs pode estar associada a eventos tromboembólicos, ganho de peso e, em alguns casos, efeitos adversos adicionais. Diante disso, o tratamento com COCs deve ser individualizado, levando em consideração o perfil de risco metabólico e cardiovascular, bem como o histórico familiar de cada paciente (Cignarella et al, 2020)

O citrato de clomifeno (CC), um modulador seletivo do receptor de estrogênio, é o medicamento amplamente utilizado para induzir a ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Ele age bloqueando os receptores de estrogênio no hipotálamo, aumentando a liberação de gonadotrofinas (GnRH) e, conseqüentemente, a produção de LH e FSH pela pituitária, estimulando o crescimentos e recrutamento dos folículos (Rababa'h et al 2022). Cerca de 70% das mulheres tratadas com CC ovulam (Chera-aree et al, 2023). No entanto, o CC apresenta um efeito antiestrogênico que pode interferir no desenvolvimento do endométrio e na produção de muco cervical, contribuindo para uma taxa de gravidez relativamente baixa (Mejia et al, 2019)

Outro indutor de ovulação é o letrozol, um inibidor de aromatase, atua reduzindo os níveis de estradiol (E2), e diminui o risco de desenvolvimento de múltiplos folículos, sendo assim uma vantagem em relação ao CC. O letrozol não interfere nos receptores de estrogênio endometriais, preservando a espessura do endométrio e a qualidade do muco cervical. Embora o letrozol resulte em uma maior taxa de ovulação, não há evidências claras de maior taxa de gravidez (Collée et al, 2021).

Um estudo comparou os inibidores da aromatase (letrozol) com o citrato de clomifeno, e apontou que o letrozol é superior ao CC em termos de taxa de ovulação, gravidez e nascimentos vivos para mulheres anovulatórias, além de melhores resultados na taxa de gravidez durante a terapia (Waghmare et al, 2023).

O sensibilizador de insulina mais comum no tratamento de SOP é a Metformina, normalmente empregado no tratamento de diabetes tipo 2 e como medicamento off-label em mulheres não diabéticas com SOP, segundo este estudo a metformina associada ao clomifeno aumenta o ciclo ovulatório, mas não aumenta a taxa de nascimentos vivos (Collée et al, 2021). A metformina confere benefícios metabólicos como a redução do peso, melhora no níveis de resistência insulínica e

andrógenos, além da regularização ovariana. Contudo, seu uso é acompanhado por efeitos colaterais consideráveis como náuseas, vômitos e desconfortos gastrointestinais, conferindo dessa forma uma adesão insatisfatória ao tratamento (Bodepudi et al, 2021).

Outro estudo publicado por Armanini e seus colaboradores (2022), sugere que a metformina pode ser combinada com anticoncepcionais orais, para induzir a restauração ovariana. Além disso, atua na melhora do estado inflamatório tanto por sua ação direta nos aspectos metabólicos, quanto por seu efeito antiinflamatório. Apesar de seus benefícios, Infante e seus colaboradores, (2021), afirmam que este medicamento pode causar deficiência de vitamina B12 ao interferir na absorção intestinal, alterando o movimento do intestino e favorecendo o crescimento de bactérias que impedem essa absorção. Também pode alterar o metabolismo e reabsorção de ácidos biliares, resultando em comprometimento da circulação entero-hepática da vitamina B12, dessa forma, é recomendado o controle dos níveis de vitamina em pacientes que fazem uso contínuo deste medicamento.

O Inositol possui dois estereoisômeros importantes na resistência à insulina na SOP, sendo eles o mio-inositol (MI) e o D-quiró-inositol (DCI). O MI tem maior afinidade para captação celular, também melhora a sensibilidade à insulina, reduz o hiperandrogenismo e regula o ciclo menstrual. Ambos atuam como segundos mensageiros da insulina, modulando o metabolismo intracelular. Estudo mostram que o MI ajuda a diminuir os níveis de LH e andrógenos, além de auxiliar na restauração dos ciclos ovulatórios, principalmente em mulheres obesas com SOP (Merviel et al, 2021).

A pioglitazona, uma molécula pertencente a classe farmacológica das tiazolidinedionas, é uma opção terapêutica para SOP, atuando na regulação da síntese de andrógenos ovarianos e do metabolismo de hormônios nas células da granulosa. Além disso, aumenta a síntese de progesterona e reduz a síntese de testosterona e estradiol (E2) tanto por vias dependentes quanto independentes de insulina (Romualdi et al, 2020).

Antiandrogênicos são usados para reduzir sintomas de hiperandrogenismo, podem agir de três maneira: bloqueando os receptores de andrógenos, diminuindo a produção de andrógenos ou inibindo a 5- α -redutase na pele, que converte a testosterona em sua forma ativa (Alesi et al, 2023). A espironolactona, é um antiandrogênico que pode ser usado no tratamento da SOP e oferece vantagens

pois tem um amplo perfil de segurança e efeitos colaterais bem tolerados. Pode ser utilizada de forma isolada ou em combinação com contraceptivos orais (Rajashekar et al, 2022). Age inibindo a síntese de esteróides e reduzindo sintomas causados por andrógenos, como hirsutismo e irregularidades menstruais (Hao et al, 2023).

A flutamida, também um antiandrogênico não esteroidal que bloqueia a ligação de andrógenos aos receptores nos tecidos alvo, mostrou-se eficaz na regulação menstrual e ovulação em adolescentes com SOP e hirsutismo moderado a grave. No entanto, a flutamida pode causar efeitos hepáticos adversos graves, embora doses mais baixas (<250 mg/dia) possam minimizar o risco de hepatotoxicidade e ainda oferecer benefícios (Reiser et al, 2022).

Estudos destacam a eficácia das intervenções no estilo de vida, como dieta e exercícios, no manejo da síndrome do ovário policístico (SOP), melhorando o índice de andrógeno livre (FAI), peso e índice de massa corporal (Lim et al, 2019). Exercícios aeróbicos vigorosos também beneficiam a composição corporal e a resistência à insulina, enquanto intervenções psicológicas e de sono promovem o bem-estar emocional e facilitam mudanças no estilo de vida (Cowan et al, 2023). A suplementação de vitaminas, minerais e terapias complementares, como acupuntura e ioga, podem oferecer benefícios adicionais, mas as evidências são inconsistentes e de qualidade variável, dificultando a confirmação de sua eficácia no tratamento da SOP (Alesi et al, 2022).

2.2 ENDOMETRIOSE

2.2.1 Definição e diagnóstico

Endometriose é uma doença inflamatória crônica, marcada pela presença ectópica de tecido semelhante ao endométrio em órgão pélvicos, o que frequentemente causa distorções anatômicas na região. Seus principais sintomas incluem dor pélvica crônica, dismenorreia, infertilidade e dispareunia profunda (Habib et al, 2022). As lesões endometriais podem ser classificadas em três tipos, conforme sua fisiopatologia e localização: endometriose superficial, endometrioma ovariano e endometriose infiltrante profunda (Imperiale et al, 2023).

O diagnóstico da endometriose é desafiador e frequentemente resulta em atrasos. A pesquisa sobre a precisão dos testes diagnósticos enfrenta obstáculos devido a limitação de verificação, pois nem todas as pacientes com endometriose

realizam exames conclusivos. Por ser uma doença benigna diferente dos tumores malignos, a confirmação diagnóstica é limitada aos casos com impacto negativo na qualidade de vida. Pacientes assintomáticas ou sem sinais, como infertilidade, geralmente não têm indicação para diagnóstico (Pascoal et al, 2022).

A imagem é o método preferencial para diagnosticar endometriose cística ovariana e suspeitar de endometriose profunda, só que nem o exame clínico e nem a imagem excluem lesões menores e superficiais. Assim, a indicação para laparoscopia em casos suspeitos ainda depende da avaliação clínica, sabendo-se que mulheres com infertilidade ou dor crônica têm 50% de chance de apresentar endometriose típica e mais de 70% de ter lesões sutis (Koninckx et al, 2021).

De acordo com Nisenblat e seus colaboradores, (2016), nenhuma modalidade de imagem possui precisão suficiente para substituir a cirurgia no diagnóstico geral de endometriose pélvica. Porém, a ultrassonografia transvaginal (TVUS) mostrou-se útil para triagem de endometriomas e mapeamento de endometriose profunda em locais específicos, enquanto a ressonância magnética (RM) apresentou precisão adequada como potencial teste de substituição, especialmente para endometriose retossigmoide.

Com isso, para confirmar e classificar a endometriose de forma definitiva, é necessária a visualização cirúrgica, geralmente realizada por laparoscopia, e baseada no sistema revisado de pontuação da American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Esse sistema classifica a endometriose em estágios de I a IV (de mínima a grave), conforme o tipo, localização, aparência e profundidade das lesões, além da extensão da doença e das aderências. Ainda há uma grande necessidade de desenvolver biomarcadores não invasivos que auxiliem no diagnóstico, na previsão de resposta ao tratamento e no monitoramento da progressão da doença (Saunders et al, 2021). Mas o estudo de Kovalak e seus colaboradores (2023), investigaram a eficácia de biomarcadores de endometriose e o Ca-125 destacou-se com uma sensibilidade de 73% e especificidade de 98%. Quando Ca-125 foi combinado com ANXA5, a especificidade do diagnóstico de endometriose aumentou para 100%, sugerindo que essa combinação é mais eficaz que o Ca-125 isolado para o diagnóstico da doença.

2.2.2 Fisiopatologia

Diversas teorias buscam explicar a origem da endometriose, incluindo a metaplasia peritoneal e a diferenciação de células circulantes. No entanto, a

hipótese mais amplamente reconhecida é a do refluxo retrógrado de tecido menstrual pelas tubas uterinas (Zondervan et al, 2018).

A menstruação retrógrada permite que células endometriais mutadas (ARID1A/PIK3CA) fluam para a cavidade pélvica, onde aderem a superfícies de órgãos e paredes pélvicas, proliferam, engrossam e sangram durante os ciclos menstruais. Nos ovários, essas células podem formar endometriomas (cistos endometrióticos) (Takeuchi et al, 2024). A origem do endometrioma ovariano ainda é debatida, mas a hipótese sugere que ele se forma a partir de implantes endometriais na superfície do ovário, originados da menstruação retrógrada. Esses implantes, ao sangrarem durante os ciclos menstruais, promovem uma invaginação progressiva do córtex ovariano, levando à formação de cistos (Maekawa et al, 2023).

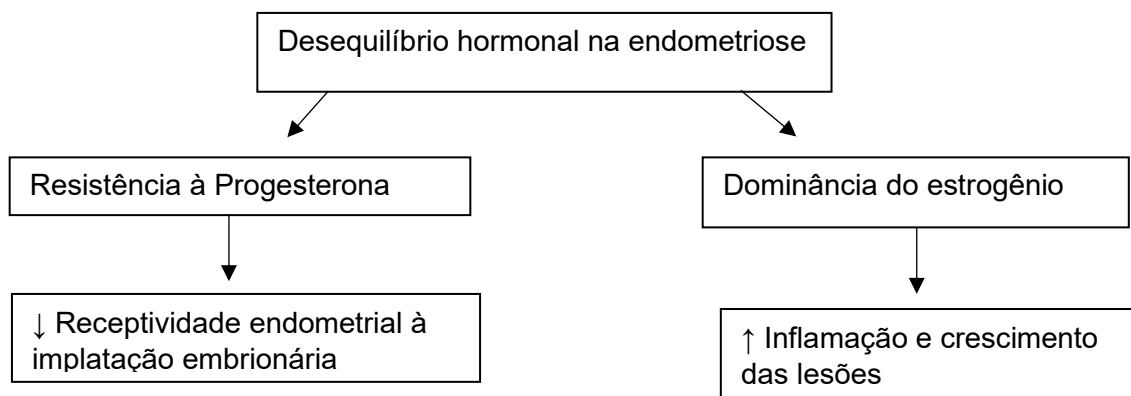
Outra teoria é a da mestátase benigna ou disseminação linfática, ela sugere que o sistema linfático desempenha um papel fundamental no transporte de células endometriais para locais distantes, como linfonodos e outros tecidos fora do útero. Em mulheres com endometriose, observa-se um aumento na densidade dos vasos linfáticos no endométrio eutópico, o que facilita a entrada dessas células na circulação linfática. Além disso, a linfangiogênese dentro das lesões endometrióticas contribui para o crescimento e persistência da doença, enquanto alterações imunológicas nos linfonodos de drenagem uterina favorecem a sobrevivência dessas células e o estabelecimento das lesões. Essas evidências reforçam a hipótese de que o sistema linfático tem um papel crucial na patogênese, disseminação e recorrência da endometriose (Jerman; Hey-Cunningham, 2015).

Em condições normais, a sinalização equilibrada entre progesterona e estrogênio regula o ciclo menstrual e promove a receptividade endometrial para implantação embrionária. Na endometriose, entretanto, essa sinalização é alterada, resultando em resistência à progesterona e dominância de estrogênio. Esse desequilíbrio hormonal intensifica a inflamação, contribui para a dor pélvica e compromete a receptividade endometrial à implantação embrionária (Marquardt et al, 2019). Além disso, o aumento nos níveis de estradiol causa uma expressão anormal de enzimas que regulam o metabolismo do estrogênio, o que eleva a concentração de estrogênio e suprime sua inativação. Os receptores de estrogênio, ER α e ER β , têm uma proporção alterada nas pacientes com endometriose, com maior expressão de ER β . Isso resulta em um aumento da produção de citocinas inflamatórias, prostaglandinas e fatores angiogênicos, além de inibir a apoptose

celular, o que favorece o crescimento e a progressão das lesões endometriais (Lamceva et al, 2023; Jiang et al, 2016).

Com isso, entende-se que a endometriose é um distúrbio neuroinflamatório, dependente de estrogênio, caracterizado pela presença de lesões compostas por tecido semelhante ao endométrio em locais fora do útero. Dessa forma, lesões endometrióticas possuem níveis elevados de estrogênios devido à superexpressão de enzimas como aromatase, AKR1C3 e STS, criando um ambiente rico em estrogênios. A aromatase, além de produzir estrogênios localmente, também contribui para a produção de prostaglandina E2, um mediador pró-inflamatório. A regulação aumentada do receptor ER β nas lesões intensifica o impacto dos estrogênios, promovendo inflamação, angiogênese e dor (Gibson et al, 2020).

O desequilíbrio hormonal na endometriose é ilustrado no fluxograma 2.



Fluxograma 2: Desequilíbrio hormonal na endometriose. FONTE: Autor, 2024

2.2.3 Impactos na qualidade de vida

A dor causada pela endometriose afeta negativamente todos os aspectos da vida, abrangendo os domínios físico, psicológico, social e sexual. As áreas mais afetadas pela dor incluem abdômen inferior, intestino, bexiga, parte inferior das costas e pernas, impactando significativamente a qualidade de vida. (Moradi et al, 2014). A condição pode envolver múltiplos sistemas, como o gastrointestinal e

urinário. Além de sua influência na rotina diária, a dor frequentemente compromete a capacidade de trabalho e as relações interpessoais (Kim; Han, 2018).

Esta condição também está associada a complicações na gravidez e dificuldade de fertilidade. Mulheres com a condição enfrentam maior risco de resultados adversos, como parto prematuro e complicações gestacionais, além de uma maior necessidade de tratamentos de infertilidade, o que pode agravar esses riscos (Harada et al, 2016). Os processos inflamatórios crônicos relacionados à endometriose comprometem a receptividade endometrial, contribuindo para perdas gestacionais precoces e, possivelmente, recorrentes. Além disso, a inflamação intrapélvica característica da doença pode prejudicar o oócito e o embrião em concepções naturais (Pirtea et al, 2021).

Mulheres com endometriose apresentam função sexual significativamente reduzida em comparação com mulheres sem a condição, com impacto maior em aspectos como, dor e satisfação sexual (Yang et al, 2021). Além disso, a dispareunia superficial e profunda, pode impactar a fertilidade ao dificultar ou evitar a atividade sexual. Embora poucos estudos abordem especificamente a relação entre dispareunia superficial e endometriose, sua gravidade está relacionada a maiores preocupações com infertilidade. Já a dispareunia profunda, associada a um risco maior em casos graves e infiltrativos da doença, frequentemente compromete estruturas como a porção posterior da vagina, o fundo de saco de Douglas, os ligamentos que sustentam o útero e a região do reto (Bonavina; Taylor, 2022).

Estudo destacam que a maioria das mulheres com endometriose apresentam níveis de estresse leve a alto, com relação direta entre o estadiamento da doença e o impacto psicológico. Esses achados destacam a importância de uma abordagem interdisciplinar que integre o manejo da dor e suporte à saúde mental, promovendo um cuidado mais abrangente (Brasil et al, 2019). Além disso, o impacto de sintomas como dor, depressão e ansiedade na qualidade de vida reforça a necessidade de tratamentos personalizados que considerem os aspectos físicos e psicológicos da endometriose (Skegro et al, 2021).

Embora a dor pélvica seja frequentemente normalizada como parte da experiência feminina, condições como dismenorreia severa e dor pélvica relacionada à gravidez podem afetar significativamente as atividades diárias. Estilo de vida inadequado, como baixa atividade física, sono ruim e estresse, contribui para a perpetuação da dor crônica. Apesar de evidências limitadas, intervenções no estilo

de vida, incluindo exercício físico e hábitos saudáveis, podem oferecer benefícios ao reduzir inflamação, estresse e melhorar o sono (Gutke et al, 2021).

2.2.4 Abordagem farmacológica

A abordagem terapêutica para a endometriose busca não somente remover o tecido endometrial ectópico, mas também reduzir a inflamação e as complicações relacionadas, como dor e aderências. Devido à alta taxa de recorrência da doença após o tratamento, muitas pacientes enfrentam infertilidade ou optam pela remoção cirúrgica do útero e anexos. Por isso, são necessários tratamentos que melhorem a fertilidade e aliviem os sintomas para uma melhor qualidade de vida (Huang et al, 2023).

A maioria das diretrizes sobre o tratamento da endometriose abordam principalmente a dor e a infertilidade como fatores comuns que levam pacientes a procurar tratamento. A primeira linha de tratamento inclui progestinas (como dienogeste e acetato de medroxiprogesterona) e contraceptivos orais combinados, com fortes evidências de eficácia. Como segunda linha, recomenda-se agonistas de GnRH e sistema intrauterino de levonorgestrol. A cirurgia é padrão para o alívio da dor, com recomendações de manuseio atraumático do tecido ovariano para preservar a reserva ovariana. Terapias complementares estão sendo estudadas como perspectivas futuras para o tratamento (Kalaitzopoulos et al, 2021). Vale ressaltar que a laparoscopia desempenha um dupla função, atuando como ferramenta diagnóstica e procedimento terapêutico, porém, a excisão cirúrgica não assegura melhora na qualidade de vida (Pasalic et al, 2023).

Os tratamentos tradicionais visam reduzir as lesões que causam dor pélvica crônica, utilizando moduladores hormonais como agonistas de GnRH, inibidores de aromatase e anticoncepcionais orais. Essas terapias diminuem os níveis de estrogênio e interrompem a menstruação, proporcionando alívio temporário dos sintomas. Mas devido sua incompatibilidade com a fertilidade, são geralmente indicadas para uso de curto prazo, sendo comum o retorno da dor e dos sintomas após o término do tratamento (Maddern et al, 2020).

Visto que a endometriose é uma condição dependente de estrogênio, os fármacos de primeira escolha, contraceptivos orais combinados e os progestágenos, criam ambientes semelhantes à terapia hiperprogestogênica, inibindo a ovulação e promovendo a decidualização, o que resulta na redução do tamanho das lesões.

Além disso, estão disponíveis em várias formas farmacêuticas, são medicamentos bem tolerados, apresentam baixo custo e melhoram os sintomas de dor em grande parte das pacientes (França et al, 2022). No entanto a exposição prolongada aos progestogênios pode induzir atrofia endometrial, desencadeando sangramentos irregulares e imprevisíveis (Bhullar et al, 2024).

Casper, 2017, relata que o alívio da dor com o uso de contraceptivos orais combinados de estrogênio-progestina, decorre, em grande parte, da melhora na dismenorreia primária, mas dados biológicos e evidências limitadas sugerem que o uso prolongado pode impactar negativamente a progressão da endometriose. Assim, progestinas orais isoladas são uma opção viável para todas as idades, com menor risco de trombose, além de serem eficazes na inibição da ovulação e indução da amenorreia, apresentando poucos efeitos adversos.

A homeostase endometrial depende de um equilíbrio entre a sinalização de progesterona (P4) e estrogênio (E2), cuja desregulação pode levar a condições como endometriose e infertilidade. Uma das abordagens terapêuticas visa reduzir a produção de estrogênio, e, os agonistas de GnRH são uma opção de segunda linha que diminuem os níveis hormonais ao inibir a função hipofisária. No entanto, esse tratamento pode induzir perda de densidade óssea devido ao estado de baixa produção de estrogênio, exigindo reposição hormonal em caso de uso prolongado (Marquardt et al, 2019).

O tratamento hormonal pode ser administrado por até três meses sem a confirmação histopatológica da endometriose. Como a intensidade da dor não está necessariamente relacionada à extensão da doença, para paciente sintomáticas, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) podem ser utilizados para inibir a síntese de prostaglandinas, auxiliando na redução do processo inflamatório e, conseqüentemente, na diminuição da dor (Bastos et al, 2023). Mas, as evidências que sustentam sua eficácia são limitadas e de baixa qualidade, sem estudos robustos nas últimas décadas. Além disso, não há consenso sobre o AINE mais eficaz e o uso prolongado pode causar nefrotoxicidade (Mikus et al, 2023).

A infertilidade na endometriose resulta de fatores como inflamação, alterações pélvicas e baixa receptividade endometrial. Apesar de o diagnóstico precoce ser crucial, as opções terapêuticas são limitadas. A fertilização *in vitro* (FIV) é o tratamento mais eficaz, frequentemente associado ao uso de medicamentos como agonistas de GnRH e dienogeste, que podem melhorar as taxas de gravidez ao

corrigir desequilíbrios hormonais. O manejo requer uma abordagem multidisciplinar e personalizada, considerando o perfil da paciente e o tipo de endometriose (Bonavina; Taylor, 2022; Chen et al, 2023).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar diferentes abordagens farmacológicas no manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e Endometriose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as opções terapêuticas para o controle dos sintomas da Síndrome do Ovário Policístico e Endometriose;
- Investigar o impacto dos tratamentos na qualidade de vida das pacientes;
- Analisar a eficácia das terapias hormonais no controle dos sintomas e regulação do ciclo menstrual na SOP e endometriose;
- Analisar a evolução das terapias farmacológicas para SOP e Endometriose.

4 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, baseada na coleta de dados obtida por meio do levantamento de pesquisas bibliográficas, revisão de teorias e análise de evidências. A busca de artigos científicos e outros estudos sobre o tema foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e na ferramenta de pesquisa Google Acadêmico.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024) que abordassem a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos para a SOP e endometriose, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como suas implicações na qualidade de vida das pacientes, e, artigos de revisão. Foram considerados artigos em inglês, português e espanhol, disponíveis na íntegra gratuitamente. Excluíram-se estudos que não apresentassem resultados claros sobre eficácia e segurança dos tratamentos, artigos de opinião, trabalhos de conclusão de curso, publicações fora do período estabelecido e artigos duplicados.

Para a busca foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: síndrome do ovário policístico, endometriose, patogênese, terapias hormonais e gerenciamento de estilo de vida.

Para a seleção do material, efetuaram-se quatro etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material. A segunda compreendeu na leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. A terceira etapa compreendeu na leitura completa dos artigos selecionados. Por fim, elegeu-se os trabalhos, inclusos na revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa realizada nas bases de dados resultou em 68 artigos, 36 na base PubMed e 32 no Google acadêmico. Após a leitura dos títulos, foram analisados os resumos e, por fim, foram lidos na íntegra os trabalhos selecionados que resultaram em 12 artigos para síndrome dos ovários policísticos, 12 para endometriose e 2 para intervenção cirúrgica na endometriose. A pesquisa realizada na base de dados Scielo não identificou artigos ou referências que estivessem de acordo com os objetivos deste trabalho.

Os resultados obtidos após a seleção dos artigos foram analisados conforme apresentado no quadro 1, 2 e 3 os quais detalham informações essenciais, como o título do artigo, autores, ano de publicação, objetivos e conclusões de cada estudo.. Esses artigos foram selecionados com o objetivo de fornecer uma análise aprofundada sobre a eficácia e segurança das abordagens farmacológicas no manejo da síndrome dos ovários policísticos e da endometriose, abordando tanto os tratamentos hormonais quanto as opções terapêuticas mais recentes, com ênfase na comparação de resultados e nos efeitos adversos relacionados a essas terapias.

5.1 Manejo farmacológico da síndrome do ovário policístico (SOP)

O quadro 1 trás os dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da síndrome do ovário policístico (SOP), o qual detalha informações essenciais, como o título do artigo, autores, ano de publicação, objetivos e conclusões de cada estudo.

Quadro 1: Dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da síndrome do ovário policístico (SOP).

Base de dados	Título	Autor e ano	Objetivo do estudo	Conclusão/Considerações finais
Google Acadêmico	Uma atualização sobre a contracepção na síndrome do ovário policístico.	Oguz, S. H.; Yildiz, B. O., 2021	Abordar a justificativa, os benefícios e as principais preocupações relacionadas ao uso de contraceptivos em mulheres com SOP de uma maneira que inclua os dados mais recentes.	Os contraceptivos orais combinados (COCs) são a principal escolha de tratamento para regular a menstruação e reduzir sintomas de hiperandrogenismo em mulheres com SOP. Embora aumentem o risco relativo de trombose, o risco absoluto permanece baixo em mulheres jovens saudáveis e sem fatores de risco adicionais.
Google Acadêmico	Diferentes tipos de pílulas anticoncepcionais orais na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise.	Forslund, M. et al, 2023	Comparar diferentes pílulas anticoncepcionais orais combinadas como parte da atualização das Diretrizes Internacionais Baseadas em Evidências sobre a Avaliação e Manejo da SOP.	Com base em evidências atuais, EE/CPA pode ser mais eficaz na redução do hiperandrogenismo na SOP, mas não é recomendado como primeira escolha devido o risco elevado de trombose. A combinação de CPA com doses menores de EE ou com estrogênios naturais pode ser uma opção promissora. Não há diferença na melhora do hirsutismo entre doses altas e baixas de EE, o que favorece o uso de COCs com baixas doses de EE.
PubMed	Alterações na metabolômica sérica da síndrome dos ovários policísticos antes e depois do tratamento com anticoncepcional oral composto.	Zhao, T. et al, 2024	Investigar diferenças nos perfis metabólicos séricos de pacientes com SOP em comparação com controles saudáveis e investigar os efeitos do tratamento com COC em pacientes com SOP.	Após o tratamento com COC, observou-se uma melhora nos níveis de hormônios sexuais, fatores endócrinos e perfis metabólicos em comparação ao grupo de pacientes com SOP que não recebeu o tratamento.

Google Acadêmico	Comparando a eficácia e segurança de protocolos de degraus para citrato de clomifeno e letrozol na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP): um ensaio clínico controlado randomizado	Al-Thuwaynee, s.; Swadi, A. A. J., 2023	Avaliar a eficácia e segurança do procedimento de degrau de escada usando letrozol em comparação com o de CC em mulheres com SOP.	O letrozol é uma alternativa segura e comparável ao CC para induzir ovulação em mulheres com infertilidade anovulatória.
Google Acadêmico	Eficácia do Letrozol vs Citrato de Clomifeno para indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policístico	Wasim, T. et al, 2024	Comparar a eficácia do letrozol versus citrato de clomifeno para indução da ovulação em mulheres com SOP.	O letrozol é a melhor escolha de tratamento do que o CC em mulheres com SOP e infertilidade em termos de taxa de gravidez e nascidos vivos.
Google Acadêmico	Letrozol versus citrato de clomifeno para indução da ovulação em mulheres anovulatórias com síndrome dos ovários policísticos: um ensaio clínico randomizado	Bansal, s. et al, 2020	Comparar a eficácia do letrozol e do citrato de clomifeno (CC) na indução da ovulação em mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos (SOP).	O letrozol é uma alternativa melhor para indução da ovulação em mulheres anovulatórias com SOP, pois as taxas de gravidez são maiores, o tempo até a gravidez é menor e as chances de gravidez múltipla são menores devido ao alto crescimento monofolicular.

PubMed	Metformina versus pílula anticoncepcional oral combinada para hirsutismo, acne e padrão menstrual na síndrome dos ovários policísticos	Fraison, E. et al. 2020	Avaliar a eficácia e a segurança da metformina em comparação ao ACO (isoladamente ou em combinação) na melhora das características clínica, hormonais e metabólicas da SOP.	A metformina isolada é possivelmente menos eficaz que o anticoncepcional oral para o hirsutismo, com maior incidência de efeitos gastrointestinais graves em comparação ao ACO. Com isso, a combinação da metformina com ACO pode ser mais eficaz para o hirsutismo.
PubMed	Inositol é um tratamento eficaz e seguro na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Greff D. et al, 2023.	Avaliar a eficácia e a segurança dos inositóis no tratamento da SOP.	Os inositóis apresentam efeitos benéficos em vários aspectos da SOP e demonstram eficácia comparável à metformina na maioria dos resultados tornando-se uma alternativa promissora.
PubMed	Atualização sobre a combinação de mio-inositol/D-quirositol para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos	Lete, I. et al, 2023	Análise da eficácia dos inositóis, a combinação de mio-inositol (MI) e D-quirositol (DCI) no tratamento de pacientes com SOP.	Inositóis demonstram eficácia e segurança no tratamento da SOP. Evidências sugerem que a proporção ideal de MI para DCI deve favorecer MI, na proporção de 40:1.

Google Acadêmico	O efeitos das tiazolidinedionas na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Abdalla, M. A. et al, 2024	Analisar os efeitos da pioglitazona e rosiglitazona em mulheres com SOP.	Pioglitazona reduziu triglicerídeos e insulina em jejum, e a rosiglitazona reduziu LH.
PubMed	Eficácia da espironolactona na acne adulta em pacientes com SOP: uma pesquisa original	Rani, N. et al, 2021	Avaliar os efeitos de uma terapia a longo prazo com espironolactona, com e sem perda de peso induzida pela dieta, nas características clínicas, no perfil lipídico e nos níveis de insulina em mulheres com SOP.	A espironolactona é eficaz nos aspectos androgênicos da SOP e não afeta negativamente o perfil lipídico nem o metabolismo da glicose. Os benefícios no metabolismo foram mais evidentes quando o tratamento foi combinado com perda de peso em mulheres com sobrepeso.
Goggle Acadêmico	Ensaio clínico randomizado: efeito da flutamida em baixas doses na função adipogênica abdominal em mulheres com peso normal e SOP	Dumesic, D. A. et al, 2023	Avaliar se a administração de baixas doses de flutamida em mulheres com peso normal e SOP reduz a gordura abdominal, atenua o acúmulo de lipídios em adipócitos abdominais ou altera o metabolismo glicose-lipídio.	Baixas doses de flutamida reduzem a deposição preferencial de gordura abdominal, atenuam o acúmulo acelerado de lipídios em adipócitos e alteram a homeostase glicose-lipídio.

Fonte: AUTOR, 2024

Pacientes portadoras da SOP devem adotar um estilo de vida saudável, visto que os COCs são a principal opção de tratamento para regular a menstruação e tratar o hiperandrogenismo, recomenda-se formulações com doses menores de estrogênio. Apesar de aumentarem o risco relativo de eventos trombóticos, o risco absoluto é baixo em mulheres saudáveis, sendo que um bom histórico médico pode minimizar esse risco. Alternativas como pílulas de progestina isoladas ou DIU-LNG são recomendadas para quem não pode usar COCs (Oguz et al, 2021).

Um estudo avaliou os efeitos do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) em mulheres com SOP em 24 meses. De acordo o estudo, houve pequenas reduções no colesterol total, no LDL e volume ovariano, além de aumento da glicemia em jejum. Mesmo que o DIU-LNG demonstre segurança e poucos efeitos colaterais, o efeitos foram leves em comparação com mulheres saudáveis e sem impacto clínico relevante (Ji et al, 2023). Embora existam diversos tipos de COCs disponíveis no mercado, não há evidências conclusivas que favoreça uma formulação específica em termos de eficácia, sendo assim, preparções de baixa dosagem são preferidas para minimizar riscos associados (Teede et al, 2018).

Forslund e seus colaboradores (2023), relatam que o etinilestradiol com acetato de ciproterona (EE/CPA) pode ser mais eficaz dos que COCs convencionais na redução do hiperandrogenismo mas não é recomendado para tratar SOP devido o maior risco de tromboembolismo venoso (TEV). A pesquisa indica que doses mais baixas de EE podem ser mais vantajosas, e o CPA combinado com estrogênios naturais podem ser uma alterantiva promissora no futuro. O estudo de Manzoor e seus colaboradores, 2019, destaca que COs melhoram a regularização dos ciclos menstruais e hiperandrogenismo, aliviando sintomas como hirsutismo, acne e alopecia, mas podem agravar parâmetros metabólicos e inflamatórios, aumentando risco de obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, coagulação intravascular disseminada e TEV, sugerindo que deve-se ter cautela no tratamento, sendo recomendadas alternativas terapêuticas e modificações no estilo de vida para um manejo mais eficaz da doença.

Adicionalmente, a análise de pacientes tratadas com COCs demonstrou melhorias significativas nos níveis séricos de hormônios sexuais, incluindo a redução dos níveis de LH e testosterona livre. As principais mudanças metabólicas associadas à SOP incluíram distúrbios nos níveis de colesterol total, ácido úrico,

fenilalanina e glutamato, sugerindo que o tratamento com COC pode regular eficazmente os perfis hormonais e metabólicos em mulheres com essa condição (Zhao et al, 2024).

O estudo de Amiri et al, 2017, demonstra que o uso de COs têm impacto significativo no perfil lipídico, com alterações dependentes do tipo de progestina e da duração do uso, como aumentos no LDL, TG e HDL. Segundo os autores, contraceptivos com acetato de ciprosterona (CPA) aumentaram o HDL após seis meses e os TG após doze meses, enquanto aqueles contendo drospirenona (DRSP) ou desogestrel (DSG) elevaram o HDL em três meses e os TG em seis. Em contrapartida, os COs não alteraram significativamente o índice de massa corporal (IMC), glicemia, pressão arterial ou resistência à insulina, com apenas um leve aumento na insulina de jejum. (Amiri et al, 2017). Esses achados destacam a necessidade de considerar os efeitos lipídicos ao prescrever COs, especialmente para pacientes com riscos metabólicos preexistentes.

O citrato de clomifeno (CC) é um indutor de ovulação amplamente utilizado no tratamento da SOP, mas pode causar efeitos adversos como síndrome de hiperestimulação ovariana, risco de gestações múltiplas e distúrbios gastrointestinais. O letrozol, por outro lado, tem sido explorado como uma alternativa terapêutica e tem apresentado uma taxa de ovulação ligeiramente superior e um tempo mais curto para ovulação em comparação ao clomifeno, sendo ambos seguros e eficazes, embora não haja diferenças estatísticas significativas na taxa de gravidez (Al-Thwaynee; Swadi, 2023). Franik e seus colaboradores, 2018, enfatizam que os efeitos do letrozol melhoram as taxas de gravidez e nascidos vivos em mulheres subférteis com SOP anovulatória. O estudo reforça que o letrozol é uma alternativa eficaz ao CC para indução da ovulação na SOP.

Wasim e seus colaboradores (2024), abordaram que apesar do CC ser amplamente usado para induzir ovulação, ele tem efeitos antiestrogênicos no endométrio e muco cervical, resultando em taxas de concepção limitada. Já o letrozol, não possui ação antiestrogênica, promovendo melhor receptividade endometrial e muco cervical, aumentando assim as taxas de gravidez. Mohammed e seus colaboradores (2022), demonstraram em seu estudo que o uso de citrato de sildenafil como adjuvante ao CC na indução da ovulação resultou em aumento significativo da espessura endometrial e em maiores taxas de gravidez química e

clínica em comparação ao CC isolado, sendo esta uma alternativa terapêutica para indução da ovulação.

Estudos recentes destacam a eficácia do letrozol em comparação ao citrato de clomifeno (CC) na indução da ovulação em mulheres com SOP. Bansal et al. (2020) observaram uma taxa de gravidez significativamente maior com letrozol (42,2% vs. 20,0%), atribuída a diferenças populacionais. Lin et al. (2024) relataram que o letrozol é eficaz na FIV, reduzindo o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), promovendo um equilíbrio hormonal favorável e melhorando a espessura endometrial e as chances de transferências de embriões frescos. Baradwan et al. (2024) mostraram que a combinação de letrozol com gonadotrofinas melhora a espessura endometrial, o número de folículos maduros e a taxa de gravidez clínica, sem aumentar riscos de aborto ou SHO. No entanto, Tsiami et al. (2021) destacam que, apesar de ser eficaz na indução da ovulação, o uso do letrozol permanece "off-label", sem aprovação pela FDA ou EMA, devido a preocupações relacionadas ao potencial efeito teratogênico no feto.

A metformina traz benefícios clínicos devido sua ação como sensibilizadora de insulina e agente anti-hiperglicêmico, reduzindo o risco de várias doenças e melhorando a expectativa de vida (Triggle et al, 2022). Embora menos eficaz que os COCs no controle do hirsutismo, sua combinação com COCs pode ser mais eficaz no tratamento da SOP do que seu uso isolado. No entanto, esta terapia apresenta eventos adversos gastrointestinais, náuseas e diarreia (Fraison et al, 2020). A combinação de metformina com agonistas do receptor GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) ou com TZDs (tiazolidinedionas) é mais eficaz que a monoterapia na redução da hiperandrogenemia em mulheres com sobrepeso e SOP. A associação com TZDs se destaca na recuperação do ciclo menstrual, enquanto a combinação com GLP-1 melhora a glicemia de jejum (Xing et al, 2020). Aspectos desta terapia merecem atenção como efeitos adversos que podem ser minimizados com ajustes gradual da dose, segurança a longo prazo devido à deficiência da vitamina B12 e a adesão a tolerabilidade com a formulação de liberação prolongada (Romualdi et al, 2020).

Os inositóis apresentam diversos benefícios no manejo da SOP. Eles reduzem os níveis de testosterona total e livre, aumentam a SHBG e normalizam o ciclo

menstrual, com eficácia comparável à da metformina, porém com menos efeitos colaterais. Além disso, diminuem significativamente a glicemia de jejum, a AUC de insulina e o IMC, destacando-se o mio-inositol como o mais eficaz. Esses efeitos são atribuídos, principalmente, à melhora na resistência à insulina, promovendo a maturação folicular, a atividade da aromatase e a produção de SHBG (Greff et al., 2023).

Diego et al. (2020) reforça que o inositol, isolado ou combinado com contraceptivos orais, oferece os melhores benefícios metabólicos na SOP, enquanto os contraceptivos isolados podem agravar a resistência à insulina e o perfil lipídico. O estudo também destaca a obesidade como um agravante das alterações metabólicas, sugerindo que a restrição calórica seja integrada ao tratamento para mitigar efeitos de longo prazo. Diante disso, os inositóis podem beneficiar algumas medidas metabólicas e reprodutivas na SOP, com menos efeitos adversos que a metformina. No entanto, as evidências ainda são limitadas e incertas, sendo fundamental considerar as preferências individuais na escolha do tratamento (Fitz et al, 2024).

Lete e colaboradores (2023), enfatizam que o uso de inositóis é amplamente aceito e seguro. Estudos sugerem que a proporção de MI para DCI em suplementos deve favorecer MI, com a proporção de 40:1. Reduzir essa proporção em favor de DCI não se mostrou eficaz e pode comprometer resultados do tratamento. Dinicola et al, 2021, relata que embora os inositóis tenham ganhado prestígio por sua eficácia, segurança e adesão no tratamento da SOP, a proporção de 40:1 entre MI e DCI ainda necessita de validação mais criteriosa por meio de ensaios clínicos e amplos estudos farmacocinéticos.

Uma estudos analisou os efeitos da pioglitazona e da rosiglitazona em mulheres com SOP. Os resultados indicaram que ambas as medicações estão associadas ao aumento de peso e IMC, mas apresentam benefícios metabólicos distintos, como redução de triglicérides e insulina em jejum com a pioglitazona e leve diminuição do hormônio luteinizante com a rosiglitazona. Apesar dos benefícios, o aumento no peso corporal é um fator limitante no uso dessas medicações (Abdalla et al, 2024).

De acordo com Samarasinghe e seus colaboradores (2024), embora a pioglitazona seja útil no tratamento da resistência à insulina, não é tão eficaz quanto a metformina na redução da glicemia em jejum, além disso, relata que a terapia com rosiglitazona não é recomendada devido risco de eventos cardiovasculares e hepatotoxicidade. No estudo de Zhao e seus colaboradores (2024), a terapia combinada com pioglitazona e metformina (PIOMET) demonstrou superioridade à monoterapia com metformina na melhora dos níveis de SHBG, AMH e glicose pós-prandial em mulheres com peso normal e SOP. Ambos os tratamentos regularam os ciclos menstruais, mas PIOMET mostrou benefícios hormonais adicionais em parâmetros como LH, FAI e androstenediona.

Um ensaio clínico prospectivo demonstrou que o uso de espironolactona em mulheres com SOP promoveu benefícios significativos no perfil lipídico e nos níveis de insulina, principalmente em pacientes com sobrepeso. A combinação da espironolactona com perda de peso resultou na redução dos triglicerídeos, aumento do HDL e melhora na resistência à insulina, sem efeitos adversos na secreção ou sensibilidade à insulina. Diante disso, o tratamento prolongado com espironolactona, aliado a modificações no estilo de vida, mostrou-se eficaz para o manejo dos sintomas metabólicos e androgênicos da SOP (Rani et al, 2021).

Os efeitos colaterais mais comuns da espironolactona incluem redução da pressão arterial, aumento dos níveis de potássio no sangue (hipercalemia) e aumento da produção de urina (poliúria), devido ao bloqueio de receptores específicos em pessoas com níveis normais de potássio e pressão. Durante o tratamento, é importante monitorar o sódio, o potássio, a pressão arterial e realizar outros exames necessários (Armanin et al, 2016). Mulheres com SOP, sem condições renais ou cardíacas, que utilizam espironolactona combinado com COs para tratar o hiperandrogenismo clínico apresentam baixa incidência de hipercalemia e efeitos adversos leves, geralmente bem tolerados (Oliveira et al, 2023)

Em outro estudo sobre antiandrogênicos no tratamento da SOP investigou-se o efeito de baixas doses de flutamida administradas em mulheres com a condição. O ensaio clínico revelou que a flutamida reduziu a gordura abdominal andróide, diminuiu os níveis de LDL e aumentou os níveis de glicose circulante em jejum, além de atenuar o acúmulo de lipídeos nos adipócitos abdominais recém-formados. Esses efeitos foram associados aos níveis séricos de testosterona livre, indicando que a

flutamida contribuiu para a redução da gordura abdominal e alterações positivas no metabolismo glicose-lipídio em mulheres com SOP (Dumesic et al, 2023). Embora seja prescrita off-label para mulheres com hirsutismo e acne associado à SOP, estudos apontam maior risco de hepatotoxicidade, dessa forma o uso off-label desta terapia sem garantias adequadas, apresenta riscos éticos e legais aos prescritores devido à sua potencial hepatotoxicidade (Giorgetti et al, 2017).

5.2 Manejo farmacológico da Endometriose

O quadro 2 trás os dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da Endometriose, o qual detalha informações essenciais, como o título do artigo, autores, ano de publicação, objetivos e conclusões de cada estudo.

Quadro 2: Dados referentes aos artigos selecionados sobre o manejo farmacológico da Endometriose

Base de dados	Título	Autor e ano	Objetivo do estudo	Conclusão/Considerações finais
Google Acadêmico	Estudo randomizado sobre a eficácia do acetato de nomegestrol mais contraceptivo oral 17 β -estradiol versus pílula oral dienogeste em mulheres com suspeita de dor pélvica crônica associada à endometriose	Caruso, S. et al, 2022	Avaliar os efeitos de E2/NOMAC e DNG na dor pélvica crônica associada à endometriose e na qualidade de vida e função sexual de mulheres, por meio de um delineamento de estudo randomizado.	Ambos os tratamentos hormonais foram eficazes, mesmo que DNG tenha sido mais eficaz que E2/NOMAC em uma comparação intergrupo limitada.
Google Acadêmico	Efeito dos anticoncepcionais orais contendo estradiol e acetato de nomegestrol ou etnilestradiol e acetato de clormadinona na dismenorreia primária.	Grandi G. et al, 2015	Estudar o efeito de três ciclos dos COCs E2/NOMAC e EE/CMA na dismenorreia primária, avaliando também a tolerabilidade, o impacto no metabolismo e na qualidade de vida relacionada à saúde.	Ambos o COCs reduziram a dismenorreia primária de forma semelhante, com E2/NOMAC também reduzindo os sangramentos de privação e sendo neutro no metabolismo lipídico.
PubMed	Etinilestradiol 20 μ g/drospirenona 3 mg em um regime flexível estendido para tratamento da dor pélvica associada à endometriose: um ensaio clínico randomizado e controlado.	Harada, T. et al, 2017	Investigar a eficácia e a segurança do etinilestradiol 20 μ g/drospirenona 3 mg em um regime estendido flexível (MIB flexível) em comparação com placebo para tratar a dor pélvica associada à endometriose.	O MIB flexível melhorou a dor pélvica associada à endometriose e foi bem tolerado, sugerindo que pode ser uma nova alternativa para o tratamento da endometriose.

PubMed	Controle da dor associada à endometriose com implante contraceptivo liberador de etonogestrel e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg: ensaio clínico randomizado	Carvalho, N. et al, 2018	Avaliar a eficácia de um implante contraceptivo liberador de etonogestrel (ENG) ou do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) 52 mg no controle da dor pélvica.	Ambos os contraceptivos melhoraram significativamente a dor pélvica, a dismenorrea e a qualidade de vida relacionada à saúde na endometriose.
PubMed	A eficácia do Dienogeste na redução da recorrência da doença e da dor após cirurgia de endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise	Muzii, L. et al, 2023	Determinar se a terapia com dienogeste após cirurgia de endometriose reduz o risco de recorrência em comparação com placebo ou tratamentos alternativos (agonista de GnRH, outras progestinas e estro-progestinas).	O tratamento com Dienogeste, em comparação com GnRHa, foi associado a uma menor taxa de ondas de calor e a uma tendência à menor incidência de secreta vaginal.
Google Acadêmico	Eficácia e segurança dos antagonistas orais do hormônio liberador de gonadotrofina na dor moderada a grave associada à endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise de rede	Xin, L. et al, 2023	Analisar de forma abrangente as evidências do uso de antagonistas orais de GnRH no tratamento da dor moderada a grave associada à endometriose.	Os antagonistas orais do GnRH foram eficazes na dor associada à endometriose em 12 semanas, e a maioria dos resultados de eficiência e segurança foram expressos de maneira dependente da dose, mas o linzagolix 75 mg foi uma exceção.

PubMed	Avaliação de duas formulações de triptorelina em pacientes chinesas com endometriose: um ensaio clínico randomizado controlado de fase 3	Li, X. et al, 2022	Investigar a eficácia do pamoato de triptorelina de liberação prolongada (PR) por 3 meses em pacientes chinesas com endometriose, demonstrando a não inferioridade da formulação de 3 meses ao tratamento padrão, acetato de triptorelina PR por 1 mês.	O pamoato de triptorelina PR 3 meses é uma alternativa válida ao acetato de triptorelina PR 1 mês para o tratamento de mulheres chinesas com endometriose, com menos injeções e uma carga de tratamento potencialmente menor.
PubMed	Inibidores de aromatase para infertilidade associada à endometriose; temos evidências suficientes?	Hashim, H. A., 2016	Avaliar criticamente e resumir as evidências disponíveis sobre o uso de IAs para o tratamento da infertilidade associada à endometriose.	Apesar de algumas evidências iniciais sugerirem potenciais benefícios dos inibidores de aromatase (IAs) para tratar a infertilidade associada à endometriose, os resultados ainda são limitados e inconclusivos.
Google Acadêmico	Farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e tolerabilidade de um anel intravaginal liberando anastrozol e levonorgestrel em mulheres saudáveis na pré-menopausa: um ensaio clínico randomizado de fase 1	Mosgau, M. H. S. et al, 2016	Avaliar a adequação do IVR para atingir os níveis de exposição sistêmica definidos pretendidos de ATZ e LNG para o tratamento da endometriose.	No geral, todas as combinações de doses de ATZ/LNG foram bem toleradas durante um período de tratamento de dois ciclos. Efeitos adversos foram comumente relatados, o que é típico em um estudo de Fase 1, mas estudos adicionais em mulheres com endometriose serão necessários para estabelecer o perfil de segurança de longo prazo desta terapia.

PubMed	Administração de Raloxifeno em Mulheres Tratadas com Agonista de Hormônio Liberador de Gonadotrofina de Longo Prazo para Endometriose Grave: Efeitos na Densidade Mineral Óssea	Cho, J. H. et al, 2016.	Avaliar a eficácia do raloxifeno na prevenção da perda óssea associada à administração de longo prazo do agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH-a).	A administração de agonista de GnRH-a mais raloxifeno em mulheres na pré-menopausa com endometriose grave é um tratamento eficaz a longo prazo para prevenir a perda óssea.
Google Acadêmico	Moduladores do receptor de progesterona para endometriose	Fu, J. et al, 2017	Avaliar a eficácia e a segurança dos PRMs principalmente em termos de alívio da dor em comparação com outros tratamentos, placebo ou nenhum tratamento em mulheres em idade reprodutiva com endometriose.	Evidências de qualidade moderada mostram que a mifepristona alivia a dismenorreia, e evidências de baixa qualidade sugerem que esse agente alivia a dispareunia, embora amenorreia e ondas de calor sejam efeitos colaterais comuns.
PubMed	Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides para dor em mulheres com endometriose	Brown, J. et al, 2017	Avaliar os efeitos dos AINEs usados para o tratamento da dor em mulheres com endometriose em comparação com placebo, outros AINEs, outros medicamentos para o tratamento da dor ou nenhum tratamento.	Nenhuma evidência mostra se algum AINE individual é mais eficaz do que outro.

Fonte: AUTOR, 2024

As diretrizes internacionais sugerem o tratamento com COCs e progestagênios como primeira escolha de tratamento para mulheres com endometriose que buscam alívio sintomático sem intenção imediata de engravidar. Caruso e seus colaboradores, (2022), investigaram a eficácia de dois tratamentos hormonais, E2/NOMAC (COC contendo 1,5 mg de 17 β -estradiol e 2,5 mg de acetato de nomegestrol) e DNG (dienogeste) em mulheres com dor pélvica crônica devido à endometriose, durante 12 meses. Ambos os tratamentos demonstraram eficácia na redução da dor, na melhora da QV e da função sexual, mas o DNG foi superior na redução da dor e melhorara da função sexual, além de apresentar maior ocorrência de amenorreia, auxiliando no controle do fluxo menstrual e da endometriose.

Segundo Lima e seus colaboradores, (2021), a terapia com DNG cria um ambiente progestogênico contínuo que reduz estrogênios circulantes, e, conseqüentemente a dor pélvica associada à endometriose. Apesar de seguro e bem tolerado em mulheres férteis, o DNG mostrou-se ineficaz em mulheres inférteis, especialmente em tratamentos antes ou após procedimento de fertilização *in vitro* (FIV-ET). Cerca de 30% das pacientes apresentaram efeitos adversos tratáveis, como distúrbios de sangramento, manchas cutâneas e sintomas depressivos leves. Embora DNG tenha apresentado resultados promissores, estudos adicionais são recomendados para futuras confirmações.

Seguindo a recomendação dos COCs como tratamento de primeira linha para mulheres com dismenorreia primária, investigou-se a tolerabilidade e os efeitos de E2/NOMAC e EE/CMA (etinilestradiol/acetato de clormadinona) no metabolismo e na qualidade de vida das pacientes. EE/CMA demonstrou maior alívio da dismenorreia, associado à regulação negativa da COX-2 e à atividade glicocorticoide do CMA, proporcionando resolução completa da dor em 61,1% das pacientes que migraram para essa formulação e redução significativa da dismenorreia leve e moderada. E2/NOMAC também reduziu a duração e a intensidade da dor, resultando em melhorias na qualidade de vida. Em termos metabólicos, EE/CMA elevou o colesterol HDL e os triglicérides, enquanto E2/NOMAC manteve um perfil lipídico neutro, com níveis estáveis de lipoproteínas. Ambos os tratamentos reduziram a dismenorreia significativamente, com E2/NOMAC apresentando vantagens adicionais na qualidade de vida e redução dos dias de sangramento. A adesão ao tratamento foi maior no grupo EE/CMA (Grandi et al, 2015).

Fuzzetti e colaboradores, (2024) corrobora destacando que essa combinação apresenta perfil de segurança favorável, sem aumento do risco de tromboembolismo venoso. Além disso, E2/NOMAC demonstrou benefícios significativos na dismenorreia e no transtorno disfórico pré-menstrual. Mariani e seus colaboradores, (2021), avaliaram a eficácia da combinação de E2V/NOMAC (valerato de estradiol/acetato de nomegestrol) no controle dos sintomas e da progressão da endometriose. Segundo o estudo, essa terapia foi eficaz para reduzir a dor e o tamanho das lesões ovarianas de endometriose, mas as lesões infiltrativas profundas mantiveram-se inalteradas. Assim, o E2V/NOMAC e E2/NOMAC mostram-se uma opção promissora para o controle dos sintomas e progressão da endometriose pélvica.

Harada et al. (2017) demonstraram que o etinilestradiol 20 µg/drospirenona 3 mg, em regime estendido flexível (MIB flexível), reduziu significativamente a dor pélvica associada à endometriose, melhorando também a dor e o tamanho dos endometriomas, com boa tolerabilidade. Kobayashi et al. (2024) compararam E4/DRSP (estetrol/drospirenona) e EE/DRSP (etinilestradiol/drospirenona), observando que E4/DRSP teve menor impacto na coagulação e fibrinólise, sugerindo maior segurança em mulheres com endometriose. Apesar da eficácia dos COCs no alívio da dor e dismenorreia em casos confirmados por laparoscopia, as evidências ainda são insuficientes para validar sua eficácia completa (Brown et al., 2018).

Carvalho e seus colaboradores, 2018, investigaram a eficácia a longo prazo do implante subdérmico de etonogestrel (ENG) e do dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU-LNG) para alívio da dor associada à endometriose. O estudo demonstrou que ambos os métodos reduziram significativamente a dor e promoveram melhora na qualidade de vida das participantes, sem diferenças significativas entre os grupos de tratamentos. Padrões de sangramentos leves e amenorreias foram observadas e bem toleradas, reforçando que tanto ENG quanto DIU-LNG são alternativas viáveis e de longo prazo para o controle da dor associada à endometriose, com poucos efeitos colaterais.

Kim et al, 2022, enfatiza a eficácia e tolerabilidade do DIU-LNG a longo prazo e declara que apesar de efeitos colaterais como sangramento irregular, esses eventos diminuiriam com o tempo, além disso, sugere a terapia com DIU-LNG como

uma opção viável para prevenção da recorrência da endometriose após a cirurgia, especialmente para pacientes que não planejam gravidez futura.

Da mesma forma, outro estudo demonstrou que o uso pós-operatório do DIU-LNG apresentou uma taxa de recorrência de endometrioma relativamente baixa, comparável à dos COs no pós-operatório. Embora o mecanismo exato pelo qual o DIU-LNG previne a recorrência do endometrioma não seja totalmente compreendido, acredita-se que o dispositivo exerça efeitos locais no endométrio, induzindo pseudodecidualização e atrofia glandular, o que reduziria fluxo menstrual retrógrado. Além disso, levonorgestrel liberado também pode ter efeitos locais e sistêmicos, impactando a ovulação e os ovários. De acordo com os autores o DIU-LNG foi tão eficaz quanto os COs cíclicos na prevenção da recorrência do endometrioma ovariano (Cho et al, 2014).

A eficácia do dienogeste (DNG) foi comparada com placebo e tratamentos alternativos (agonistas de GnRH, outras progestinas e estro-progestinas) no controle da recorrência da endometriose após cirurgia. A análise revelou que o DNG reduziu significativamente a taxa de recorrência de cistos em comparação com o placebo, mas não houve diferença significativa quando comparado com GnRH. Em relação à dor, o DNG mostrou uma redução mais significativa da dor em 6 meses em comparação com o placebo. Contudo, foi associado a uma maior taxa de manchas e ganho de peso em comparação com agonistas GnRH, mas com menor frequência de ondas de calor e uma tendência a menor incidência de secura vaginal. Assim, o DNG é superior ao placebo e tão eficaz quanto o GnRH na redução da recorrência pós-cirúrgica da endometriose e no alívio da dor (Muzii et al, 2023).

Do mesmo modo, Ceccaroni et al, 2021, também compararam a eficácia do DNG e agonistas de GnRH no tratamento pós-operatório de endometriose infiltrativa profunda, observando uma redução significativa da dor em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. O DNG, foi melhor tolerado pelos pacientes, com menos efeitos colaterais relatados. Não houve diferenças significativas nas taxas de recidiva clínica, recidiva de imagem ou taxa de gravidez. Assim, o dienogeste demonstrou ser tão eficaz quanto os agonistas de GnRH na prevenção da recorrência de endometriose infiltrativa profunda e no alívio da dor pélvica, além de ser melhor tolerado (Ma et al, 2024).

Os antagonistas orais não peptídicos do GnRH também são estudados como uma opção terapêutica para o manejo da endometriose, e, demonstram eficácia no tratamento da dor associada à endometriose, exceto linzagolix e ASP1707. O elagolix foi o mais eficaz, especialmente na dor pélvica e dispareunia, porém o elagolix foi associado a cefaleias, exigindo descontinuação em alguns casos. Relugolix e ASP1707 também mostraram eficácia, com efeitos adversos dependentes da dose. Apesar disso, os resultados indicam que mais estudos com maior duração e amostras mais amplas são necessários para confirmar essas descobertas (Xin et al, 2023). Tratamentos com tecnologia de reprodução assistida (TRA) envolvendo protocolos de GnRH apresentam diferenças significativas nos impactos sobre o bem-estar das pacientes. O protocolo com antagonista de GnRH foi associado a menor impacto emocional, menos limitações e melhor qualidade de sono, enquanto o protocolo com agonista resultou em mais efeitos colaterais. Esses achados destacam a importância de considerar o bem-estar psicossocial e físico na escolha do tratamento (Toftager et al., 2018).

Li e seus colaboradores (2022), avaliaram a eficácia de dois agonistas de GnRH, o pamoato de triptorelina PR (3 meses) comparado ao acetato de triptorelina PR (1 mês) em pacientes com endometriose, evidenciando a não inferioridade da formulação trimestral. Ambas as formulações demonstraram eficácia similar na redução da dor pélvica e na diminuição dos níveis de E2, LH e FSH, sem novas preocupações de segurança. A incidência de eventos adversos foi comparável entre os grupos, com ondas de calor e suores noturnos sendo os mais comuns, resultados que corroboram estudos anteriores sobre a boa tolerabilidade da triptorelina, e de acordo com esta análise o pamoato de triptorelina PR 3 meses é uma alternativa válida, com menos injeções e uma carga de tratamento potencialmente menor.

Alshere e seus colaboradores (2020), analisaram a eficácia e segurança do uso prolongado (24 meses) de agonistas do GnRH, especificamente Triptorelina, com a adição de Tibolona, segundo os autores a terapia proporcionou melhoria na qualidade de vida em relação a dor. Em termos de segurança, o uso da terapia por mais de 6 meses não apresentou efeitos adversos significativos em funções hepáticas ou renais, mas observou-se uma leve queda na densidade mineral óssea. Além disso, o estudo recomenda o uso de parâmetros adicionais, como telopeptídeos e fosfatase alcalina óssea, para avaliar o tratamento a longo prazo.

Dado que os efeitos adversos graves foram raros, os resultados sugerem que o uso de GnRHa mais Tibolona é uma opção segura e eficaz, embora novos estudos sejam necessários para apoiar a extensão do uso licenciado de GnRHa em casos onde as opções de tratamento são limitadas.

O letrozol e anastrozol são medicamentos inibidores de aromatase (IAs) que ganharam atenção no tratamento da infertilidade em mulheres com endometriose. Os inibidores de aromatase podem inibir o crescimento celular e a produção de estrogênio em ciclos de reprodução assistida (ART). O letrozol, principalmente, pode melhorar a receptividade uterina para a fertilização *in vitro* (FIV). No entanto, os resultados sobre a eficácia dos IAs em aumentar taxas de gravidez espontânea e na FIV ainda são inconclusivos, com alguns estudos registrando elevada taxa de perda de gravidez. Assim, os autores concluem que mais pesquisas são necessárias para definir o melhor uso dos IAs, considerando o momento e a dosagem ideais para potencializar os resultados clínicos na infertilidade associada à endometriose (Hashim, 2016).

Um estudo avaliou a segurança da combinação de ATZ (anastrozol) e LNG (levonorgestrel) em um anel vaginal para mulheres pré-menopáusicas, visando identificar doses eficazes na inibição da produção de estrogênio e prevenção de efeitos adversos significativos. Combinando ATZ e LNG, o dispositivo busca oferecer uma abordagem inovadora para tratar a endometriose, mantendo os níveis de estrogênio em um intervalo seguro e garantindo efeitos contraceptivos. Os resultados iniciais apontam a viabilidade deste método para uso a longo prazo, com recomendação de mais estudos para otimização da dosagem (Mosgau et al, 2016).

Peitsidis et al (2023) realizou uma revisão sistemática sobre o uso de inibidores de aromatase para o tratamento da endometriose e identificou o letrozol combinado com acetato de noretisterona (NETA) por seis meses como o regime mais investigado e eficaz. No entanto, a administração dos inibidores de letrozol é limitada devido os sintomas e efeitos adversos relacionados à menopausa, incluindo redução da densidade óssea, ondas de calor, sangramento irregular, depressão, ganho de peso, insônia, enxaqueca e diminuição da libido. Em pacientes pré-menopáusicas com baixa densidade óssea, recomenda-se a suplementação com cálcio e vitamina D.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) e moduladores seletivos do receptor de progesterona (SPRMs) são opções terapêuticas para o manejo da endometriose. Um estudo avaliou o efeito do raloxifeno (SERMs) na prevenção da perda óssea em mulheres na pré-menopausa com endometriose grave tratadas com acetato de leuprolide (LAD) um agonista de GnRH-a. Embora tenha havido uma leve redução na DMO da coluna lombar e do trocanter após um ano, essa diminuição não foi estatisticamente significativa. Segundo o estudo, o uso de agonista de GnRH-a com raloxifeno parece eficaz na prevenção da perda óssea significativa em tratamentos de longo prazo para endometriose (Cho et al, 2016).

O Bazedoxifeno (BZA), é também um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) de terceira geração, mostra-se promissor para endometriose ao ser combinado com estrogênios conjugados (EC), pois inibe o efeito estrogênico endógeno e evita a hiperplasia endometrial. BZA/EC tem efeito protetor no sistema esquelético, melhora a densidade óssea, alivia sintomas vasomotores e vaginais, e apresenta perfil seguro para o coração e mama. Em modelos animais, essa combinação reduz as lesões de endometriose e minimiza efeitos adversos comuns dos tratamentos tradicionais (Hill et al, 2018). Estudos recentes demonstraram os efeitos do bazedoxifeno em modelos animais e enfatizam sua eficácia na redução significativa no tamanho das lesões endometriais em comparação com o placebo (Makoui et al, 2024).

Além disso, foi investigado os efeitos da formononetina, um fitoestrógeno que atua como modulador seletivo do receptor de estrogênio, na progressão da endometriose. Testes *in vitro* mostraram que a formononetina, especialmente em concentrações mais altas, reduz a proliferação das células endometriais e diminui a expressão das proteínas p27, pSTAT3 e PR-B, relacionadas à regulação do crescimento celular. No modelo animal de endometriose, camundongos tratados com doses elevadas de formononetina tiveram uma diminuição significativa nas lesões endometrióticas. Esses resultados sugerem que a formononetina pode ser uma opção terapêutica potencial para a endometriose, atuando de forma não hormonal para inibir o crescimento da endometriose (Yunjeong et al, 2023).

Estudo também avaliaram os efeitos dos moduladores do receptor de progesterona (SPRMs) no alívio da dor para mulheres com endometriose. De acordo com um ensaio clínico, a mifepristona reduziu significativamente a dor, dismenorria

e dispareunia, em comparação com o placebo, mas causou efeitos colaterais como amenorreia e ondas de calor. No entanto, não foi possível estabelecer conclusões firmes sobre outros PRMs devido à qualidade e limitação das evidências. Doses mais altas de mifepristona parecem ser mais eficazes. Mais estudos são necessários para confirmar a segurança e eficácia desse tratamento (Fu et al, 2017).

Avaliou-se também a combinação de mifepristona e gestrinona. Pacientes que receberam ambos os medicamentos mostraram redução significativa na dor e nos sinais clínicos da endometriose, além de maiores taxas de gravidez em comparação ao grupo controle. Os níveis de hormônios sexuais também caíram mais acentuadamente com o tratamento combinado. A pesquisa sugere que esta combinação é promissora para o manejo clínico da endometriose. (Xue et al, 2016).

Yan e seus colaboradores (2024), investigaram o uso de mifepristona encapsulada em transportadores lipídicos nanosestruturados para o tratamento da endometriose. A mifepristona encapsulada mostrou liberação sustentada, melhor biodisponibilidade e eficácia superior em comparação com a forma livre, com aumento da captação celular e redução no tamanho dos cistos endometrióticos em modelos animais. Além disso, a terapia não apresentou efeitos tóxicos significativos, sugerindo uma estratégia promissora para melhorar o tratamento da endometriose.

Vilaprisan é também um modulador seletivo do receptor de progesterona em desenvolvimento para miomas uterinos e endometriose. Sua farmacocinética é favorável, com boa absorção e biodisponibilidade. Não exige ajustes de dose com base em idade, peso ou raça, e pode ser usado em pacientes com insuficiência renal ou hepática leve a moderada. No entanto, o uso concomitante com inibidores ou indutores fortes do CYP3A não é recomendado. Vilaprisan foi bem tolerado e mostrou boa relação exposição-resposta para redução do sangramento menstrual intenso (Mosgau et al, 2022).

Uma revisão examinou a eficácia dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) no tratamento da dor associada à endometriose e não encontrou evidências de alta qualidade para justificar o uso de AINEs, como naproxeno, para esse propósito. Com base neste ensaio clínico, os resultados foram inconclusivos para alívio da dor, necessidade de analgesia adicional ou efeitos colaterais. Os autores apontam que mais estudos são necessários para avaliar a eficácia dos AINEs e

comparar sua efetividade com outras terapias (Brown et al, 2017). Outro estudo clínico comparativo avaliou a combinação de didrogesterona e AINEs em pacientes com endometriose leve, concluindo que o tratamento combinado é mais eficaz que a didrogesterona isolada no alívio da dor e na redução de marcadores inflamatórios, como TNF-a e IL-6 (Xue et al, 2023). Embora sejam eficazes no alívio da dor, possuem riscos aumentados de efeitos adversos. E mesmo demonstrando redução significativa da dor quando comparados com placebo, não há evidência suficiente para diferenciar a eficácia entre tipos específicos de AINEs ou comparar adequadamente com inibidores seletivos de COX-2. A maioria das evidências foi classificada como de baixa qualidade (Marjoribanks et al, 2015).

5.3 Intervenção cirúrgica (laparoscopia)

A laparoscopia diagnóstica desempenha papel crucial no manejo da endometriose, especialmente em casos onde sintomas persistem apesar do tratamento ou quando exames de imagem não são conclusivos. Trata-se de um procedimento cirúrgico que permite tanto o diagnóstico quanto o tratamento da doença, com o objetivo de remover lesões endometrióticas, liberar aderências e corrigir alterações anatômicas causadas pela endometriose. Embora não envolva o uso direto de medicamentos, pode ser combinada com terapias farmacológicas para otimizar os resultados e prevenir recorrências, tornando-se uma ferramenta essencial no cuidado multidisciplinar da endometriose (Crump et al, 2024). O quadro 3 demonstra a combinação do tratamento da laparoscopia com algumas terapias farmacológicas.

Quadro 3: Dados referentes aos artigos selecionados sobre a laparoscopia na Endometriose

Base de dados	Título	Autor e ano	Objetivo do estudo	Conclusão/considerações finais
Google acadêmico	Cirurgia laparoscópica para endometriose	Bafort, C. et al, 2020	Avaliar a eficácia e a segurança da cirurgia laparoscópica no tratamento da dor e da infertilidade associada à endometriose	Comparado apenas à laparoscopia diagnóstica, é incerto se a cirurgia reduz a dor geral associada à endometriose mínima à grave. Há evidências de qualidade moderada de que a cirurgia laparoscópica aumenta as taxas de gravidez intrauterina viável confirmada por ultrassom em comparação apenas à laparoscopia diagnósticas
PubMed	Lise nervosa laparoscópica para endometriose profunda melhora a qualidade de vida e os níveis de dor crônica: um estudo piloto	Cohen, S. B. et al, 2024	Avaliar o benefício do tratamento cirúrgico de pacientes com endometriose infiltrando nervos pélvicos em termos de dor, consumo de analgésico e qualidade de vida.	A neurólise e a excisão da endometriose dos nervos pélvicos podem resultar em melhora significativa da qualidade de vida;

Fonte: AUTOR, 2024

Visto que a laparoscopia serve tanto para diagnóstico quanto para tratamento, estudos sobre a eficácia da cirurgia laparoscópica para endometriose sugerem alívio moderado da dor e aumento moderado nas taxas de gravidez intrauterina viável em comparação com apenas laparoscopia diagnóstica, entretanto, as qualidades das evidências variam. Pesquisas adicionais são recomendadas para comparar a cirurgia com intervenções médicas e de estilo de vida e para examinar o tratamento de subtipos específicos de endometriose (Bafort et al, 2020).

Estudos indicam que o dienogeste e o DIU-LNG mostraram-se eficazes no alívio dos sintomas de endometriose e na redução da taxa de recorrência após cirurgia de preservação da fertilidade, com bom perfil de segurança. Para pacientes que desejam engravidar após a cirurgia, o dienogeste apresentou uma taxa de gravidez superior em comparação com outras intervenções (Yu et al, 2023) .

De acordo com o estudo recente conduzido por Cohen e seus colaboradores (2024), a cirurgia para neurectomia e excisão da endometriose nos nervos pélvicos mostrou-se eficaz na redução significativa da dor crônica e no consumo de analgésicos, além de melhorar a qualidade de vida em mais da metade dos casos avaliados. As pacientes beneficiadas por este tratamento relataram uma qualidade de vida elevada após a cirurgia, e duas pacientes recuperaram-se completamente, sem necessidade de analgésicos.

Lavor e seus colaboradores (2024) também relataram que o tratamento cirúrgico da endometriose profunda mostrou benefícios significativos para as pacientes, com melhorias nos domínios da qualidade de vida, incluindo dor, suporte social e relações sexuais, além de redução de ansiedade e depressão. No perfil metabólico, houve uma diminuição dos níveis de colesterol total, LDL, triglicérides e glicemia de jejum após seis meses da cirurgia, indicando um efeito positivo na saúde metabólica das pacientes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos analisados, as abordagens farmacológicas no manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e da Endometriose evidencia a importância de estratégias terapêuticas centradas na individualidade e segurança das pacientes. O avanço das pesquisas farmacológicas tem permitido compreender melhor as complexidades dessas condições, proporcionando intervenções que não apenas aliviem os sintomas, mas também contribuam para melhorar a qualidade de vida e minimizar os riscos associados ao tratamento.

Embora a eficácia terapêutica dependa de fatores como idade, presença de comorbidades e adesão ao tratamento, destaca-se a necessidade de considerar abordagens integradas que conciliem os benefícios clínicos e os potenciais efeitos adversos. A segurança deve ser priorizada, com monitoramento contínuo e ajustes terapêuticos baseados em evidências, garantindo que os tratamentos ofereçam resultados positivos tanto no controle sintomático quanto na preservação da saúde a longo prazo.

O campo da farmacologia voltado para a SOP e a Endometriose continua evoluindo, ampliando as possibilidades de terapias mais seguras e eficazes. Contudo, reforça-se a importância de pesquisas futuras que explorem novas alternativas e aprofundem o entendimento sobre os impactos dos tratamentos na saúde física e emocional das pacientes. Somente com uma abordagem holística e fundamentada será possível promover uma assistência farmacológica de excelência, alinhada às necessidades de cada mulher.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, M. A. *et al.* O efeito das tiazolidinedionas na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Advances in therapy**, v. 41, p. 2168-2195, 2024. DOI: Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-024-02848-3>. Acesso em: 21 nov. 2024.
- ALESI, S. *et al.* Eficácia e segurança dos antiandrogênios no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Medicina Clínica Eclinical**, v. 63, 2023. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37583655/>. Acesso em: 1 nov. 2024.
- ALESI, S. *et al.* Suplementos Nutricionais e Terapias Complementares na Síndrome dos Ovários Policísticos. **Advances in nutrition**, v. 13, n. 4, 2022. DOI: 10.1093/advances/nmab141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970669/>. Acesso em: 19 nov. 2024.
- ALMEIDA, R. V. *et al.* Tratamento cirúrgico da Endometriose Pélvica – revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n3-323. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/49815/pdf>. Acesso em: 1 nov. 2024.
- ALSHERE, S. M. *et al.* Um estudo prospectivo, unicêntrico, de braço único e aberto sobre o uso a longo prazo de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (Triptorelina SR, 11,25 mg) em combinação com terapia de reposição de tibolona no tratamento da dor pélvica cíclica crônica. **Rep. Bio. And. Endocrinology**, v. 18, n.28, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00586-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12958-020-00586-z#citeas>. Acesso em: 11 nov. 2024.
- AL-THUWAYNEE, S.; SWADI, A. A. J. Comparando a eficácia e segurança de protocolos de degraus para citrato de clomifeno e letrozol na indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP): um ensaio clínico controlado randomizado. **Journal of medicine and life**, v. 16, n. 5, p. 725-730, 2023. DOI: 10.25122/jml-2023-0069. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10375350/#ref22>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- ALVES, M. L. S. *et al.* Síndrome do ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e25111932469, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i9.32469>. Disponível em: Polycystic ovary syndrome (PCOS), pathophysiology and treatment, a review | Research, Society and Development (rsdjournal.org). Acesso em: 28 set. 2024.
- AMIRI, M. *et al.* Efeitos dos anticoncepcionais orais no perfil metabólico de mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma meta-análise comparando produtos contendo acetato de ciproterona com progestágenos de terceira geração. **Metabolismo**, v. 73, p. 22-35, 2017. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.05.001.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732568/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

ANDRADE, V. H. L. *et al.* Aspectos atuais da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura. **Revista de Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 9, p. 867-871, Dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.09.867>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/5hf9hLhLbGHHVFDqQ78DDPj/?lang=en#>. Acesso em: 15 set. 2024

ARMANINI, D. *et al.* Controvérsias na patógenese, diagnóstico e tratamento da SOP: foco na resistência à insulina, inflamação e hiperandrogenismo. **Rev. Int. Ciências Moleculares**, v.23, n.8, 2022. DOI: 10.3390/ijms23084110. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456928/>. Acesso em: 23 out. 2024

ARMANINI, D. *et al.* Espironolactona no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n. 13, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1215430>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2016.1215430#d1e184>. Acesso em: 21 nov. 2024.

BAFORT, C. *et al.* Cirurgia laparoscópica para endometriose. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 10, n. 10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub3/full>. Acesso em: 15 nov. 2023.

BANSAL, S.*et al.* Letrozol versus citrato de clomifeno para indução da ovulação em mulheres anovulatórias com síndrome dos ovários policísticos: um ensaio clínico randomizado. **Obstetrics and Gynaecology**, v. 152, n. 3, p. 345-350, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13375>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13375>. Acesso em 22 nov. 2024.

BARADWAN, S. *et al.* Efeitos do letrozol sozinho ou em combinação com gonadotrofinas na indução da ovulação e gravidez clínica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Hormones**, v. 23, p. 497-508, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00531-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-024-00531-4#citeas>. Acesso em: 22 nov. 2024.

BASTOS, L. F. *et al.* Endometriose: fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapêutica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n.4, p. 16753-16764, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-211. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61958>. Acesso em: 7 nov. 2024.

BEDNARSKA, S.; SIEJKA, A. Patogênese e tratamento da síndrome dos ovários policísticos: o que há de novo? **Adv Clin Exp Med.**, v. 26, n. 2, p. 359-367, 2017.

DOI: 10.17219/acem/59380. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791858/>. Acesso em: 28 set. 2024.

BHULLAR, S. K. *et al.* Contraceptivos hormonais orais e riscos cardiovasculares em mulheres. **Can. J. Physiol. Pharmac.**, v. 102, n. 10, p. 572-584, 2024. DOI: 10.1139/cjpp-2024-0041. Acesso em: 6 nov. 2024.

BODEPUDI, R. *et al.* Myoiositol versus metformina no tratamento da síndrome do ovário policístico: uma revisão sistemática. **Cureu**, v. 15, n. 7, 2023. DOI: 10.7759/cureus.41748. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37575860/>. Acesso em: 1 out. 2024.

BONAVINA, J.; TAYLOR, H. S., *et al.* Infertilidade associada à endometriose: da fisiopatologia ao tratamento personalizado. **Front. Endocrinol.**, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1020827/full>. Acesso em: 7 nov. 2024.

BRASIL, D. L. *et al.* Níveis de estresse psicológico em mulheres com endometriose: revisão sistemática e meta análise de estudos observacionais. **Minerva médica**, v. 111, n. 1, p. 90-102, 2019. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06350-x>. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/31755674>. Acesso em: 13 nov. 2024.

BRICHANT, G. *et al.* Novas terapêuticas na endometriose: uma revisão de tratamentos hormonais, não hormonais e de RNA não codificador. **International Journal of molecular sciences**, v. 22, n. 19, 2021. DOI: 10.3390/ijms221910498. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638843/>. Acesso em: 16 set.2024.

BROWN, J. Clomifeno e outros antiestrógenos para indução da ovulação na síndrome dos ovários policísticos. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 12, n. 12, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD002249.pub5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976369/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

BROWN, J. *et al.* Contraceptivos orais para dor associada à endometriose. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, 208. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786828/>. Acesso em: 7 nov. 2024.

BROWN, J. *et al.* Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides para dor em mulheres com endometriose. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 1, n.1, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD004753.pub4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114727/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

CARDOSO, J. V. *et al.* Perfil epidemiológico de mulheres com endometriose: um estudo descritivo retrospectivo. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 20, n. 4, p. 1069-1079, Out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000400008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/VvLYZ9XdYDsLjYvYgh9GmgG/?lang=en>. Acesso em: 15 set. 2024.

CARUSO, S. *et al.* Estudo randomizado sobre a eficácia do acetato de nomegestrol mais contraceptivo oral 17b-estradiol versus pílula oral dienogest em mulheres com suspeita de dor pélvica crônica associada à endometriose. **Saúde da Mulher BMC**, v. 22, n. 146, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01737-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-022-01737-7#citeas>. Acesso em: 7 nov. 2024.

CARVALHO, N. *et al.* Controle da dor associada à endometriose com implante contraceptivo liberador de etonogestrel e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg: ensaio clínico randomizado. **Fertil Steril**. v. 110, n. 6, p. 1129-1136, 2018. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396557/>. Acesso em: 8 nov. 2024.

CASPER, M. R. F. As pílulas anticoncepcionais contendo apenas progestógenos podem ser um melhor tratamento de primeira linha para a endometriose do que as pílulas anticoncepcionais combinadas de estrogênio-progestógeno. **Fertilidad e esterilidad**, v. 107, p. 533-536, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217300377>. Acesso em: 7 nov. 2024.

CECCARONI, M. *et al.* Dienogest vs agonistas de GnRH como terapia pós-operatória após erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda com cirurgia intestinal e parametrial: um ensaio randomizado. **Ginecol. Endocrinol.**, v. 37, n. 10, 2021. DOI: 10.1080/09513590.2021.1929151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036845/>. Acesso em: 9 nov. 2024.

CHEN, L. H. Um impacto ao longo da vida na endometriose: fisiopatologia e tratamento farmacológico. **Int. J. mol. Sciences**, v. 24, n. 8, 2023. DOI: 10.3390/ijms24087503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108664/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

CHERA-AREE, P. *et al.* Citrato de Clomifeno mais letrozol versus citrato de clomifeno sozinho para indução da ovulação em mulheres inférteis com disfunção ovulatória: um ensaio clínico randomizado. **Saúde da Mulher BMC**, v. 23, n. 602, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02773-7>. Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-023-02773-7#citeas>. Acesso em: 19 de nov. 2024

CHO, J. H. *et al.* Administração de Raloxifeno em Mulheres Tratadas com Agonista de Hormônio Liberador de Gonadotrofina de Longo Prazo para Endometriose Grave: Efeitos na Densidade Mineral Óssea. **J. Menopausa Med.**, v. 22, n. 3, p. 174-179, 2016. DOI: 10.6118/jmm.2016.22.3.174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119898/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

CHO, S. *et al.* Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel pós-operatório versus anticoncepcionais orais após tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina para prevenção da recorrência do endometrioma. **Acta Obst. Ginecol. Scand.**, v. 93, n.1, 2014. DOI: 10.1111/aogs.12294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605384/>. Acesso em: 8 nov. 2024.

CIGNARELLA, A. *et al.* Abordagens farmacológicas para controlar o risco cardiometabólico em mulheres com SOP. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 24, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249554>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9554>. Acesso em: 30 out. 2024.

CIMINO, I. *et al.* Novo papel para o hormônio anti-Mulleriano na regulação da excitabilidade dos neurônios GnRH e da secreção hormonal. **Nature communication**, v. 7, 2016. ISSN 2041-1723. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms10055>. Acesso em: 23 nov. 2024.

CLEMENTE, N. *et al.* Hormônio Anti-Mülleriano na Reprodução Feminina. **Endocrine Reviews**, v. 42, n. 6, p. 753–782, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab012>. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/42/6/753/6225850#312701537>. Acesso em: 23 nov. 2024.

COLLÉE, J. *et al.* Síndrome do ovário policístico e infertilidade: visão geral e insights sobre os tratamentos putativos. **Endocrinologia ginecológica**, v. 17, n. 10, p. 889-874, 2021. DOI: 10.1080/09513590.2021.1958310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338572/>. Acesso em: 23 out. 2024.

CORTE, L. D. *et al.* O fardo da endometriose na longevidade das mulheres: uma visão geral narrativa sobre qualidade de vida e bem-estar psicossocial. **International Journal Environ Res Public Health**, v. 17, n. 13, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17134683. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610665/>. Acesso em: 15 set. 2024.

COWAN, S. *et al.* Gestão do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos - além da dieta e da atividade física. **BMC endocrine disorders**, v. 23, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s12902-022-01208-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36647089/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

CRAMP, J. *et al.* Endometriose: uma revisão de evidências e diretrizes recentes. **Australian journal of general practice**, v. 53, n. 1, 2024. DOI: 10.31128/AJGP/04-23-6805. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38316472/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

DELAMUTA, L. C. *et al.* Níveis de hormônio antimülleriano e resultados de fertilização *in vitro* em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de escopo. **Reprodução assistida JBRA**, v. 28, n. 2, 2024. DOI: 10.5935/1518-0557.20230059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38446747/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

DEWANI, D. *et al.* A luta invisível: os aspectos psicossociais da síndrome do ovário policístico. **Cureu**, v. 15, n. 12, 2023. DOI: 10.7759/cureus.51321. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38288169/>. Acesso em: 24 out. 2024

DINICOLA, S. *et al.* Inositóis: do conhecimento estabelecido às novas abordagens. **International Journal of molecular sciences**, v. 22, n. 19, 2021.

DOI: 10.3390/ijms221910575. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638926/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

DUMESIC, D. A. *et al.* Ensaio clínico randomizado: efeito da flutamida em baixas doses na função adipogênica abdominal em mulheres com peso normal e síndrome dos ovários policísticos. **Fertilidade e esterilidade**, v. 119, p. 116-126, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.324>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028222017459> . Acesso em: 3 nov. 2024.

FITZ, V. *et al.* Inositol para Síndrome do Ovário Policístico: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise para Informar a Atualização de 2023 das Diretrizes Internacionais de SOP Baseadas em Evidências. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 109, n. 6, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad762>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/109/6/1630/7504796?login=false>. Acesso em: 21 nov. 2024.

FORSLUND, M. *et al.* Diferentes tipos de pílulas anticoncepcionais orais na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise. **European Journal of Endocrinology**, v. 189, n.1, p. 1-16, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad082>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article/189/1/S1/7223903?login=false>. Acesso em: 1 nov. 2024

FRAISON, E. *et al.* Metformina versus pílula anticoncepcional oral combinada para hirsutismo, acne e padrão menstrual na síndrome dos ovários policísticos. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 13, n. 8, 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32794179/>. Acesso em: 1 nov. 2024

FRANÇA, P. R. C. *et al.* Endometriose: uma doença com poucas opções de tratamento direto. **Molecules**, v. 27, n. 13, 2022. DOI: 10.3390/moléculas27134034. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807280/> . Acesso em: 6 nov. 2024.

FRANIK, S. *et al.* Inibidores de aromatase (letrozol) para mulheres subférteis com síndrome dos ovários policísticos. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 5, n. 5, 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29797697/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

FRANKS, S.; HARDY, K. Ação androgênica no ovário. **Front. Endocrinology**, v. 9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00452>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00452/full>. Acesso em: 23 nov. 2024.

FRUZZETTI, F. *et al.* Uma revisão da farmacologia, resultados clínicos e eficácia no mundo real, segurança e efeitos não contraceptivos do NOMAC/E2. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 21, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100283>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590161324000036?via%3Dihub#bib40>. Acesso em: 7 nov. 2024.

FU, J. *et al.* Moduladores do receptor de progesterona para endometriose. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742263/>. Acesso em: 13 nov. 2024

GIBSON, D. A. *et al.* Andrógenos, estrógenos e endométrio: um equilíbrio delicado entre a perfeição e a patologia. **Journal of endocrinology**, v. 246, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0106>. Disponível em: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/246/3/JOE-20-0106.xml>. Acesso em: 25 nov. 2024.

GIORGETTI, R. *et al.* Hepatotxicidade induzida por flutamida: questões éticas e científicas. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences**, v. 21, n. 1, p. 69-77, 2017. PMID: 28379593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379593/>. Acesso em: 21 nov. 2024.

GRANDI, G. *et al.* Efeito dos anticoncepcionais orais contendo estradiol e acetato de nomegestrol ou etnilestradiol e acetato de clormadinona na dismenorreia primária. **Gynecological endocrinology**, v. 31, n. 10, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1063118>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1063118?needAccess=true>. Acesso em: 7 nov. 2024.

GREFF, D. *et al.* Inositol é um tratamento eficaz e seguro na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Reproductive biology and endocrinology**, v. 21, n.1, 2023. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36703143/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

GUTKE, A. *et al.* Estilo de vida e dor crônica na pelve: estado da arte e direções futuras. **J. Clin. Medical**, v. 10, n. 22, 2021. DOI: 10.3390/jcm10225397. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830680/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

HABIB, N. *et al.* Impacto do estilo de vida e da dieta na endometriose: um novo olhar para um canto movimentado. **Prz. Menopausa**, v. 21, n.2, p. 124-132, 2022. DOI: 10.5114/pm.2022.116437. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199735/>. Acesso em: nov. 2024.

HAO, S. L. *et al.* Comparação de diferentes medicamentos para redução dos níveis de testosterona em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise. **Medicina**, v. 102, n. 41, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000035152. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37832133/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

HARADA, T. *et al.* Complicações obstétricas em mulheres com endometriose: um estudo de coorte no Japão. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168476>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168476#sec014>. Acesso em: 12 nov. 2024

HARADA, T. *et al.* Etinilestradiol 20 µg/drospirenona 3 mg em um regime flexível estendido para tratamento da dor pélvica associada à endometriose: um ensaio clínico randomizado e controlado. **Fertility and sterility**, v. 108, n. 5, 2017.

DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911925/>. Acesso em: 7 nov. 2024.

HASHIM, H. A. Inibidores de aromatase para infertilidade associada à endometriose; temos evidências suficientes?. **Int. J. Fertil. Steril.**, v. 10, n. 3, 2016.

DOI: 10.22074/ijfs.2016.5040. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695608/>. Acesso em: 11 nov. 2024.

HILL, A. M. *et al.* Bazedoxifeno/estrogênios conjugados em combinação com leuprolida para o tratamento da endometriose. **Clin. Case Rep.**, v. 6, n.6, 2018.

DOI: 10.1002/ccr3.1501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881549/>.

Acesso em: 12 nov. 2024.

HOLESH, J. E. *et al.* Fisiologia, ovulação. **StatPearls**, 2023. PMID: 28723025.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

HUANG, S. J. *et al.* Uma nova abordagem terapêutica para endometriose usando meio condicionado derivado de células-tronco derivadas de tecido adiposo – Uma nova esperança para pacientes endometrióticas na melhoria da fertilidade. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1158527. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37293500/>. Acesso em: 5 nov. 2024.

IMPERIALE, L. *et al.* Três tipos de Endometriose: patogênese, diagnóstico e tratamento. Estado da arte. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n.3, 2023.

DOI: 10.3390/jcm12030994. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769642/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

INFANTE, M. *et al.* Terapia prolongada com metformina e deficiência de vitamina B12: uma associação a ter em mente. **Mundo J. Diabetes**, v. 12, n.7, p. 916-931, 2021. DOI: 10.4239/wjd.v12.i7.916. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326945/>. Acesso em: 1 out. 2024.

JERMAN, L. F.; HEY-CUNNINGHAM, A. J. O papel do sistema linfático na endometriose: uma revisão abrangente da literatura. **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124313>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/biolreprod/article-abstract/92/3/64,%201-10/2434026>.

Acesso em: 25 nov. 2024.

JL, L. *et al.* Efeitos do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel nas variáveis metabólicas na SOP. **Gynecological endocrinology**, v. 39, n. 1, 2023. DOI:

10.1080/09513590.2023.2208667. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182541/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

JIANG, L. *et al.* Inflamação e endometriose. **Frontiers in Bioscience**, v. 21, p. 941-948, 2016. DOI: 10.2741/4431. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100482/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

KALAITZOPOULOS, D. R. *et al.* Tratamento da endometriose: uma revisão com comparação de 8 diretrizes. **Saúde Mulher BMC**, v. 21, n. 397, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-021-01545-5>. Acesso em: 5 nov. 2024.

KIM, H. Y. *et al.* Eficácia e segurança a longo prazo do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamento de manutenção para endometriose. **Medicine**, v. 101, n. 10, 2022. DOI: 10.1097/MD.00000000000029023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451403/>. Acesso em: 8 nov. 2024.

KIM, J. H.; HAN, E. Endometriose e dor pélvica. **Sem. Reprod. Med.**, v. 36, n.2, 2028. DOI: 10.1055/s-0038-1676103. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1676103>. Acesso em: 12 nov. 2024.

KOBAYASHI, T. *et al.* Impacto do Estetrol combinado com Drospirenona na coagulação sanguínea e fibrinólise em pacientes com endometriose: um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado por ativo e de grupos paralelos. **Clin. Appl. Thromb. Hemost.** 2024. DOI: 10.1177/10760296241286514. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39327996/>. Acesso em: 7 nov. 2024.

KONINCKX, P. *et al.* Diagnóstico e tratamento da endometriose com base na patogênese. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.745548. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34899597/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

KOVALAK, E. E. *et al.* Avaliação de novos biomarcadores na endometriose em estágio III e IV. **Ginecol. Endocrinologia**, v. 39, n.1, 2023. DOI: 10.1080/09513590.2023.2217290. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236244/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

LAMCEVA, J. *et al.* As principais teorias sobre a patogênese da endometriose. **Int. J. Mol. Sciences**, v. 24, n. 5, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4254>. Acesso em: 26 nov. 2024.

LANZARINI, G. M. *et al.* Impacto da síndrome dos ovários policísticos na saúde metabólica: uma revisão abrangente. **Revista CPAQV**, v. 16, n. 2, 2024. ISSN: 2178-7514. Disponível em: <https://revista.cpaqv.org/index.php/CPAQV/article/view/2048/1493>. Acesso em: 23 nov. 2024.

LAVOR, C. B. H. *et al.* O impacto do tratamento cirúrgico da endometriose profunda: perfil metabólico, qualidade de vida e aspectos psicológicos. **Rev. Bras. Ginecol. Obst.**, v. 46, 2024. DOI: 10.61622/rbgo/2024rbgo42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38994463/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

LAVOR, C. B. H. *et al.* Síndrome dos ovários policísticos e síndrome metabólica; achados clínicos e laboratoriais e doença hepática gordurosa não alcoólica

avaliada por elastografia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, n. 3, p. 287-294, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741032> . Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/tdxFpGLMLxR8VGjvD3RM3m/?lang=en>. Acesso em: 28 set. 2024.

LETE, I. *et al.* Atualização sobre a combinação de mio-inositol/D-qui-ro-inositol para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos. **Gynecological endocrinology**, v. 40, n.1, 2023. DOI: 10.1080/09513590.2023.2301554. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38239032/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

LI, X. *et al.* Avaliação de duas formulações de triptorelina em pacientes chinesas com endometriose: um ensaio clínico randomizado controlado de fase 3. **Advances in therapy**, v. 39, 2022. DOI: 10.1007/s12325-022-02264-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947347/>. Acesso em: 10 nov. 2024.

LIGOCKA, N. *et al.* Qualidade de vida de mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Medicina**, v. 60, n. 2, p. 294, 2024. DOI: 10.3390/medicina60020294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38399581/>. Acesso em: 23 out. 2024.

LIM, S. S. *et al.* Mudanças no estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Cochrane Database of systematic reviews*, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007506.pub4/full>. Acesso em: 19 nov. 2024.

LIMA, T. T. *et al.* Tratamento com dienogeste (DNG) para endometriose: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26703-26728, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n6-246. Acesso em: 7 nov. 2024.

LIN, J. *et al.* A eficácia do co-tratamento com letrozol em um protocolo antagonista para mulheres com síndrome dos ovários policísticos submetidas à fertilização *in vitro*: um estudo retrospectivo. **Drug design, development and therapy**, v. 18, p. 2823-2835, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S458608>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S458608#d1e236>. Acesso em: 22 nov. 2024.

LOUWERS, Y.; LAVEN, J. S. Características da síndrome dos ovários policísticos ao longo da vida. **Ther Adv. Reprod. Saúde**, v. 14, 2020. DOI: 10.1177/2633494120911038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518918/>. Acesso em: 23 out. 2024.

MADDERN, J. *et al.* Dor na endometriose. **Front. Cell. Neurosci.**, v. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2020.590823/full>. Acesso em: 6 nov. 2024.

MAEKUUA, R. *et al.* Abordagens combinadas de perfil histológico e de metiloma de DNA podem fornecer insights sobre a fisiopatologia dos endometriomas ovarianos. *Med. e Biol. Reprodutiva*, v. 22, n. 1, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1002/rmb2.12548>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmb2.12548>. Acesso em: 25 nov. 2024.

MAKOU, R. H. *et al.* Efeitos do bazedoxifeno na endometriose em modelos animais experimentais: uma revisão sistemática e meta-análise. **Turk. J. Obstet. Gynecol.**, v. 21, n. 2, p. 118-122. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2024.82610. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38853494/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

MANZOOR, S. *et al.* Uso de anticoncepcionais orais aumenta o risco de distúrbios inflamatórios e de coagulação em mulheres com Síndrome dos ovários policísticos: um estudo observacional. **Scientific report**, v. 9, n. 1, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-46644-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308416/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

MARIANI, L. L. *et al.* Acetato de estradiol/nomegestrol como terapia de primeira linha e de resgate para o tratamento de endometriose ovariana e infiltrativa profunda. **Gynecological endocrinology**, v. 37, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1903420>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2021.1903420>. Acesso em: 7 nov. 2024.

MARJORIBANKS, J. *et al.* Antiinflamatório não esteróides para dismenorreia. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 7, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224322/>. Acesso em: 14 nov. 2024

MARQUARDT, R. M. *et al.* Sinalização de progesterona e estrogênio no endométrio: o que dá errado na endometriose?. **Int. J. Mol. Sciences**, v. 20, n. 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3822>. Acesso em: 26 nov. 2024.

MARSHALL, L. L. Uma revisão do tratamento da síndrome do ovário policístico. **US Pharmacist**, v. 49, n.9, p. 17-22, 2024. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-polycystic-ovary-syndrome-treatment>. Acesso em: 3 out. 2024.

MEIJA, R. B. *et al.* Um ensaio clínico randomizado de combinação de letrozol e citrato de clomifeno ou letrozol sozinho para indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Fertility and Sterility**, v. 111, n. 3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.030>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028218322258#bib3>. Acesso em: 19 nov. 2024

MERVIEL, P. *et al.* Impacto do tratamento com mio-inositol em mulheres com síndrome dos ovários policísticos em tecnologias de reprodução assistida. **Reproductive health**, v. 18, n. 1, 2021. DOI: 10.1186/s12978-021-01073-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468143/>. Acesso em: 1 nov. 2024

MIKHAEL, S. *et al.* Distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano que afetam a fertilidade feminina. **Biomedicina**, v. 7, n. 1, 2018.

DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010005>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/7/1/5>. Acesso em: 23 nov. 2024.

MIKUS, M. *et al.* Eficácia clínica, farmacocinética e segurança das opções médicas disponíveis no tratamento da dor pélvica relacionada à endometriose: uma revisão de escopo. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, 2023. DOI: 10.3390/ph16091315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37765123/>. Acesso em: 7 nov. 2024.

MOGHADAM, Z. B. *et al.* Síndrome do ovário policístico e eu impacto na qualidade de vida das mulheres iranianas: um estudo de base populacional. **Saúde Feminina BMC**, v. 18, n.1, p. 8, 2018. DOI: 10.1186/s12905-018-0658-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305063/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MOHAMMED, W. E. *et al.* Citrato de sildenafil como adjuvante ao citrato de clomifeno para indução da ovulação na síndrome dos ovários policísticos: ensaio clínico e randomizado cruzado. **Review menopause**, v. 21, n. 1, p. 20-26, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2022.113524> . Disponível em: <https://www.termedia.pl/Sildenafil-citrate-as-an-adjuvant-to-clomiphene-citrate-for-ovulation-induction-in-polycystic-ovary-syndrome-crossover-randomized-controlled-trial,4,46405,0,1.html>. Acesso em: 2 nov. 2024.

MORADI, M. *et al.* Impacto da endometriose na vida das mulheres: um estudo qualitativo. **BMC Women's Health**, v. 14, n. 123, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6874-14-123%23citeas>. Acesso em: 12 nov. 2024.

MOSGAU, M. H. S. *et al.* Farmacocinética clínica e farmacodinâmica do modulador seletivo do receptor de progesterona Vilaprisan: uma visão geral abrangente. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 61, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01073-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-021-01073-3#citeas>. Acesso 14 nov. 2024.

MOSGAU, M. H. S. *et al.* Farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e tolerabilidade de um anel intravaginal liberando anastrozol e levonorgestrel em mulheres saudáveis na pré-menopausa: um ensaio clínico randomizado de fase 1. **Human Reproduction**, v. 31, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew145>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/8/1713/2914300?login=false>. Acesso em: 11 nov. 2024.

MUZII, L. *et al.* A eficácia do Dienogest na redução da recorrência da doença e da dor após cirurgia de endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise. **Rep. Sciences**, v. 30, n. 11, 2023. DOI: 10.1007/s43032-023-01266-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37217824/>. Acesso em: 9 nov. 2024.

NISENBLAT, V. *et al.* Modalidades de imagem para o diagnóstico não invasivo da endometriose. **Cchrane Database Syst. Rev.**, v. 2, n. 2, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD009591.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919512/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

OGUZ, S. H.; YILDIZ, B. O. Uma atualização sobre a contracepção na síndrome do ovário policístico. **Endocrinology and metabolism**, v. 36, n.2, p. 296-311, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.958>. Disponível em: <https://synapse.koreamed.org/articles/1516079058>. Acesso em: 1 nov. 2024.

OLIVEIRA, T. A. *et al.* Níveis de potássio em mulheres com síndrome dos ovários policísticos em uso de espironolactona por longo prazo. *Clinical endocrinology*, v. 100, n. 3, p. 278-283, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.15008>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.15008>. Acesso em: 21 nov. 2023.

PARKER, J. *et al.* Síndrome do ovário policístico: uma adaptação evolutiva ao estilo de vida e ao ambiente. **Int. J. Environ. Res. Saúde Pública**, v.19, n.3, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19031336. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162359/>. Acesso em: 22 out. 2022.

PASALIC, E. *et al.* Endometriose: Classificação, fisiopatologia e opções de tratamento. **Pathology – research and practice**, v. 251, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154847>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37844487/>. Acesso em: 5 nov. 2024.

PASCOAL, E. *et al.* Pontos fortes e limitação das ferramentas de diagnóstico para endometriose e relevância na pesquisa de precisão de testes diagnósticos. **Ult. in Obstetrics and gynecology**, v. 60, n.3, p. 309-327, 2022. DOI: 10.1002/uog.24892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229963/>. Acesso em: 4 nov. 2023

PEITSIDIS, P. *et al.* Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas sobre o uso de inibidores de aromatase para o tratamento da endometriose: as evidências até o momento. **Drug design, development and therapy**, v. 17, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S315726>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S315726#abstract>. Acesso em: 11 nov. 2024.

PIRTEA, P. *et al.* Causas endometriais de perdas recorrentes de gravidez: endometriose, adenomiose e endometrite crônica. **Fertility and sterility**, v. 115, n. 3, p. 546-560, 2021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581856/>. Acesso em: 13 nov. 2024

RABABA'H, A. M. *et al.* Uma atualização da síndrome dos ovários policísticos: causas e opções terapêuticas. **Heliyon**, v. 8, n. 10, Out. 2022. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36267367/>. Acesso em: 16 set. 2024.

RAJASHEKAR, S. *et al.* Espironolactona versus pílulas anticoncepcionais orais no tratamento da síndrome do ovário policístico: uma revisão sistemática. **Cureus**, v. 14, n. 5, 2022. DOI: 10.7759/cureus.25340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35774693/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

RANI, N. *et al.* Eficácia da espironolactona na acne adulta em pacientes com síndrome do ovário policístico: uma pesquisa original. **Journal of pharmacy and**

biollied sciences, v. 13, n. 2, p. 1659-1663, 2021. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_391_21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35018050/>. Acesso em: 2 nov. 2024.

RASQUIN, L. I. *et al.* Doença do ovário policístico. **National Library of Medicine**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083730/>. Acesso em: 28 set. 2024.

REISER, E. *et al.* Opções de tratamento não hormonal para regulação do ciclo menstrual em adolescentes com SOP. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 1, p. 67, 2022. DOI: 10.3390/jcm12010067. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36614868/>. Acesso em: 1 nov. 2024.

ROHM, T. V. *et al.* Inflamação na obesidade, diabetes e distúrbios relacionados. **Imunidade**, v. 1, n.31, p. 31-55, 2022. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021057/>. Acesso em: 24 out. 2024.

ROMUALDI, D. *et al.* O que há de novo no cenário dos agentes sensibilizadores de insulina para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos. **Therapeutic Advances in Reproductive Health**, v. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/2633494120908709>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2633494120908709#bibr17-2633494120908709>. Acesso em: 20 nov. 2024.

SAMARASINGHE, S. NS. *et al.* Impacto da sensibilização à insulina nos resultados metabólicos e de fertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sobrepeso ou obesidade – Uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão. **Obesity Reviews**, v. 25, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13744>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13744>. Acesso em: 21 nov. 2024

SAUNDERS, P. T. K. *et al.* Endometriose: Etiologia, patobiologia e perspectivas terapêuticas. **Célula**, v. 184, n. 11, p. 2807-2824. 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048704/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

SILVA, A. C. R. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. **Revista feminina**, v. 47, n. 9, p. 518-523, 2019. ISSN: 0100-7254. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Vol.Z47ZnZ9Z-Z2019.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2024.

SKEGRO, B. *et al.* Endometriose, dor e saúde mental. **Psiquiatria danubina**, v. 33, n. 4, p. 632-636, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718292/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

STENER-VICTORIN, E. *et al.* Modelos animais para compreender a etiologia e a fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/edrv/article/41/4/bnaa010/5822822?login=false>. Acesso em: 23 nov. 2024.

TAFTAGER, M. *et al.* Qualidade de vida e bem-estar psicossocial e físico entre 1.023 mulheres durante seu primeiro tratamento de tecnologia de reprodução assistida: desfecho secundário de um ensaio clínico randomizado comparando protocolos de antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e agonistas do GnRH. **Fertility and sterility**, v. 109, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217319532#sec3>. Acesso em: 10 nov. 2024.

TAKEUCHI, M. *et al.* Endometriose, uma doença comum, mas enigmática, com muitas: conceito atual de fisiopatologia e estratégia diagnóstica. *Japanese Journal of Radiology*, v. 42, p. 801-819, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-024-01569-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11604-024-01569-5#citeas>. Acesso em: 24 nov. 2024.

TANDOGAN, O. *et al.* Efeitos da síndrome dos ovários policísticos na qualidade de vida de mulheres jovens. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 70, n. 4, p. 1-5, 2024. DOI: 10.1590/1806-9282.20231368. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38716947/>. Acesso em: 23 out. 2024

TEEDE, H. J. *et al.* Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para avaliação e tratamento da síndrome dos ovários policísticos. **Human reproduction**, v. 33, n. 9, p. 1602-1618, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/9/1602/5056069>. Acesso em: 19 nov. 2024.

TRIGGLE, R. C. *et al.* Metformina: É um medicamento para todas as causas e doenças? **Metabolism clinical and experimental**, v. 133, 2022. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155223. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35640743/>. Acesso em 20 nov. 2024.

TRONCON, J. K. *et al.* Importância de uma abordagem interdisciplinar no tratamento de mulheres com endometriose e dor pélvica crônica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 45, n. 11, p. 635-637, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/Pjxv7rqB5k3NNMxrMn8Phbt/?lang=en>. Acesso em: 15 set. 2024.

TSIAMI, A. *et al.* Maior taxa de ovulação com letrozol em comparação com citrato de clomifeno em mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise. **Hormones**, v. 20, p. 449-461, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00289-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-021-00289-z>. Acesso em: 22 nov. 2024.

WAGHMARE, S. V.; SHANOO, A. Síndrome do ovário policístico: uma revisão da literatura com foco no diagnóstico, fisiopatologia e tratamento. **Cureus**, v.15, n. 10, 2023. DOI: 10.7759/cureus.47408. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38021970/>. Acesso em: 1 out. 2024.

WANG, K. Excesso de andrógeno: uma característica da síndrome dos ovários policísticos. **Frontiers Endocrinology**, v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273542>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1273542/full>. Acesso em: 23 nov. 2024.

WASIM, T. *et al.* Eficácia do Letrozol vs Citrato de Clomifeno para indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policístico. **Pak. J. Med. Sciences**, v. 40, n. 1, p. 78-83, 2024. DOI: 10.12669/pjms.40.1.7971. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10772410/>. Acesso em: 2 nov. 2024.

WITCHEL, S. F. *et al.* Síndrome do ovário policístico: fisiopatologia, apresentação e tratamento com ênfase em meninas adolescentes. **Journal of the endocrine society**, v. 3, n. 8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jes/article/3/8/1545/5518341?login=false#139533756>. Acesso em: 23 nov. 2024.

XIN, L. *et al.* Eficácia e segurança dos antagonistas orais do hormônio liberador de gonadotrofina na dor moderada a grave associada à endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. **Arc. Ginecol. And obst.**, v. 308, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06862-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06862-0#citeas>. Acesso em: 9 nov. 2024.

XING, C. *et al.* Sensibilizadores de Insulina para Melhorar o Perfil Endócrino e Metabólico em Mulheres com Sobrepeso e SOP. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa337>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/9/2950/5850802?login=false#324217979>. Acesso em: 20 nov. 2024.

XUE, H. L. *et al.* Efeitos terapêuticos da mifepristona combinada com gestrinona em pacientes com endometriose. **Pak. J. Med. Sciences**, v. 32, n. 5, p. 1268-1272, DOI: 10.12669/pjms.325.10772. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882034/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

XUE, H. L. *et al.* Estudo comparativo entre Didrogesterona isolada e combinada com anti-inflamatórios não esteroides no tratamento da endometriose leve. **Pak. J. med. Sciences**, v. 39, n. 5, 2023. DOI: 10.12669/pjms.39.5.7138. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37680832/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

YAN, J. J. Tratamento da endometriose com mifepristona mediada por carreadores lipídicos nanoestruturados. **Drug Deliv. e Transl. Res.** DOI: 10.1007/s13346-024-01661-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38992183/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

YANG, X. *et al.* Função sexual em pacientes com endometriose: um estudo prospectivo de caso-controle na China. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 4, 2021. DOI: 10.1177/03000605211004388. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03000605211004388>. Acesso em: 12 nov. 2024.

YU, Z. *et al.* Eficácia e segurança de diferentes terapias subsequentes após cirurgia de preservação da fertilidade para endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. **Medicine**, v. 102, v. 31, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000034496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37543781/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

YUNJEONG, P. Formononetina inibe a progressão da endometriose por meio da regulação do receptor p27, pSTAT3 e progesterona: estudos *in vitro* e *in vivo*. **Nutrients**, v. 15, n. 13, 2023. DOI: 10.3390/nu15133001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37447325/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

ZHAO, H. *et al.* Eficácia comparativa dos sensibilizadores orais de insulina metformina, tiazolidinedionas, inositol e berberina na melhora dos perfis endócrino e metabólico em mulheres com SOP: uma meta-análise de rede. **Reproductive Health**, v. 18, n. 171, 2021. DOI: 10.1186/s12978-021-01207-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407851/>. Acesso em: 2 nov. 2024.

ZHAO, H. *et al.* Metformina versus metformina mais pioglitazona nos perfis gonadais e metabólicos em mulheres de peso normal com síndrome dos ovários policísticos: um ensaio clínico controlado randomizado, prospectivo, aberto e de centro único. **Journal of Ovarian Research**, v. 17, n. 42, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01367-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13048-024-01367-7>. Acesso em: 21 nov. 2024.

ZHAO, T. *et al.* Alterações na metabolômica sérica da síndrome dos ovários policísticos antes e depois do tratamento com anticoncepcional oral composto. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, n.15, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1354214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38948525/>. Acesso em: 2 nov. 2024.

ZUCHELO, L. T. S. *et al.* Padrão menstrual na síndrome dos ovários policísticos e imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano em adolescentes: uma revisão sistemática e meta-análise. **Gynecological Endocrinology**, v. 40, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2360077>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2024.2360077#abstract>. Acesso em: 23 nov. 2024.