

Síndrome dos ovários policísticos: relação com dieta e exercício - revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Polycystic ovary syndrome: relation with diet and exercise - systematic review of randomized clinical trials

Marina Amorim Santos¹ , Nathália Rocha Rios Mendes Machado¹ , Paulo Gabriel Barbosa de Carvalho¹ , Márcia Farias Moreira¹ , Francisco Paulo Cerqueira Mota¹ 

1. Centro Universitário UniFTC, Salvador, BA, Brasil

RESUMO

Introdução: Mulheres portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos apresentam maior tendência a sobrepeso/obesidade e piores resultados no desfecho reprodutivo. Sabendo que os efeitos da perda de peso possuem fator positivo no prognóstico da fertilidade, a síntese de estudos sobre a mudança no estilo de vida na ovulação é importante para que os profissionais de saúde a reforcem como estratégia terapêutica de primeira linha. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo descrever as alterações que a mudança no estilo de vida tem na ovulação/gestação em mulheres com sobrepeso/obesidade portadoras de síndrome dos ovários policísticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados baseada nos critérios do *Preferred Reporting Items guideline for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA), com registro no PROSPERO sob id: CRD42023421853. Foram incluídas publicações entre 2010-2021, em português e inglês, presentes nas bases de dados: Pubmed, Scielo e Lilacs. As variáveis de interesse analisadas foram: idade, índice de massa corporal, mudança de estilo de vida, comorbidades e desfecho reprodutivo (ovulação/gestação). **Resultados:** Foram triados 15 estudos pela base de dados e 4 foram acessados manualmente através da lista de referências dos artigos selecionados. Após análise dos critérios de elegibilidade, 5 ensaios clínicos randomizados foram considerados relevantes e incluídos nesta revisão. **Conclusão:** A implementação da mudança do estilo de vida no tratamento de mulheres com sobrepeso/obesidade portadoras de síndrome dos ovários policísticos demonstrou resultados satisfatórios no desfecho ovulação, com melhora das taxas e regularidade menstrual.

Palavras-chave: obesidade; infertilidade; estilo de vida saudável.

ABSTRACT

Introduction: Women with polycystic ovary syndrome tend to present overweight/obese and have worst results for reproduction. Knowing that the effects of weight loss have a positive factor in the prognosis of fertility, the summary of published articles about the changes of lifestyle modification has on ovulation/pregnancy is important for health professionals to reinforce the method as a first-line therapeutic strategy. **Aim:** This study aimed to describe the alterations of lifestyle modifications on ovulation/pregnancy in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. **Methods:** It is a systematic review of randomized clinical trials based on the *Preferred Reporting Items guideline for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA), registered in PROSPERO under id: CRD42023421853. Publications between 2010-2021 in Portuguese or English researched in databases: Pubmed, Scielo, and Lilacs were included. The interest variables analyzed were: age, body mass index, lifestyle modification, comorbidities, and reproductive outcome (ovulation/pregnancy). **Results:** 15 studies were screened through the database, and four were manually accessed through the reference list of the selected articles. After analyzing the eligibility criteria, five studies were considered relevant and included in this review, all randomized clinical trials. **Conclusion:** The lifestyle modification treatment implementation of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome improved ovulation rate and menstrual regularity.

Keywords: obesity; infertility; healthy lifestyle.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino comum que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo [1]. Pacientes com essa condição apresentam uma desordem heterogênea [2] caracterizada por disfunção no eixo neuro-endócrino-reprodutor, em que cursam com alteração morfológica ovariana e produção androgênica elevada [3], o que predispõe ao desenvolvimento de distúrbios sistêmicos metabólicos e não metabólicos, que vão muito além de infertilidade.

Mulheres com SOP que conseguem engravidar, por exemplo, apresentam taxa elevada de abortamento precoce (30 a 50%) em comparação com a taxa média da população geral que é de 15% [4]. Além disso, apresentam maior risco de complicações na gravidez, incluindo diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos, que acabam resultando em trabalho de parto prematuro e mortalidade perinatal [5,6].

Dentre as causas de infertilidade e complicações gestacionais relacionadas à SOP, sabe-se que o sobrepeso e a obesidade pré-gestacional têm relevância como fator negativo agravante, estando o maior índice de massa corporal (IMC) associado a pior prognóstico de fertilidade, independentemente do modo de concepção [5-7]. Por outro lado, evidenciou-se que a perda de peso tem demonstrado melhorar as taxas de reprodução e de metabolismo [8-10]. Assim, a mudança de estilo de vida (MEV), isto é, dieta saudável e atividade física tem sido recomendada como estratégia de primeira linha, antes de qualquer intervenção para mulheres com SOP e desejo reprodutivo [11-13].

Embora haja diversos estudos que abordam diferentes opções terapêuticas para pacientes com SOP, uma comparação entre os estudos já disponíveis que discutem a implementação da MEV como estratégia terapêutica é importante para síntese das informações mais atuais do seu impacto na ovulação/gestação. Isso facilita o acesso de profissionais da área de saúde a esse tema, que além de detectarem, prevenirem e tratarem precocemente os fatores de risco de pacientes com sobrepeso/obesidade portadoras de SOP, estarão mais aptos a instruí-las quanto à prática de exercícios físicos diários e reeducação alimentar.

Logo, este estudo teve como objetivo descrever as alterações que a mudança de estilo de vida tem na ovulação/gestação em pacientes com sobrepeso/obesidade portadoras de síndrome dos ovários policísticos.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada nos critérios do *Preferred Reporting Items guideline for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA) [14] e com registro no PROSPERO sob id: CRD42023421853. Para tal, foram selecionados artigos originais, entre eles ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2010 e 2021, em português e em inglês, encontrados registrados nas seguintes bases

de dados: Pubmed, Scielo e Lilacs, que reuniram as provas disponíveis sobre as alterações que a mudança de estilo de vida tem na ovulação/gestação em pacientes com sobrepeso/obesidade portadoras de síndrome dos ovários policísticos.

Foram excluídos estudos cujo método de intervenção foi apenas fármacos que induzem a ovulação, assim como estudos centrados exclusivamente em obesidade e em infertilidade. Resumos de conferências e manuscritos não publicados foram considerados inelegíveis.

Crítérios de elegibilidade da amostra

Foram incluídas na amostra mulheres em idade reprodutiva, dos 18 aos 40 anos, com IMC ≥ 25 kg/m², inférteis por SOP, submetidas a programas compostos de exercícios e/ou de dieta, sendo que nenhuma definição específica de exercício ou de dieta foi utilizada na estratégia de busca para incluir o maior número de estudos possível.

Estratégia de busca e seleção de estudo

A estratégia de pesquisa incluiu os descritores e os respectivos termos traduzidos em português encontrados no DeCS/MeSH: *Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, Ovulation, Pregnancy, Exercise e Diet, Healthy* que foram utilizados em conjunto através de operadores booleanos (AND) para identificação dos artigos apropriados.

Outros artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram pesquisados manualmente através da lista de referência dos estudos elegíveis.

Síntese dos dados

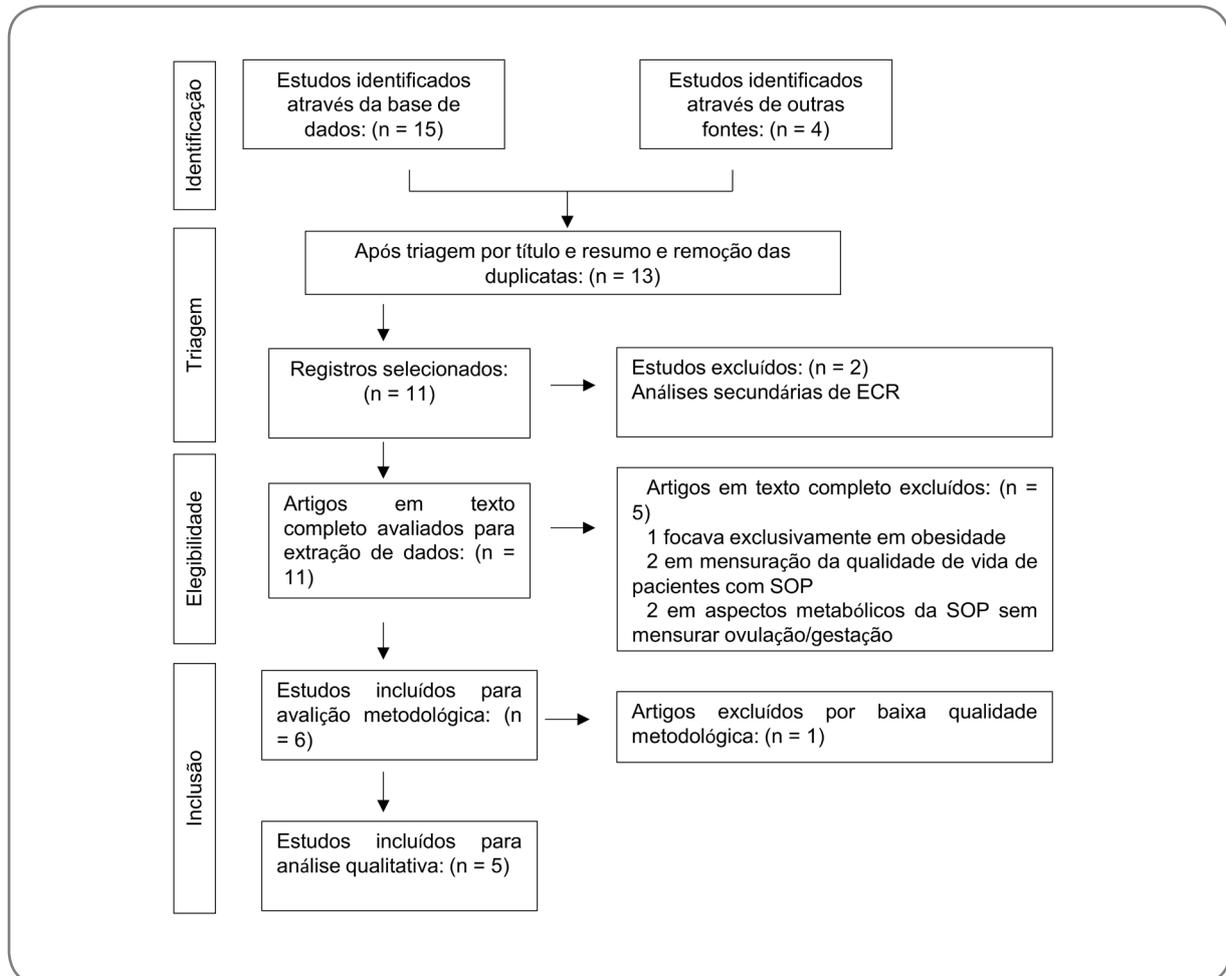
Os estudos foram triados por título pelos autores e foram analisados pelo resumo para se averiguar se atendiam aos critérios de inclusão. Os artigos duplicados foram removidos manualmente, os que não atenderam aos critérios foram então excluídos e os aprovados foram analisados na íntegra para extração de dados que buscou informações sobre amostra, protocolo de intervenção (dieta e/ou exercício físico) e mensuração de ovulação e gestação, incluindo complicações gestacionais. Todos os autores participaram da etapa e discordâncias sobre a seleção e/ou a extração dos dados foram discutidas entre eles.

Qualidade das evidências e risco de viés

O risco de viés em cada estudo foi constatado usando a ferramenta Risco de Viés de *Downs and Black* [15]. Foi avaliado por todos os autores e, em caso de discordância, prevaleceu a constatação da maioria. Essa ferramenta é uma lista de verificação válida que fornece pontuação geral para a qualidade do estudo e é apropriada para avaliação de estudos randomizados e não randomizados.

Resultados

Foram identificados 19 estudos de acordo com a estratégia metodológica proposta. Após aplicar os critérios de elegibilidade, 5 artigos foram incluídos nesta revisão, sendo todos ensaios clínicos randomizados. A figura 1 mostra a seleção dos artigos de forma detalhada.



ECR = ensaio clínico randomizado; SOP = síndrome dos ovários policísticos

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos

As amostras dos estudos selecionados variaram de 49 a 577 participantes, totalizando 928 indivíduos. A população-alvo estudada foi mulheres inférteis com sobrepeso/obesidade portadoras de SOP com IMC ≥ 25 kg/m² e faixa etária entre 18-40 anos. Em relação à intervenção, embora todos os artigos tenham empregado a MEV através de atividade física e/ou dieta, a estratégia dietética e de exercício utilizada diferiu entre os estudos, cada um apresentando particularidades. Essas informações estão mais detalhadas na Tabela I.

Para avaliar a qualidade das evidências e risco de viés dos estudos incluídos na síntese qualitativa foi utilizada a escala de *Downs and Black* [15] (quadro 1).

Tabela I - Síntese qualitativa dos artigos selecionados

Autor, Ano	Objetivo	Amostra	Protocolo de intervenção	Desfecho analisado	Resultados
Palomba et al. [16], 2010	Testar a hipótese de que uma intervenção de 6 semanas (treinamento de exercícios estruturados e dieta hipocalórica) aumenta a probabilidade de ovulação após CC em pacientes com sobrepeso/obesidade portadoras de SOP resistentes à CC.	Total = 96. Mulheres com SOP; idade: 18-35 anos; IMC= 25-34 kg/m ² .	Grupo 1 (n = 32): SET (3 treinos/semana em bicicleta ergométrica por 30 min); intensidade: 60-70% VO _{2máx} ; duração: 1,5 meses + dieta hipocalórica com composição de alta proteína 35% e um déficit de 1000 kcal por dia. Grupo 2 (n = 32): observação + CC (uma dose fixa de 150 mg/dia por 5 dias). Grupo 3 (n = 32): SET + Dieta + CC. Tempo de acompanhamento: 6 semanas.	Taxa de ovulação monitorada por USTV seriada a cada 4 dias de forma sucessiva e depois seriada diariamente até a ovulação do folículo dominante com diâmetro médio ≥ 12 mm. A ovulação foi identificada pela diminuição nas dimensões foliculares e no líquido no fundo de saco e confirmada pelo ensaio plasmático P (0,10 ng/ml) avaliado pela US 7 dias antes da menstruação esperada.	Houve presença de sangramento menstrual ao final do estudo em pacientes do Grupo 1 (12,5%), Grupo 2 (9,4%) e Grupo 3 (34,4%) e foi evidenciado aumento significativo (P = 0,008) nas taxas de ovulação das participantes do Grupo 3 (P = 0,035) em comparação às dos Grupos 1 e 2 (P = 0,020). Também foi constatada 1 gestação de uma participante do Grupo C.
Nybacka et al. [17], 2011	Comparar a influência do manejo dietético e/ou exercício físico na função ovariana e nas variáveis metabólicas em mulheres com SOP.	Total: 57. Mulheres com SOP; idade: 18-40 anos; IMC > 27 kg/m ² .	Grupo 1 (n = 19): dieta (ingestão calórica total reduzida em 600 kcal/dia em comparação a antes da intervenção). Grupo 2 (n = 19): exercício físico, aeróbico e/ou musculação, ajustado individualmente e supervisionado por fisioterapeuta. Grupo 3 (n = 19): mudança dietética + atividade física. Tempo de acompanhamento = 4 meses.	Taxa de ovulação (número máximo de folículos em um plano e volume do maior folículo e do ovário) e padrão menstrual (sangramentos menstruais). Ambos confirmados pela elevação do nível sérico de progesterona na fase lútea.	Os três grupos de intervenção melhoraram o padrão menstrual (P < 0,05). Das 43 participantes, 69% exibiram um padrão menstrual mais regular saindo da oligo/amenorreia e, em 35% dessas, a ovulação foi detectada, sem diferença significativa entre os grupos.
Legro et al. [18], 2015	Determinar a eficácia relativa da intervenção pré-concepcional em anormalidades reprodutivas e metabólicas em mulheres com sobrepeso/obesidade portadoras de SOP.	Total = 149. Mulheres com infertilidade devido à SOP; idade: 18-40 anos; IMC: 27 a 42 kg/m ² .	Grupo 1 (n = 49): uso de ACO contínuo (Etinilestradiol 200mcg/1g de Acetato de Noretisterona). Grupo 2 (n = 50): MEV (restrição calórica + medicação para perda de peso, como orlistat ou sibutramina + aumento da atividade física para promover perda de peso de 7%). Grupo 3 (n = 50): tratamento combinado (ACO contínuo + MEV). Tempo de acompanhamento = 16 semanas.	Taxa de ovulação (monitoramento ultrassonográfico e do nível sérico de progesterona) e taxa de gestação viável (monitoramento dos níveis séricos de hCG + US para documentar viabilidade fetal). Ademais, os registros médicos da gravidez foram revisados para verificar os resultados do nascimento.	A taxa de ovulação foi significativamente maior (p < 0.05) no grupo cuja intervenção foi a combinada (67.1%) quando comparada ao grupo cuja intervenção foi apenas ACO (46.1%). Já quanto à taxa de concepção, ao número de gestações viáveis e ao número de perdas gestacionais, não houve diferenças significativas entre os grupos quando comparados.

Tabela I - Continuação

Autor, Ano	Objetivo	Amostra	Protocolo de intervenção	Desfecho analisado	Resultados
Mutsaerts et al. [19], 2016	Analisar a taxa de parto vaginal de um feto saudável a termo em 24 meses após a intervenção.	Total = 577. Mulheres inférteis com SOP; idade: 18-39 anos; IMC: ≥ 29 kg/m ² .	Grupo 1 (n = 290): exercício não supervisionado, 10 000 passos/dia de 2-3 vezes/semana (30 min) + dieta (redução da ingestão de calorias em 600 kcal/dia, com ingestão calórica mínima de 1200 kcal/dia) + aconselhamento motivacional), seguida de tto de infertilidade padrão. Grupo 2 (n=287): tto de infertilidade padrão (CC 50 mg/dia por 5 dias e terapia com gonadotrofina se a ovulação não foi induzida + FIV). Tempo de acompanhamento = 24 meses.	Taxa de partos vaginais de fetos saudáveis com 37 semanas ou mais.	Não houve diferenças significativas nas taxas de nascidos vivos do grupo intervenção 43,9% versus grupo controle 53,9% (razão de taxas no grupo de intervenção, 0,82; [IC] = 0,69-0,97). Também não houve diferença significativa nas taxas de complicações relacionadas à gravidez nos grupos analisados.

CC = citrato de clomifeno; SOP = síndrome dos ovários policísticos; IMC = índice de massa corporal; SET = treinamento de exercícios estruturados; VO_{2máx} = ventilação de oxigênio máxima; US = ultrassonografia; TV= transvaginal; ACO = anticoncepcional oral; MEV = mudança de estilo de vida; hCG = gonadotrofina coriônica humana; tto = tratamento; FIV = fertilização in vitro

Quadro 1 – Qualidade das evidências pela escala de Downs and Black [15]

Autor, Ano	Comunicação	Validade externa	Validade interna: viés	Variável de confusão	Poder	Total
	(11 pontos)	(3 pontos)	(7 pontos)	(6 pontos)	(1 ponto)	(28 pontos)
Palomba et al. [16], 2010	7	0	6	2	1	16
Nybacka et al. [17], 2011	8	0	5	3	1	17
Legro et al. [18], 2015	7	0	4	3	1	15
Mutsaerts et al. [19], 2016	8	1	5	4	1	19
Sim et al. [20], 2014	7	1	6	4	1	19
Karimzadeh et al. [21], 2012	7	0	3	2	1	13

Discussão

Esta revisão evidenciou que a implementação da mudança do estilo de vida no tratamento de mulheres com SOP melhorou significativamente os padrões ovulatórios avaliados, principalmente quando associada ao tratamento medicamentoso. Logo, foi constatado que a taxa de ovulação e a regularidade de ciclos menstruais foram superiores quando a intervenção tinha a MEV envolvida.

Ao que parece, a ovulação é influenciada pela obesidade devido a um desequilíbrio hormonal, sendo o principal a resistência à insulina [22]. Estudos anteriores já comprovaram a relação entre sinalização de insulina e esteroidogênese através de intervenções terapêuticas com sensibilizadores de insulina, que ao serem implementadas reduziram as concentrações de andrógenos totais e livres e aumentaram as de SHBG (globulina de ligação aos hormônios sexuais) [8].

O interessante é que essas mesmas alterações foram observadas com a perda de peso [23] e com a prática de atividade física, visto que essa é eficaz na restauração da ovulação, independente da diminuição no IMC [24]. Isso acontece, pois o exercício por si só é capaz de modular proteínas inflamatórias de efeito negativo no sinal de insulina mesmo quando não causa mudança no peso [25].

Assim, submeter pacientes portadoras de SOP, que possuem uma tendência a acumular tecido adiposo visceral por motivos ainda não tão claros, a uma rotina de exercícios físicos e de dieta saudável permite a restauração do padrão hormonal e, conseqüentemente, a melhora do desfecho reprodutivo. Sendo, nesse aspecto, os resultados dos estudos aqui revisados consistentes com a literatura já publicada.

Quanto ao percentual de gravidez clínica detectada, os estudos avaliados, entretanto, não relataram diferenças relevantes em relação à taxa de concepção entre os grupos observados, exceto por Sim *et al.* [20] que demonstrou uma taxa de gestação maior no grupo submetido à mudança de estilo de vida. Além disso, em relação às complicações gestacionais também não se observou na maioria dos estudos diferenças consideráveis entre os grupos analisados, mostrando que, pelo menos nesses casos, a MEV possui pouco ou nenhum impacto expressivo.

Segundo a literatura já existente, os desfechos desfavoráveis gestacionais se distinguem de acordo com as características da SOP [26] e ocorrem independente da obesidade [27]. Assim, observa-se durante a gestação um aumento dos resultados adversos em mulheres portadoras de SOP quando comparados aos de mulheres sem essa síndrome, sendo os mais citados diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro e resultados perinatais ruins [26,27]. Resultados semelhantes, no entanto, não foram constatados no presente estudo.

Acerca das limitações desta revisão, vale ressaltar a despadronização das intervenções realizadas, já que para tentar incluir um maior número de estudos, não foi utilizada nenhuma definição específica de MEV. Além disso, os estudos selecionados foram realizados com uma amostragem relativamente baixa de pacientes. Também é importante destacar que neste presente estudo, assim como nas evidências científicas

disponíveis acerca deste tema, os mecanismos pelos quais a atividade física e a dieta influenciam no desfecho reprodutivo na SOP não ficaram totalmente esclarecidos. Em função disso, é necessária a continuidade das pesquisas centradas nesse assunto.

O destaque desta revisão fica por conta das informações mais recentes no que tange mudança do estilo de vida e SOP que foram condensadas neste estudo e da escassez de artigos voltados para esse tema, além da seletividade da pesquisa bibliográfica realizada, incluindo somente ensaios clínicos randomizados com o intuito de aumentar o nível de evidência científica.

Conclusão

A implementação da mudança do estilo de vida no tratamento de mulheres com sobrepeso/obesidade portadoras de SOP demonstrou resultados satisfatórios no desfecho da ovulação, com melhora das taxas e regularidade menstrual.

Vinculação acadêmica

Este artigo representa o trabalho de conclusão de curso de Marina Amorim Santos, Nathália Rocha Rios Mendes Machado, Paulo Gabriel Barbosa de Carvalho e Márcia Farias Moreira orientado pelo professor Francisco Paulo Cerqueira Mota no Centro Universitário UniFTC, na Faculdade de Medicina, Salvador/BA.

Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse com potencial relevante para este artigo foi reportado.

Fontes de financiamento

Não houve fonte de financiamento externas para este estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos MA, Machado NRR, Carvalho PGB e Moreira MF; **Análise e interpretação dos dados:** Santos MA, Machado NRR, Carvalho PGB e Moreira MF; **Redação do manuscrito:** Santos MA, Machado NRR, Carvalho PGB e Moreira MF; **Revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual importante:** Santos MA, Machado NRR, Carvalho PGB, Moreira MF

Referências

1. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):794-809. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021
2. Andrade VHL, Mata AMOF, Borges RS, Silva DRC, Martins LM, Ferreira PMP, et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(9):867-871. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.867
3. Fernandes CE, Sá MFS. *Tratado de Ginecologia FEBRASGO*. 1 ed. São Paulo: Elsevier; 2018.
4. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI. *Ginecologia de Willians*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
5. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):93-101. doi: 10.1055/s-0035-1571195
6. Carneiro JS, Rosa e Silva AC. Complicações gestacionais e perinatais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Femina*. [Internet]. 2021 [citado 2022 mar 12];49(9):530-6. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FeminaZ2021Z49Z09ZWEBZ1.pdf>
7. *Manual de ginecologia endócrina*. São Paulo: FEBRASGO; 2015 [internet]. Citado 2022 maio 12]. Disponível em: https://mediacdns3.ulife.com.br/PAT/Upload/2005426/disparadorManual_Ginecologia_Endocrina_20200827140253.pdf

8. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;1;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285
9. Azevedo JD, Costa EC, Micussi MTABC, Sá JCF. Modificações do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do exercício físico e importância da abordagem multidisciplinar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(5):261-67. doi: 10.1590/S0100-72032008000500009
10. Doherty DA, Newnham JP, Bower C, Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1397-406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852
11. Campos AE, Leão MEB, Souza MA. O impacto da mudança do estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *REAS* 2022;13(2):e4354. doi: 10.25248/reas.e4354.2021
12. Colégio Brasileiro de Medicina do Estilo de Vida [Internet]. Medicina do estilo de Vida [citado 2022 maio 14]. Disponível em: <https://cbmev.org.br/medicina-do-estilo-de-vida/>
13. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [Internet]. Ministério da Saúde [citado 2022 maio 14]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf
14. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(2):335-42. doi: 10.5123/S1679-49742015000200017
15. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377-84. doi: 10.1136/jech.52.6.377
16. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Rocca M, Tolino A, Zullo F, Orio F. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2010;25(11):2783-91. doi: 10.1093/humrep/deq254
17. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1508-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.006
18. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2658-66. doi: 10.1210/jc.2016-1659
19. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1942-53. doi: 10.1056/NEJMoa1505297
20. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61-8. doi: 10.1111/cob.12048
21. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(1):216-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.078
22. Hakimi O, Cameron LC. Effect of exercise on ovulation: a systematic review. *Sports Med.* 2017;47(8):1555-67. doi: 10.1007/s40279-016-0669-8
23. Kuchenbecker WKH, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JHT, Zwerver J, Slart RHJ, et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod.* 2011;26:2505-12. doi: 10.1093/humrep/der229
24. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):171-83. doi: 10.1093/humupd/dmq045
25. Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4):399-408. doi: 10.1590/S0004-27302009000400003
26. McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond).* 2017;13(3):89-97. doi: 10.1177/1745505717731971
27. Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1664-72. doi: 10.1210/jc.2015-2682

