



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO NUNO SERRANO LEITÃO

***SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO- A SUA DIVERSIDADE FENOTÍPICA. DO
DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA.***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES
DOUTORA DIANA FILIPA DA SILVA CATARINO

ABRIL/2024

***SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO- A SUA DIVERSIDADE FENOTÍPICA. DO
DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA***

Artigo de revisão narrativa

Autor: João Nuno Serrano Leitão^a
joaoleitao2814@gmail.com

Orientador:
Dr.^a Maria Leonor Viegas Gomes, PhD^{a,b}
mgomes@fmed.uc.pt

Coorientador:
Dr.^a Diana Filipa da Silva Catarino, MD^{a,b}
diana_catarino@hotmail.com

(a) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(b) Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Índice

Lista de abreviaturas	6
Resumo	9
Palavras chave	10
Abstract	11
Keywords	12
Introdução	13
Materiais e Métodos	15
Epidemiologia	16
Etiopatogenia da SOP	17
Diagnóstico	23
1. Disfunção ovárica	24
2. Hiperandrogenismo	25
3. Ovários poliquísticos	26
Apresentação fenotípica da SOP	27
Complicações	28
1. Diabetes <i>mellitus</i>	28
2. Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS)	29
3. Obesidade	30
4. Risco cardiovascular	31
5. Manifestações psiquiátricas	31
6. Cancro do endométrio	32
Tratamento	33
1. Tratamento não farmacológico	33
2. Tratamento farmacológico	36
a) Pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCP)	36
b) Metformina	36

c) Agonistas do recetor GLP-1	37
d) Fármacos Antiandrogénios	38
e) Outros	38
3. Outros tratamentos	39
Gestão da infertilidade	39
Conclusão	44
Referências	46

Lista de abreviaturas

SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico

RI: Resistência à insulina

SAOS: Síndrome de apneia obstrutiva do sono

COCP: Contraceptivo Oral Combinado

NIH: *National Institutes of Health*

ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*

ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*

AES: *Androgen Excess Society*

HAM: Hormona Anti-Mülleriana

HI: Hiperinsulinemia

LH: Hormona Luteinizante

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

IGFBP-1: *Insulin-like growth factor binding protein-1*

IGF-1: *Insulin-like growth factor type 1*

IGF-2: *Insulin-like growth factor type 2*

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

ACTH: Corticotrofina

CRH: Hormona liberadora de corticotrofina

FSH: Hormona Folículo Estimulante

CYP: Citocromo P450

HSD: Hidroxiesteróide desidrogenase

CYP11A1: Colesterol desmolase

CYP17A1: 17 α -Hydroxylase

DHEA: Desidroepiandrosterona

17 β -HSD5: 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase

PCR: Proteína C reativa

TNF- α : Fator de necrose tumoral- α

MDA: Malondialdeído

AGEs: Produtos finais de glicação avançada

ISNR: Gene recetor da insulina

ISR1: *Insulin receptor substrate 1*

ISR2: *Insulin receptor substrate 2*

RA: Recetor de androgénios

mFG: Escala de Ferriman-Gallwey modificada

TT: Testosterona total

TL: Testosterona livre

DHEAS: Sulfato de desidroepiandrosterona

LCMS: Cromatografia líquida-espectrometria de massa

ELISA: Ensaio imunoenzimático

FNPO: Número de folículos por ovário

FNPS: Número de folículos por secção

VO: Volume ovário

TSH: Hormona estimulante da tiróide

17 OHP: 17-hidroxiprogesterona

IMC: Índice de massa corporal

DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral

HbA1c: Hemoglobina glicada

DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1

HTA: Hipertensão arterial

CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

TCC: Terapia cognitivo-comportamental

EE: Etilnil-estradiol

CPA: Acetato de ciproterona

MI: Mio-inositol

DCI: D-qui-ro-inositol

SHO: Síndrome de hiperestimulação ovárica

FIV: Fertilização *in vitro*

MIV: Maturação *in vitro*

Resumo

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva. Exibe uma ampla gama de manifestações clínicas que podem afetar substancialmente a saúde reprodutiva, metabólica e psicológica das doentes, exercendo um impacto considerável na qualidade de vida das mesmas. Tratando-se de uma patologia complexa, exige uma abordagem multidisciplinar de forma a maximizar a qualidade dos cuidados e os desfechos clínicos. Este artigo tem como propósito oferecer uma visão ampla do tema por meio da análise de literatura recente, explorando a etiopatogenia, a complexidade diagnóstica, a extensa diversidade fenotípica, as potenciais complicações e as abordagens terapêuticas disponíveis.

A SOP destaca-se pela sua complexidade multifatorial, influenciada por elementos genéticos, ambientais e metabólicos, sendo particularmente relevantes a resistência à insulina (RI), o hiperandrogenismo e a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que podem interagir de forma sinérgica. A diversidade fenotípica é ampla, contribuindo para a complexidade do diagnóstico. Este é estabelecido com base nos critérios de Roterdão, que incluem três critérios principais: disfunção ovárica, hiperandrogenismo e ovários poliquísticos. Destaca-se a relevância do respetivo diagnóstico e o reconhecimento dos diferentes perfis clínicos das doentes para uma abordagem personalizada. A SOP pode estar correlacionada com várias comorbidades, que são consequência dos mecanismos patogénicos ou podem contribuir para a perpetuar. Entre essas comorbidades, destacam-se as metabólicas, como obesidade, diabetes *mellitus* e disfunção cardiovascular, e as manifestações psiquiátricas, como depressão e ansiedade, e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).

A terapêutica deve ser individualizada e multidisciplinar, visando controlar os sintomas, recuperar a ovulação e reduzir os riscos metabólicos a longo prazo. Assenta em dois pilares fundamentais, a modificação do estilo de vida, que inclui alterações na dieta e aumento da atividade física, e o tratamento farmacológico, que engloba o uso de contraceptivos orais combinados (COCP), antiandrógenos e sensibilizadores de insulina. A combinação das alterações do estilo de vida com tratamento farmacológico favorece a regularização do ciclo menstrual, controlo dos sintomas de hiperandrogenismo, otimização da sensibilidade à insulina, perda de peso e melhoria da qualidade de vida.

Por último, a SOP exerce um impacto substancial na fertilidade devido a diversos mecanismos, destacando-se a necessidade premente de desenvolver estratégias para gerir a fertilidade em mulheres afetadas por esta condição. Salientam-se a importância da

otimização da saúde antes da concepção, dos tratamentos para induzir a ovulação e das técnicas de reprodução medicamente assistida.

Palavras chave: SOP, terapêutica, fisiopatologia, fenótipo, fertilidade

Abstract

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is an endocrinopathy most common in women of reproductive age. It exhibits a wide range of clinical manifestations that can affect the reproductive, metabolic and psychological health of patients, having a specific impact on their quality of life. As it is a complex pathology, it requires a multidisciplinary approach in order to maximize the quality of care and clinical stages. This article aims to offer a broad view of the topic through the analysis of recent literature, exploring the etiopathogenesis, diagnostic complexity, extensive phenotypic diversity, potential complications and available therapeutic approaches.

POP stands out for its multifactorial complexity, influenced by genetic, environmental and metabolic elements, with insulin resistance (IR), hyperandrogenism and hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction being particularly relevant, which can interact synergistically. The phenotypic diversity is wide, contributing to the complexity of the diagnosis. This is predicted based on the Rotterdam criteria, which include three main criteria: ovarian dysfunction, hyperandrogenism and polycystic ovaries. The relevance of the study and the recognition of the different clinical profiles of patients for a personalized approach are highlighted. A POP may be correlated with several comorbidities, which are a consequence of pathogenic mechanisms or may contribute to perennality. Among these comorbidities, metabolic ones stand out, such as obesity, diabetes *mellitus* and cardiovascular dysfunction, and psychiatric manifestations, such as depression and anxiety, and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Therapy must be individualized and multidisciplinary, control symptoms, recover ovulation and reduce long-term metabolic risks. It is based on two fundamental pillars, lifestyle change, which includes changes in diet and increased physical activity, and pharmacological treatment, which includes the use of combined oral contraceptives (COCP), antiandrogens and insulin sensitizers. The combination of lifestyle changes with pharmacological treatment favors regularization of the menstrual cycle, control of symptoms of hyperandrogenism, optimization of insulin sensitivity, weight loss and improved quality of life.

Finally, POP has a substantial impact on fertility due to several mechanisms, highlighting the pressing need to develop strategies to manage fertility in women affected by this condition. We emphasize the importance of optimizing health before conception, treatments to induce ovulation and medically assisted reproduction techniques.

Keywords: PCOS, therapy, physiopathology, phenotype, fertility

Introdução

A síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é uma endocrinopatia que foi descrita pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal, razão pela qual também é conhecida como síndrome de Stein-Leventhal. Era caracterizada pela tríade de amenorreia, ovários poliquísticos e hiperandrogenismo. Após a descrição inicial, houve significativos avanços na compreensão da etiologia, diagnóstico e tratamento da SOP, que culminaram na definição dos primeiros critérios diagnósticos em 1990 pelo *National Institutes of Health* (NIH). A NIH definiu a SOP como uma combinação de oligo/anovulação e hiperandrogenismo, considerando a presença de ovários poliquísticos na ecografia como um elemento sugestivo, mas não indispensável, para o diagnóstico. No consenso de Roterdão, estabelecido em 2003 pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), as características ecográficas dos ovários poliquísticos foram incluídas como um terceiro critério diagnóstico, complementando os critérios anteriores de oligo/anovulação e hiperandrogenismo. Isto resultou na criação dos critérios de Roterdão. Estes critérios definiam então que o diagnóstico da SOP é estabelecido em mulheres que apresentassem pelo menos dois dos três critérios acima descritos, independentemente de quais deles fossem preenchidos. Em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES) sugeriu que o hiperandrogenismo era um critério diagnóstico fundamental, além da disfunção ovárica (oligo/anovulação e/ou ovários poliquísticos) para estabelecer o diagnóstico.(1,2)

Apesar dos vários critérios de diagnóstico que foram sendo criados, os de Roterdão foram os mais amplamente utilizados.(1,2)

Contudo, é importante notar que esses critérios são alvo de controvérsia, pois são baseados em consenso de opinião, em vez de evidências científicas robustas.(1,2)

Em 2018, foram então criadas recomendações, intituladas - *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, baseadas em evidência científica para aprimorar o diagnóstico e gestão desta síndrome. Estas advogam os critérios de Roterdão, com a exceção de que, caso se verifique a presença simultânea de oligo/anovulação e hiperandrogenismo, a ecografia não é necessária para o diagnóstico. Essa atualização representou uma alteração substancial no paradigma da definição da SOP, evoluindo de critérios de diagnóstico baseados em consenso de especialistas para critérios fundamentados, o que resultou numa maior precisão no diagnóstico.(3)

Em outubro de 2023, novamente com o objetivo de refinar o diagnóstico da SOP e rever a terapêutica, foram lançadas novas recomendações, baseadas nas anteriores - *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary*

Syndrome. Estas diretrizes indicam que a presença de irregularidades menstruais em conjunto com hiperandrogenismo clínico é suficiente para estabelecer o diagnóstico.(4)

Por fim, do ponto de vista clínico, a SOP é caracterizada pela tríade central composta por hiperandrogenismo, que se manifesta por hirsutismo, acne e/ou alopecia com padrão masculino; amenorreia, evidenciada por oligo/anovulação e irregularidades menstruais, resultando em infertilidade; e a presença de ovários poliquísticos, identificados pela observação de múltiplos quistos ováricos em exames ecográficos. Adicionalmente, a SOP está associada a várias comorbidades, incluindo distúrbios metabólicos, RI, obesidade e diabetes, assim como efeitos psicológicos que englobam depressão, distúrbios alimentares e ansiedade. Portanto, é uma síndrome que exhibe uma ampla gama de fenótipos e que pode variar consideravelmente entre as pacientes, tornando desafiadora, não só a abordagem diagnóstica como terapêutica.(1,2)

Materiais e Métodos

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma revisão da literatura existente sobre a SOP nos últimos 5 anos, envolvendo artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foi utilizada a base de dados Pubmed para efetuar a pesquisa eletrônica, tendo sido utilizados operadores booleanos AND (E) e OR (OU), combinando os seguintes termos: *polycystic ovary syndrome, diagnosis, drug therapy, epidemiology, physiopathology, infertility*. A pesquisa envolve diretrizes, diretrizes práticas, meta-análises, revisões e revisões sistemáticas e visou obter informações que proporcionassem uma contextualização e compreensão abrangente do tema.

Os artigos foram selecionados pela leitura do resumo e adequação do título ao trabalho em questão. Foram ainda selecionados artigos considerados relevantes, a partir das referências bibliográficas dos artigos previamente escolhidos.

De seguida, foi efetuada uma leitura completa dos artigos considerados pertinentes, de forma a obter informação sobre a definição da SOP e a sua importância clínica, mecanismos fisiopatológicos subjacentes, critérios de diagnóstico utilizados, sinais e sintomas associados, diversidade fenotípica, complicações e comorbilidades, abordagens terapêuticas disponíveis, impacto na fertilidade e respetivo tratamento.

Epidemiologia

A SOP é amplamente reconhecida como a condição endócrina mais comum em mulheres em idade fértil, estimando-se que a sua prevalência global varie entre 4-20%. A exata incidência desta patologia ainda é incerta devido à falta de dados precisos, destacando-se a necessidade premente de estudos epidemiológicos abrangentes à escala mundial para colmatar esta lacuna.(5) Além disso, há uma grande percentagem de indivíduos que permanece sem diagnóstico mesmo depois de terem acedido a cuidados de saúde (75%), o que dificulta ainda mais a determinação desta prevalência.(6)

Um dos determinantes que exerce influência e distingue a prevalência da SOP reside na utilização concomitante de três diretrizes distintas para a confirmação do diagnóstico, nomeadamente os critérios NIH, Roterdão e AES, uma vez que estas apresentam discrepâncias subtis entre si. Tal falta de uniformidade entre os critérios compromete a comparabilidade e a padronização nos ensaios clínicos e pesquisas sobre a SOP. Devido à diversidade e complexidade dos sintomas associados à SOP, embora não haja uma definição e critérios diagnósticos consensuais e inequívocos, os critérios de Roterdão são os mais aplicados. Estes critérios oferecem uma abordagem diagnóstica mais abrangente, resultando em taxas de prevalência mais elevadas em comparação com os restantes métodos.(5) Por outro lado, em relação aos critérios de Roterdão, um estudo sugere que a elevada frequência de quistos ováricos em mulheres em idade fértil poderá originar numerosos falsos positivos e contribuir para o excesso de diagnóstico, o que por sua vez distorce a taxa de prevalência. Adicionalmente, a incorporação de fenótipos não hiperandrogénicos pode incrementar a complexidade do diagnóstico, resultando em diagnósticos equívocos.(6)

Uma metanálise evidenciou como a ausência de consenso nas definições dos fenótipos associados à SOP pode resultar numa heterogeneidade significativa na prevalência entre distintas regiões geográficas. Por exemplo, enquanto que nas mulheres asiáticas do leste é menos frequente observar hirsutismo e hiperandrogenismo, na europa registam-se taxas inferiores de anovulação. Estas disparidades podem resultar em interpretações distintas dos critérios diagnósticos e em variação das taxas de prevalência. Tal cenário sugere a necessidade de adoção de critérios diferenciados, dependendo da região geográfica em consideração.(7)

Por outro lado, a restrição ao acesso dos serviços de saúde, literacia na saúde e barreiras culturais existentes em determinadas populações, poderão resultar em atrasos no diagnóstico.(8)

Uma outra meta-análise conduzida na China salienta o efeito das condições socioeconómicas e do estilo de vida no desenvolvimento da SOP. A maior exposição a químicos como bisfenol A, toxinas ambientais, pesticidas e poluição atmosférica, juntamente com o possível atraso na procura de cuidados de saúde podem contribuir para este efeito. Também se conclui que o stress prolongado, hábitos de vida irregulares, incluindo padrões de sono perturbados, dieta inadequada e escassez de atividade física aumentam a probabilidade de desenvolvimento da patologia. Este estudo também sugere que o pico de prevalência ocorre entre os 20 e os 30 anos de idade, o que se presume estar associado ao período reprodutivo vigoroso característico desta faixa etária. À medida que a função endócrina ovárica entra em declínio, a prevalência da doença diminui.(9)

Estima-se que a prevalência é de 2,3% no sul da China, 3% no Irão, 4% nos EUA. Em Pequim, Palestina, Brasil, Sri Lanka, Reino Unido, Grécia e Espanha situa-se entre 5% a 10%. Por último, Austrália, Turquia e Dinamarca relataram uma prevalência mais elevada, situando-se na faixa de entre 15% a 20%.(5)

Concluimos, portanto, que as diferenças nas taxas de prevalência entre as populações podem ser explicadas por uma variedade de fatores, tais como divergências nos critérios de diagnóstico, a heterogeneidade dos fenótipos, disparidades nos níveis socioeconómicos, acessos diferenciados aos cuidados médicos, prevalência de fatores de risco influentes e até mesmo níveis de educação nas populações.

Etiopatogenia da SOP

A SOP é uma endocrinopatia complexa. Os mecanismos fisiopatológicos não estão totalmente esclarecidos. No entanto, é possível identificar um conjunto de alterações funcionais, nomeadamente disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovárico, resistência à insulina (RI), produção excessiva de androgénios, e que no seu conjunto explicam o desenvolvimento da patologia.(10–12)

Relativamente à RI (figura 1), estima-se que esteja presente em cerca de 75% dos casos de SOP. A RI consiste na diminuição da capacidade da insulina exercer as suas funções metabólicas, incluindo a regulação da utilização da glicose, culminando em níveis compensatórios de insulina elevados, isto é, hiperinsulinemia (HI).(11,13) Em mulheres com SOP, a RI tem impacto seletivo e recíproco no metabolismo dos tecidos clássicos alvo da insulina, como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, e dos tecidos não clássicos alvo da insulina, como o ovário e a hipófise. No ovário, a HI induz a estimulação exagerada

da produção de androgénios, tanto nas células da teca como nas células da membrana do folículo em desenvolvimento. Adicionalmente, a insulina exerce um efeito auxiliar da gonadotrofina, ou seja amplifica a atividade da LH (hormona luteinizante) na produção de androgénios nas células da membrana folicular. A insulina também influencia a ovulação ao interagir de forma sinérgica com a LH, promovendo a expressão precoce dos seus recetores. Isto resulta na estimulação prematura da diferenciação das células da granulosa, culminando em estagnação do desenvolvimento folicular.(14,15) No tecido adiposo, a RI origina redução na captação de glicose, acumulação de lípidos e inibição da lipólise. No tecido músculo esquelético ocorre uma modificação na via de sinalização da insulina, resultando numa diminuição subsequente do transporte de glicose intracelular. No fígado, em mulheres com SOP e RI, a produção deficiente de glicogénio e a contínua produção de glicose, pela neoglicogénese hepática promovem o desenvolvimento de hiperglicemia, apesar da presença de insulina. Ainda a nível hepático, a HI prejudica diretamente a produção de *sex-hormone binding globulin* (SHBG), resultando num aumento da testosterona livre (TL), contribuindo assim para a hiperandrogenémia. Além disso, também inibe a produção de *insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1), o que provoca um aumento na circulação de *insulin-like growth factor type 1* (IGF-1) e de *insulin-like growth factor type 2* (IGF-2), duas hormonas cruciais na regulação da maturação dos folículos ovários e da síntese de esteróides. A sua elevação tem como consequência o aumento na produção de androgénios, a apoptose das células na granulosa e comprometimento do desenvolvimento folicular.(10,14) No sistema nervoso central, a insulina exerce ação no eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a frequência de pulsos de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e, conseqüentemente, aumentando a libertação de LH pela hipófise. Este fenómeno resulta no aumento da síntese de androgénios nos ovários e no comprometimento da função ovárica. Além disso, também tem efeito direto na hipófise, através da estimulação da secreção de LH. Por último, a HI provoca na glândula suprarrenal um aumento da resposta à corticotrofina (ACTH) após estímulo da hormona libertadora de corticotrofina (CRH). Isto propicia o aumento da libertação de androgénios, contribuindo para o agravamento do hiperandrogenismo.(10,15)

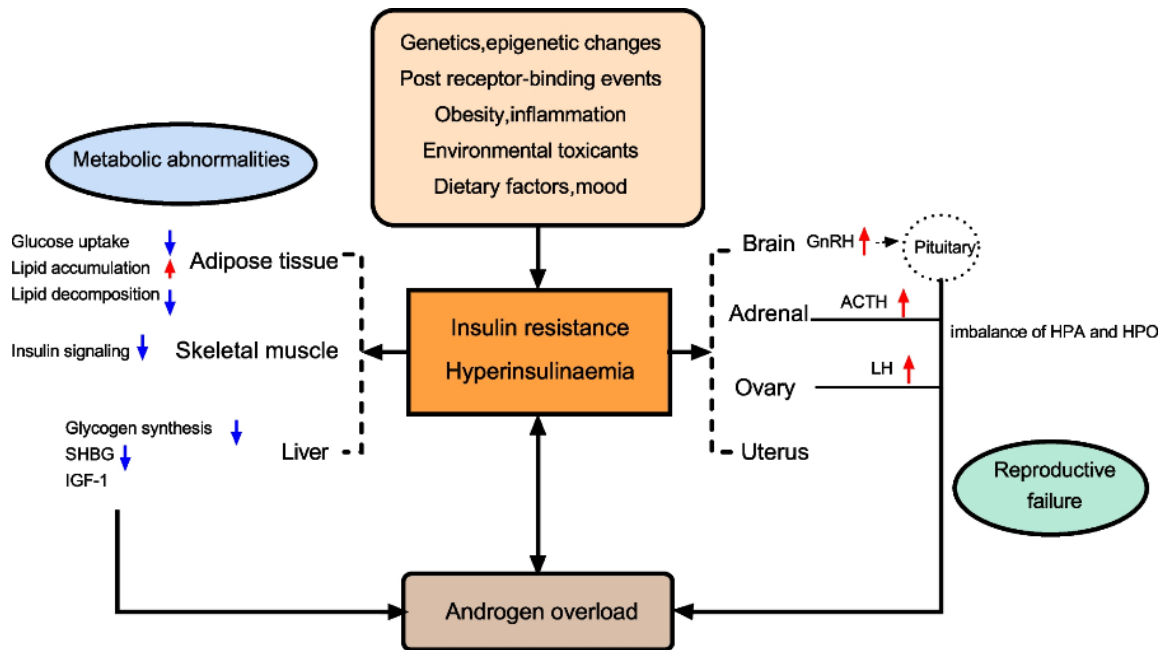


Figura 1 – Impacto da RI e HI em mulheres com SOP.(15)

No que diz respeito ao eixo hipotálamo-hipófise-ovário, em mulheres afetadas pela SOP (figura 2), observa-se aumento da pulsatilidade de GnRH pelo hipotálamo. Isto resulta em aumento dos pulsos de libertação de LH pela hipófise, culminando em aumento da concentração sérica basal da LH. Devido à resposta aumentada na libertação de LH em relação à FSH, que pode permanecer inalterada ou diminuída, ocorre um incremento na relação LH/FSH. Este valor pode variar de 2:1 até 3:1. No normal desenvolvimento do folículo ovário, a LH atua nas células da teca, estimulando a produção de androgénios, como a testosterona e a androstenediona. Em contrapartida, a FSH exerce a sua ação nas células da granulosa, catalisando a conversão de androgénios em estradiol. O aumento da relação LH/FSH induz o desvio da síntese para a produção de androgénios e hiperplasia das células da teca, contribuindo para o quadro de hiperandrogenismo. Adicionalmente, devido aos níveis inadequadamente baixos de FSH, que são insuficientes para promover a maturação folicular, e devido ao maior recrutamento folicular observado na SOP, ocorre a formação de ovários poliquísticos, caracterizados pela presença de múltiplos folículos ovários. A maioria destes folículos é inviável e com desenvolvimento alterado, contribuindo para a anovulação e morfologia típica do ovário da SOP. Por outro lado, as mulheres afetadas pela SOP apresentam comprometimento do sistema de *feedback* negativo a nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Isto traduz-se em resposta diminuída do hipotálamo perante o aumento da concentração de androgénios. Este mecanismo perpetua a elevada pulsatilidade GnRH/LH, contribuindo para a formação de um ciclo vicioso.(10,16,17)

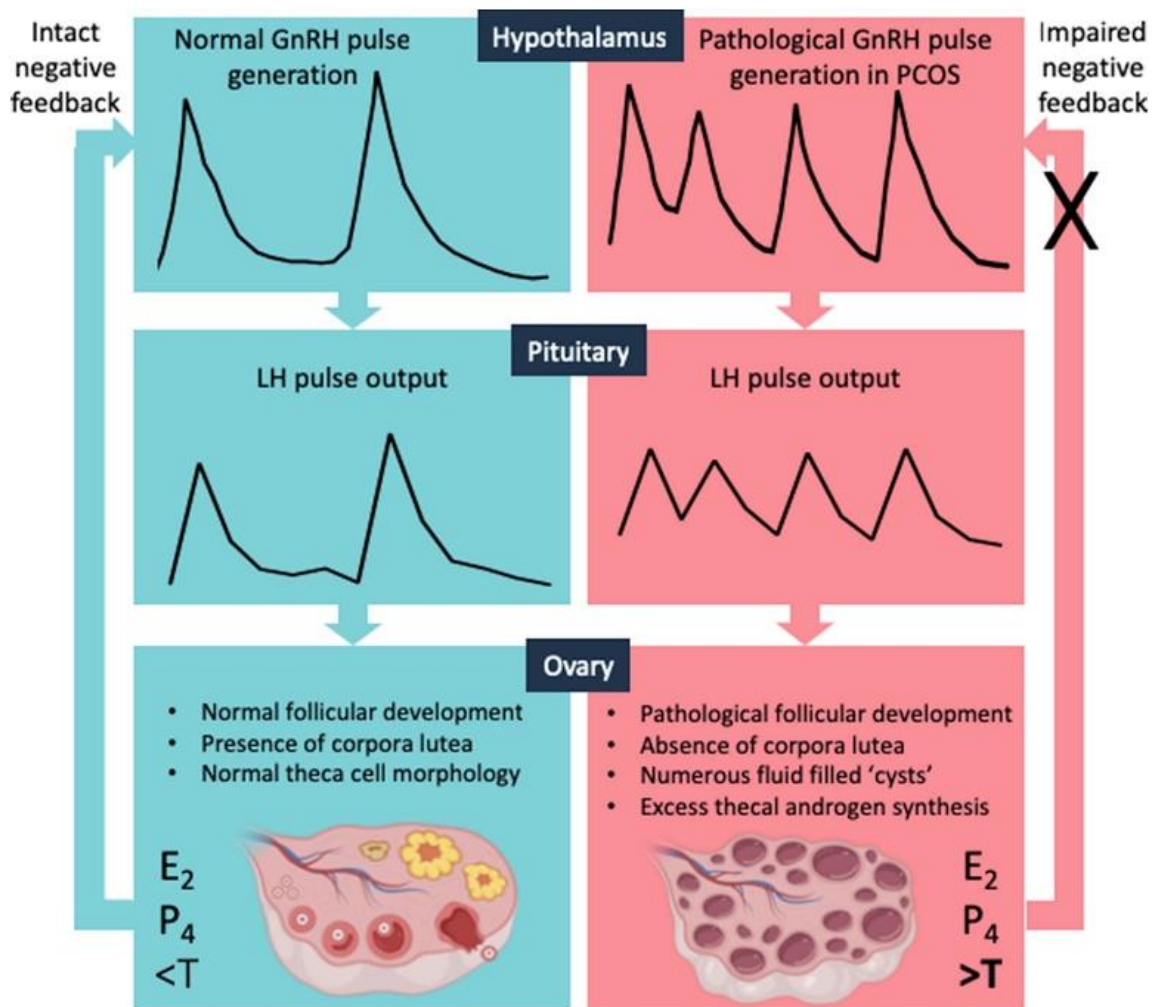


Figura 2 – Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário na SOP.(17)

O hiperandrogenismo caracteriza-se pelo aumento da concentração sérica de androgénios e manifesta-se clinicamente através de sintomas como alopecia, acne, hirsutismo, obesidade central e acantose nigricans. É observado em aproximadamente 60-80% das doentes com SOP, sendo uma das principais características da síndrome.(11,18) Apesar de a maior parte do hiperandrogenismo na SOP ter origem ovárica, regulada pela LH ou na disfunção intrínseca das células da teca, estima-se que, em cerca de 25%, também possa haver contribuição da glândula suprarrenal para esse efeito.(16) No que diz respeito ao hiperandrogenismo de origem ovárica (figura 3), resultante da disfunção intrínseca das células da teca, decorre da expressão aumentada de genes relacionados com enzimas específicas envolvidas em diversos passos da produção de androgénios, tais o como citocromo P450 (CYP) e a hidroxisteróide desidrogenase (HSD). A colesterol desmolase (CYP11A1) é responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona. A 17 α -Hydroxylase (CYP17A1) converte a pregnenolona em 17-OH-pregnenolona. A enzima 17,20-lyase atua na conversão da 17-OH-

pregnenolona em desidroepiandrosterona (DHEA). Por fim, a 3-β-hidroxidodesidrogenase converte a pregnenolona em progesterona, a 17OH-pregnenolona em 17OH-progesterona e a DHEA em androstenediona.(18,19) Estas enzimas têm a sua atividade intrinsecamente aumentada e também são influenciadas pelo aumento da LH e da insulina em circulação. A androstenediona é convertida pela 17β-hidroxiesteróide desidrogenase (17β-HSD5) em testosterona. Tanto a testosterona como a androstenediona são convertidos em estrona pela enzima CYP19A1, também conhecida por aromatase. Finalmente, a estrona é convertida em estradiol pela 17β-HSD. Na SOP, a atividade da aromatase diminui devido à sua dependência dos níveis de FSH, que se encontram reduzidos em comparação com os níveis de LH.(18,19)

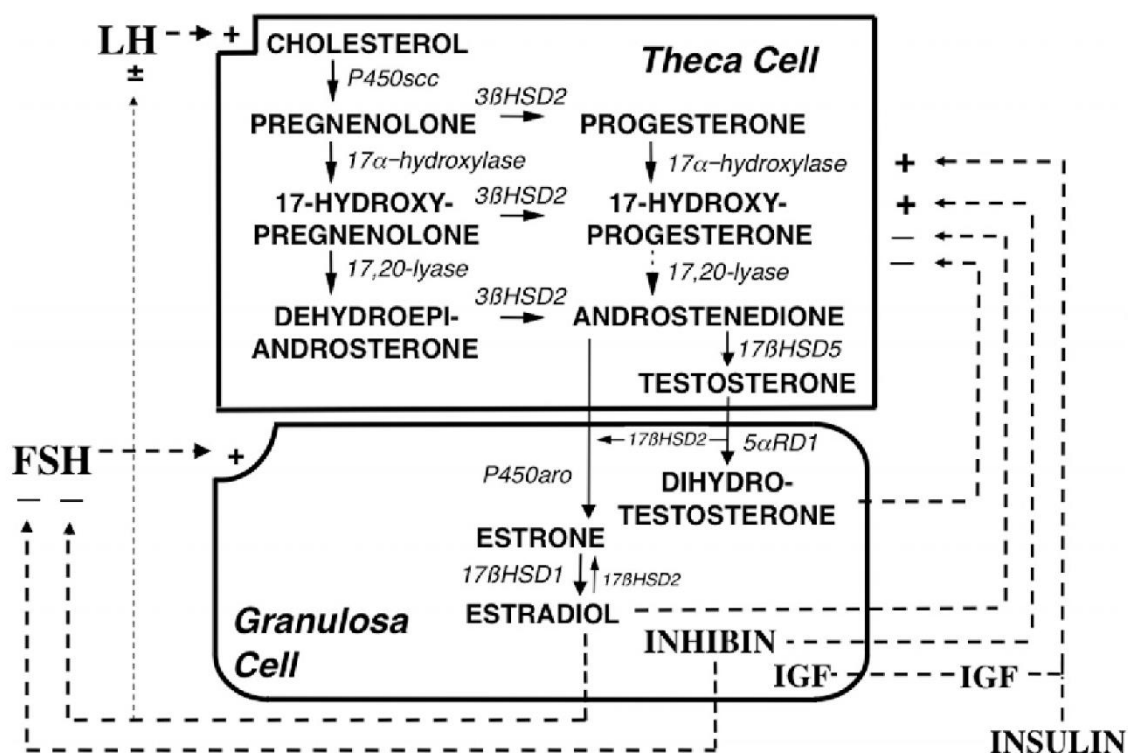


Figura 3 - Representação da regulação das principais vias de biossíntese de esteróides no ovário.(19)

Quanto à contribuição da glândula suprarrenal, embora mínima, pode ser atribuída à hiperativação da enzima CYP17A1 após estímulo da ACTH, ou à hipersecreção de ACTH, provocada pelo mecanismo de feedback negativo desencadeado pela diminuição dos níveis de cortisol periférico, conseqüente ao aumento do seu metabolismo.(14,16)

Outros fatores implicados na etiopatogenia desta síndrome são a obesidade, o aumento da Hormona anti-mulleriana (HAM), a exposição a toxinas e fatores ambientais e ainda mutações genéticas.(11)

No que diz respeito à obesidade, particularmente a visceral, desempenha um papel crucial nas alterações metabólicas desta síndrome. Esta condição pode surgir a partir de estilo de vida sedentário, avanço da idade, dieta hipercalórica, e também pode ser perpetuada pelo ambiente hiperandrogénico característico da SOP.(10,20,21) A obesidade visceral surge devido à acumulação de tecido adiposo branco nas vísceras, após saturação na localização subcutânea. Nos adipócitos deste tecido, os androgénios induzem a sua proliferação e alteração da diferenciação, resultando em hiperplasia e hipertrofia. Os adipócitos hiperplásicos contribuem para o aumento da RI e para o desenvolvimento de resposta imune inflamatória com recrutamento de macrófagos e células mononucleares do sangue periférico, que libertam fatores pró inflamatórios. Este ambiente pro-inflamatório no tecido adiposo em conjunto com o aumento do stress oxidativo, alterações lipolíticas da insulina e apoptose perpetuam a RI. Dado que a insulina é uma hormona anabólica, a sua hipersecreção está associada a aumento de peso, estabelecendo assim um ciclo vicioso.(10,21) Adicionalmente, como consequência da disfunção dos adipócitos, ocorre alteração da secreção de adipocinas. As adipocinas são peptídeos biologicamente ativos envolvidos na regulação do metabolismo glicídico e lipídico e que se suspeita que tenham influência na fisiopatologia da SOP. Por um lado, há um aumento da secreção de leptina, quequerina, apelina, asprosina, visfatina, A-FABP e resistina, os quais estão associados ao aumento da RI, inflamação metabólica e alteração da função do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Por outro lado, diminui a secreção de adiponectina, que desempenha funções de sensibilização à insulina, possui propriedades anti-inflamatórias e estimula a libertação de SHBG pelo fígado.(15,21–23)

No que concerne ao papel da HAM na patogénese da SOP, concentrações elevadas podem inibir a ação da FSH, contribuindo para a anovulação, e aumentar a pulsatilidade da LH, o que resulta em perturbações do crescimento folicular.(24)

A HAM é uma glicoproteína sintetizada pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais presentes no ovário. Em mulheres com SOP, devido à estagnação do desenvolvimento folicular e à acumulação resultante de folículos produtores de HAM, ocorre um aumento consequente dos níveis de HAM.(24)

Considera-se ainda que a exposição uterina a hormonas e toxinas também exerce influência no desenvolvimento da SOP. A exposição a níveis elevados de HAM e androgénios induz alterações epigenéticas que predispõem à maior expressão de determinados genes, particularmente relacionados com a síntese de esteróides ováricos, ação da insulina e

pulsatilidade da GnRH, contribuindo para as características da SOP. A exposição intrauterina a bisfenol-A, presente em plásticos de recipientes de comida, pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da SOP, pois está correlacionada com o aumento nos níveis de androgénios.(11,25)

A SOP também está associada à presença de inflamação crónica de baixo grau, caracterizada por níveis aumentados de marcadores pró-inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR), IL-6, IL-18, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), malondialdeído (MDA), neopterin, homocisteína e os produtos finais de glicação avançada (AGEs). Estes biomarcadores estão associados ao aumento da RI, hiperandrogenismo, disfunção folicular, desenvolvimento de complicações metabólicas e aumento do risco cardiovascular a longo prazo. Por outro lado, a obesidade, RI e hiperandrogenismo contribuem para perpetuar a resposta inflamatória.(11,14,26)

Por último, existem determinados genes cujas mutações podem predispor ao desenvolvimento da SOP. Estão incluídos os genes responsáveis pela codificação das enzimas CYP11A1, CYP17, CYP19 e CYP21, genes da LH e recetor de LH, recetor do FSH e HAM, gene recetor da insulina (INSR), *insulin receptor substrate 1* (IRS1), *insulin receptor substrate 2* (IRS2) e CAPN10, gene recetor dos androgénios (RA) e SBHG, TNF- α e FTO. As enzimas CYP11A1, CYP17, CYP19 e CYP21 estão envolvidas na síntese de esteróides a nível ovárico e suprarrenal. Genes da LH, do seu recetor, recetor do FSH e HAM, estão envolvidos na regulação da libertação de gonadotrofinas. Os genes Gene recetor da insulina (INSR), *insulin receptor substrate 1* (IRS1), *insulin receptor substrate 2* (IRS2), CAPN10, estão relacionados com a secreção e ação da insulina. Os genes Gene recetor dos androgénios (RA) e SBHG regulam a ação das hormonas esteróides. O gene TNF- α está envolvido na modulação da inflamação crónica. O gene FTO pode influenciar o desenvolvimento de obesidade.(19)

Diagnóstico

De acordo com as recomendações lançadas em 2023 "*International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*", o algoritmo de diagnóstico da SOP é baseado nos critérios de Roterdão. Para confirmar o diagnóstico é necessária a presença de pelo menos 2 dos 3 critérios: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, disfunção ovárica e presença de ovários poliquísticos na ecografia, que serão devidamente especificados de seguida. No que concerne ao algoritmo, este apresenta uma estrutura composta por três etapas distintas. Numa primeira etapa, a presença de disfunção

ovárica juntamente com hiperandrogenismo clínico confirma o diagnóstico. Caso não se verifique a presença de hiperandrogenismo clínico e esteja presente apenas a disfunção ovárica, procede-se à pesquisa de hiperandrogenismo bioquímico, cuja detecção confirma o diagnóstico. Se o quadro clínico indicar apenas hiperandrogenismo ou disfunção ovárica, deve ser realizada a ecografia para avaliar a morfologia dos ovários. Se a ecografia revelar características poliquísticas, é estabelecido o diagnóstico de SOP. Em alternativa à ecografia pode ser requisitado o doseamento de HAM. Em todos os passos é necessária a exclusão de outras causas de hiperandrogenismo.(4)

Step 1: Irregular cycles + clinical hyperandrogenism
(exclude other causes)* = diagnosis
Step 2: If no clinical hyperandrogenism
Test for biochemical hyperandrogenism (exclude other causes)* = diagnosis
Step 3: If ONLY irregular cycles OR hyperandrogenism
Adolescents ultrasound is not indicated = consider at risk of PCOS and reassess later Adults - request ultrasound for PCOM* , if positive (exclude other causes)* = diagnosis

Figura 4 – Algoritmo de diagnóstico da SOP. (adaptado de *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*(4))

Quanto aos critérios de diagnóstico em questão, é imprescindível uma definição precisa e eficaz para realizar o diagnóstico com acuidade.

1. Disfunção ovárica

A disfunção ovárica é caracterizada pela presença de irregularidades menstruais cuja definição depende dos anos decorridos após a menarca: ciclos menstruais com duração inferior a 21 dias ou superior a 45 dias, ocorrendo entre 1 e 3 anos após a menarca; ciclos menstruais com duração inferior a 21 dias ou superior a 35 dias, ou menos de 8 ciclos menstruais por ano, ocorrendo entre 3 anos após a menarca e a menopausa; e qualquer ciclo menstrual com duração superior a 90 dias, ocorrendo 1 ano após a menarca. A amenorreia primária é definida pela ausência de menarca aos 15 anos de idade ou quando decorridos mais de 3 anos após o início do desenvolvimento mamário (telarca).(4) É crucial destacar que

este critério é alvo de controvérsia durante a transição pubertária, dado que é desafiador distinguir entre irregularidades menstruais causadas pela imaturidade reprodutiva e as que são causadas pela SOP. Esta situação ocorre devido ao facto de que ciclos menstruais irregulares podem ser considerados normais até 2 a 3 anos após a menarca. Neste período a maioria dos ciclos varia entre 21 e 45 dias. Por esse motivo, as variações menstruais são consideradas um componente da transição pubertária durante o primeiro ano após a menarca, de acordo com as diretrizes da "*International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*".(1,4) Por outro lado, é possível ocorrer menstruação regular mesmo na presença de disfunção ovulatória (ciclos anovulatórios), um fenómeno reconhecido como disfunção ovulatória subclínica. Nestas circunstâncias, é recomendada a avaliação dos níveis séricos de progesterona entre os dias 21 e 24 do ciclo menstrual, ou durante a fase lútea, para confirmar a ocorrência da ovulação.(2)

2. Hiperandrogenismo

No que concerne ao hiperandrogenismo clínico, este surge em paralelo com níveis séricos de hiperandrogenismo bioquímico leves a moderados, antecipando a maioria das vezes o diagnóstico bioquímico. É marcado pela presença de hirsutismo, alopecia e acne. Entre estes, o hirsutismo é o indicador mais específico de hiperandrogenismo. Tanto a alopecia quanto a acne são consideradas preditoras fracas de atividade androgénica quando presentes isoladamente. O hirsutismo, o marcador mais frequente, é caracterizado pelo crescimento de pêlos terminais com mais de 5 mm de espessura, apresentando variação na forma, textura e pigmentação. Para efetuar a avaliação, deve ser utilizada a escala de Ferriman-Gallwey modificada (mFG) juntamente com um atlas fotográfico. A escala mFG avalia nove áreas corporais distintas (lábio superior, queixo, tórax anterior e posterior, abdômen superior e inferior, braços, coxas e região lombar), atribuindo uma pontuação de 0 a 4 para cada área. O limiar de pontuação para confirmar o hirsutismo situa-se geralmente entre 4 e 6 na escala total da mFG, podendo variar consoante a etnia. É relevante considerar que o score da escala mFG pode ser subestimado em mulheres que gerem cosmeticamente o seu hirsutismo. Quanto ao acne, atualmente não há uma ferramenta específica para efetuar a sua medição. A alopecia deve ser quantificada utilizando escala visuais como a de Ludwig ou Olsen.(1,2,4)

Nos casos em que não se observa hiperandrogenismo clínico e existe suspeita de SOP, é recomendado realizar testes para avaliar a presença de hiperandrogenismo bioquímico a fim de confirmar o diagnóstico. Nesse sentido, deve ser efetuado o doseamento da testosterona total (TT) e da testosterona livre (TL). O sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) e a androstenediona podem ser considerados caso não se verifique elevação dos valores de TT

e TL. Para realizar o doseamento dos androgénios TT, DHEAS e androstenediona, é recomendado priorizar o uso de ensaios de alta qualidade, como a cromatografia líquida-espectrometria de massa (LCMS) ou espectrometria de massa, em detrimento de imunoensaios diretos, como radioimunoensaio ou ensaio imunoenzimático (ELISA), devido à sua menor sensibilidade. O cálculo do índice de TL pode ser realizado utilizando métodos como diálise de equilíbrio ou precipitação com sulfato de amônio, obtendo-se o valor através da fórmula: $100 \times (TT/SHBG)$. Entre os androgénios analisados, a TL é reconhecida como o marcador mais sensível para identificar o hiperandrogenismo bioquímico. Em mulheres sob medicação com pílula contraceptiva, a avaliação dos androgénios torna-se menos precisa devido ao efeito do fármaco na elevação da produção de SHBG e na redução da produção de androgénios dependentes de gonadotrofinas. Nestas circunstâncias, é recomendada a interrupção da administração do fármaco contraceptivo por um período de pelo menos três meses antes da realização do doseamento dos androgénios.(1,2,4)

3. Ovários poliquísticos

Na presença exclusiva de hiperandrogenismo ou irregularidades menstruais, recomenda-se a realização de ecografia para avaliar a presença de ovários poliquísticos e confirmar o diagnóstico. Este critério é comum na maioria das mulheres com SOP e pode ser identificado através dos seguintes marcadores: número de folículos por ovário (FNPO), número de folículos por secção (FNPS) e volume ovárico (VO). O número de folículos por ovário (FNPO) é o marcador mais específico e é considerado positivo para ovários poliquísticos quando FNPO é superior a 19 em pelo menos um dos ovários, utilizando ecografia transvaginal com uma sonda de frequência superior a 8 MHz. O valor de referência deve ser ajustado para 12 quando são utilizados aparelhos mais antigos. Se a contagem de folículos não for viável, a medição do VO ou do FNPS pode ser realizada. O VO é geralmente aumentado na SOP, sendo considerado positivo quando superior a 10 ml, enquanto o FNPS é considerado aumentado quando superior a 10. Na população adolescente, a ecografia para deteção de ovários poliquísticos não é apropriada, dado que a sua presença pode ser fisiológica nos primeiros 8 anos após a menarca. Nos casos em que as adolescentes apresentam características sugestivas de SOP, mas não preenchem os critérios ecográficos para o diagnóstico, devem ser alocadas numa categoria de risco, sujeita a reavaliação após os primeiros 8 anos pós menarca.(1,2,4)

Em alternativa à ecografia, é possível realizar o doseamento da HAM para avaliar a presença de ovários poliquísticos, pois o seu aumento está associado ao aumento do número de folículos pré-antrais. O doseamento da HAM é desaconselhado em adolescentes devido à

sua baixa especificidade e também não deve ser realizado em conjunto com a ecografia para evitar o sobrediagnóstico.(4,24)

Em todas as etapas do algoritmo de diagnóstico da SOP, é essencial descartar outras patologias endócrinas que possam apresentar sintomas como hirsutismo ou irregularidades menstruais. Por exemplo, a hiperprolactinemia pode ser descartada por meio da avaliação dos níveis séricos de prolactina, as doenças da tireoide podem ser excluídas pela medição da hormona estimulante da tireoide (TSH), a hiperplasia suprarrenal congênita pode ser diagnosticada pela dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17 OHP), e a síndrome de Cushing pode ser avaliada através do teste de supressão com 1 mg de dexametasona.(2)

Apresentação fenotípica da SOP

De acordo com os critérios de Roterdão, a SOP divide-se essencialmente em 4 fenótipos principais:

- A. Hiperandrogenismo + oligo/anovulação + ovários poliquísticos
- B. Hiperandrogenismo + oligo/anovulação
- C. Hiperandrogenismo + ovários poliquísticos
- D. Oligo/anovulação + ovários poliquísticos

Esta categorização fenotípica é fundamental para aprofundar a compreensão da fisiopatologia subjacente e para antecipar o surgimento de potenciais complicações reprodutivas, cardiovasculares e metabólicas.(14) Os fenótipos hiperandrogênicos A, B e C estão correlacionados com aumento do risco metabólico, obesidade visceral e RI, com particular destaque para os fenótipos A e B, sendo o fenótipo A o mais desfavorável em termos prognósticos. Essa ocorrência é atribuída à interação sinérgica dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos critérios diagnósticos, particularmente entre o hiperandrogenismo e a oligo/anovulação.(27)

Mulheres com o fenótipo normoandrogênico, designado por D, apresentam risco ligeiramente aumentado de complicações metabólicas e infertilidade em comparação com mulheres saudáveis, possivelmente devido à ausência de hiperandrogenismo.(27)

Além disso, é essencial considerar a etnia das pacientes, pois pode influenciar as manifestações da SOP e o subsequente risco metabólico. Por exemplo, uma pesquisa constatou que mulheres de ascendência do Leste Asiático com SOP apresentam menor

prevalência de hirsutismo. Por outro lado, mulheres de origem hispânica, Sul da Ásia e do Médio Oriente tendem a exibir maior grau de hirsutismo. Mulheres do sul e leste da Ásia demonstraram ter um índice de massa corporal (IMC) inferior, contudo, exibiam maior adiposidade central. Mulheres de ascendência hispânica e negra têm maior suscetibilidade à obesidade. As mulheres do sul asiático, médio oriente, hispânicas e negras aparentam prevalência aumentada de RI. Mulheres negras tendem a desenvolver tensão arterial mais elevada e têm um risco metabólico aumentado. Em termos hormonais, mulheres do sul da Ásia apresentam níveis mais elevados de androgénios e níveis mais baixos de SHBG. Mulheres hispânicas e negras também exibem níveis diminuídos de SHBG, além de apresentarem menor concentração de DHEAS. Mulheres do Oriente Médio exibiam uma concentração superior de DHEAS. Em relação à ovulação, as mulheres sul-asiáticas destacam-se por apresentarem maior incidência de irregularidades menstruais.(28)

Complicações

A SOP é uma patologia endócrina que está associada a diversas complicações, sendo as mais prevalentes as disfunções cardiometabólicas, os distúrbios psiquiátricos e o carcinoma do endométrio.(29)

Conforme a *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, é crucial realizar o rastreio dessas complicações, tanto no momento do diagnóstico quanto durante o acompanhamento subsequente.(4)

1. Diabetes mellitus

Mulheres com SOP apresentam um aumento do risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).(30) Este risco é atribuído tanto a fatores específicos da SOP como a fatores de risco genéricos. Dentre os fatores específicos destaca-se a RI, reconhecida por desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de DM2. A RI induz incremento da secreção de insulina pelas células β do pâncreas que, ao longo do tempo, entram em falência levando à redução da produção de insulina e ao desenvolvimento de hiperglicemia.(30) Um outro fator específico da SOP implicado no desenvolvimento de DM2 é o hiperandrogenismo, mediado pela ação da testosterona nos tecidos periféricos.(10) No que concerne aos fatores genéricos, incluem-se o IMC elevado, antecedentes familiares de DM2, etnia não caucasiana e predisposição genética.(30) Por outro lado, a SOP para além de representar um fator de risco para o

desenvolvimento de DM2, também se associa ao aumento da velocidade de progressão da doença, comparado com mulheres sem SOP.(31)

Devido a esse aumento do risco de DM2, é justificada a realização da avaliação da glicemia após o diagnóstico da SOP, com subsequente reavaliação em intervalos de 1 a 3 anos, dependendo da presença de outros fatores de risco para diabetes. O método mais apropriado para essa finalidade é a realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO). O doseamento da glicose plasmática em jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c) devem ser consideradas alternativas viáveis.(4)

Mulheres com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e DM2 apresentam risco acrescido de desenvolver SOP. Na DM1, o risco de desenvolver SOP é atribuído à exposição prolongada a concentrações elevadas de insulina nos ovários, uma vez que esta é absorvida diretamente na circulação sistêmica e não é sujeita à depuração hepática. Isto resulta no aumento da produção ovárica de androgênios e estimulação da foliculogênese.(31) Na DM2, o risco de desenvolvimento da SOP é de aproximadamente 2 a 4 vezes superior. Esse aumento do risco está associado à RI, que estimula as células da granulosa no ovário, induzindo o crescimento e o recrutamento de pequenos folículos, resultando na formação de ovários poliquísticos. Adicionalmente, mulheres com DM2 frequentemente exibem disfunção ovulatória, também atribuída à RI, que interfere no recrutamento de um folículo dominante. A HI, associada à RI, vai promover o desenvolvimento de hiperandrogenismo.(31,32) Por estas razões, é justificado realizar o rastreio de SOP em doentes diagnosticadas com DM1 e DM2.(4)

2. Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A SAOS é definida pela ocorrência intermitente de obstrução das vias aéreas superiores durante o período de sono, podendo ser parcial ou completa. Isto resulta em episódios de hipoxemia intermitente, distúrbios do sono e diminuição da fase de sono profundo.(33) Clinicamente manifesta-se por sensação de sono não reparador, sonolência diurna, desempenho e produtividade reduzidas e maior taxa de acidentes. A prevalência da SAOS em mulheres diagnosticadas com SOP é significativamente superior, oscilando entre 17 a 75%, enquanto que em mulheres sem SOP varia entre 9 a 28%. Considera-se que o aumento da obesidade e da idade possam contribuir parcialmente para este risco, embora não o explique totalmente.(34) O desenvolvimento da SAOS é influenciado pela adiposidade central, que aumenta o risco de obstrução das vias aéreas durante o sono, pela RI, que ativa processos inflamatórios e desregula o metabolismo da glicose, pelo hiperandrogenismo, que pode afetar o tônus muscular das vias aéreas superiores, e pelos baixos níveis de

progesterona e estradiol, que têm um papel na regulação da função respiratória durante o sono.(34) Além disso, a SAOS pode influenciar o desenvolvimento da SOP, promovendo a RI, o stress oxidativo - que pode agravar a RI e contribuir para a infertilidade - e o aumento da atividade simpática. A atividade simpática eleva a RI, induz alterações da ovulação e contribui para o desenvolvimento de ovários poliquísticos.(35) Conforme recomendado pelas diretrizes da *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, devido ao aumento do risco de desenvolvimento de SAOS na SOP, é aconselhável realizar o rastreio correspondente. O rastreio consiste na realização de um questionário como o Questionário de Berlin ou o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, sendo o diagnóstico confirmado por polissonografia.(4,34) É crucial diagnosticar a SAOS na SOP, pois a sua presença está associada ao agravamento de fatores de risco cardiovascular, incluindo aumento do IMC, tensão arterial, perímetro abdominal, níveis de glicose e colesterol LDL, e redução dos níveis de colesterol HDL.(36)

3. Obesidade

É amplamente reconhecida a estreita associação entre a SOP e a obesidade, com cerca de 38 a 88% das mulheres diagnosticadas com SOP a apresentar excesso de peso ou obesidade.(37) Por um lado, a obesidade desempenha um papel nos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da SOP. Por outro, a SOP pode influenciar substancialmente o desenvolvimento da obesidade. Destacam-se a RI, que contribui para a acumulação de tecido adiposo abdominal e visceral, a HI, que promove o aumento de peso devido à natureza anabólica da insulina, níveis elevados de androgénios, que influenciam a distribuição atípica de tecido adiposo e podem aumentar a obesidade, a predisposição genética e a distribuição anormal do tecido adiposo abdominal, ambos favorecendo o aumento da RI, dislipidemia e hipertensão arterial (HTA), todos fatores de risco para a obesidade.(10) Isto é relevante uma vez que mesmo um ligeiro aumento da gordura abdominal na SOP se associa a alterações metabólicas como RI, dislipidemia, HTA e DM2.(10) Por outro lado, o risco cardiovascular está presente em mulheres com SOP independentemente do peso corporal. Isto sugere que, embora a obesidade contribua para o aumento do risco cardiometabólico nestas doentes, não o explica totalmente.(38)

4. Risco cardiovascular

A maioria dos estudos indica um aumento do risco cardiovascular em mulheres com SOP, que se traduz em maior prevalência de doença cardíaca coronária e doença cerebral vascular.(39) No entanto, ainda não há consenso sobre se essa associação é independente de outros fatores de risco cardiovascular e é exclusivamente atribuível à SOP, ou se é explicada totalmente por outros fatores de risco cardiovasculares e o risco absoluto conferido pela SOP é insignificante. Devem ser feitos estudos adicionais para ajudar a compreender melhor o impacto da SOP no desenvolvimento de doença cardiovascular.(40) Entre os fatores de risco cardiovascular, destacam-se a obesidade abdominal, dislipidemia, RI e diabetes, HTA, inflamação crônica, desequilíbrios hormonais, predisposição genética, estilo de vida sedentário e dieta inadequada. A obesidade contribui para o agravamento da RI, inflamação, dislipidemia, DM2 e HTA. A RI está associada ao desenvolvimento de DM2. A dislipidemia é caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicérides e do colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL, e resulta da ação conjunta da obesidade, RI e hiperandrogenismo. A HTA, muito prevalente na SOP, associa-se a maior incidência de eventos cardiovasculares. A inflamação contribui para a progressão da aterosclerose. Os desequilíbrios hormonais, particularmente o aumento dos níveis de testosterona, estão associadas a mudanças na distribuição da adiposidade.(10,39,40) Assim, é recomendado que todas as mulheres diagnosticadas com SOP sejam rotineiramente avaliadas quanto ao seu risco cardiovascular.(4) O acompanhamento deve ser regular com medição do peso corporal, preferencialmente entre 6 a 12 vezes por ano, além de medições antropométricas frequentes que englobam mensuração do perímetro abdominal e cálculo do IMC. Adicionalmente, é importante avaliar a presença de fatores de risco como tabagismo, HTA, sedentarismo e intolerância à glicose. Para efetuar a avaliação do risco global de doença cardiovascular, é aconselhável recorrer a calculadoras especializadas. Por fim, é fundamental realizar uma análise do perfil lipídico, incluindo os níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides.(4,39)

5. Manifestações psiquiátricas

As manifestações psiquiátricas na SOP são frequentes e representam um componente significativo da patologia. Tem sido proposta uma associação com várias condições de saúde mental, tais como ansiedade, depressão, insatisfação com a imagem corporal e distúrbios alimentares. Além disso, é visível uma redução na satisfação sexual e na qualidade de vida.(41)

A depressão e a ansiedade são influenciadas por características da SOP, tais como obesidade, hirsutismo, alterações da fisionomia e infertilidade. Estas características contribuem para diminuição da percepção de feminilidade, autoestima reduzida e insatisfação com a aparência física.(41,42) Recomenda-se o rastreio regular de depressão e ansiedade na SOP, com a proposição de tratamento em casos de gravidade moderada a grave.(4)

A etiologia das perturbações alimentares na SOP ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que a restrição alimentar crónica para controlo do peso, a pressão social e o estigma associados à busca de padrões de beleza irrealistas, a insatisfação corporal e comorbilidades psiquiátricas como ansiedade e depressão possam contribuir para o seu surgimento. Portanto, é recomendado realizar rastreios regulares para identificar a presença de perturbações alimentares, e oferecer tratamento quando presentes.(43)

A disfunção sexual em mulheres com SOP resulta de uma interação complexa entre fatores físicos, hormonais e psicológicos. Desequilíbrios hormonais podem afetar a libido, a resposta sexual e a lubrificação vaginal. Sintomas físicos como acne, hirsutismo e obesidade podem impactar a autoestima e a percepção da imagem corporal, podendo consequentemente influenciar a função sexual e a fertilidade. A RI pode afetar a função vascular e a resposta sexual. O stress, a ansiedade, a depressão e a baixa autoestima associados à SOP também podem contribuir para a disfunção sexual.(44)

De facto, as mulheres afetadas pela SOP têm a sua qualidade de vida significativamente impactada por uma variedade de fatores.(41) Cabe aos profissionais de saúde reconhecer o impacto de todos os fatores mencionados e implementar abordagens adequadas para melhorar a qualidade de vida das mulheres com SOP.(4,41)

6. Cancro do endométrio

As mulheres afetadas pela SOP têm risco aumentado de desenvolver cancro do endométrio. Entre os mecanismos envolvidos destacam-se o desequilíbrio hormonal, com exposição prolongada a níveis elevados de estrogénios e a níveis baixos de progesterona, RI e HI compensatória e inflamação crónica.(10,45) No que diz respeito aos desequilíbrios hormonais, ocorre um aumento crónico dos níveis de estrogénios, não contrabalançado pela diminuição da progesterona. Este desequilíbrio pode resultar em estimulação contínua do endométrio, promovendo o seu crescimento, podendo levar a hiperplasia e aumento do risco de desenvolvimento de cancro do endométrio. A HI também pode estimular a proliferação celular no endométrio, contribuindo para o aumento do risco desta neoplasia.(45) A inflamação

crónica pode induzir stress oxidativo, que cria um ambiente propício para o surgimento de mutações no DNA, aumentando assim o risco de desenvolvimento de cancro e metástases.(10) Adicionalmente a estes mecanismos, as mulheres com SOP frequentemente apresentam outros fatores de risco para o desenvolvimento de cancro do endométrio, como obesidade, diabetes, hipertensão e amenorreia.(4,45) Apesar do incremento do risco de cancro do endométrio em mulheres com SOP, o seu rastreio não é atualmente preconizado por ser considerado um risco reduzido. Não obstante, é recomendado implementar medidas preventivas, como perda de peso, regularização dos ciclos menstruais e terapêutica com progesterona.(4)

Tratamento

O tratamento da SOP deve ser personalizado para cada paciente, priorizando os sintomas que mais as afetam, visando prevenir eventuais complicações a longo prazo e abordando todos os aspetos da condição. No caso da SOP, é recomendada uma abordagem multidisciplinar, liderada por ginecologistas e endocrinologistas, e com colaboração de especialistas em dermatologia, saúde mental, nutrição, obesidade e cuidados de saúde primários.(29)

1. Tratamento não farmacológico

A abordagem de primeira linha no tratamento da SOP consiste na intervenção no estilo de vida, que engloba a implementação de medidas destinadas a melhorar a saúde metabólica, a qualidade de vida, o controlo do peso e a composição corporal. Estas estratégias consistem principalmente em alterações dietéticas e da atividade física.(46)

Há evidência de que as mulheres com SOP têm tendência a consumir dietas naturalmente mais calóricas e ricas em gordura, o que sugere que os sintomas clínicos da SOP podem ser agravados por padrões alimentares não saudáveis, destacando a importância de abordar esta matéria.(18) Atualmente, não há evidência que sustente a eficácia de uma dieta específica para o tratamento da SOP.(46) No entanto, algumas dietas foram desenvolvidas com o objetivo de diminuir os sintomas associados à SOP. Destaca-se a dieta mediterrânea, caracterizada por baixo teor de gordura e propriedades anti-inflamatórias.(47) Esta dieta possui um elevado teor de ácidos gordos ômega-3, que permitem reduzir a acumulação de gordura a nível hepático e o stress oxidativo, além de otimizar o perfil lipídico e metabólico.(46)

A dieta mediterrânea está associada à redução da inflamação, melhoria da RI e do hiperandrogenismo.(47) No entanto as recomendações dietéticas são flexíveis e podem variar consideravelmente de acordo com as preferências individuais da paciente. De modo geral, são recomendadas dietas com baixo teor em hidratos de carbono, alimentos com baixo índice glicémicos, hipocalóricas, e ricas em proteínas e ácidos gordos ómega-3.(48) O controlo dietético é fundamental, pois contribui para a melhor gestão do peso, melhoria da fertilidade, redução da inflamação, regulação dos níveis de glicémia e melhor controlo do risco cardiovascular.(49)

A prática regular de atividade física também é recomendada como parte do tratamento de primeira linha da SOP. Embora não haja um modelo específico de exercícios que seja particularmente eficaz no controlo das medidas antropométricas, metabólicas, reprodutivas, hormonais ou psicológicas, considera-se que a prática de qualquer atividade física é benéfica. Atualmente, as diretrizes recomendam a prática de pelo menos duas sessões semanais de atividades de fortalecimento muscular, além de um total de 150 a 300 minutos de exercícios de intensidade moderada ou 75 a 150 minutos de exercícios vigorosos por semana. Este regime visa a prevenção do ganho de peso e a promoção do bem-estar geral. Quando o objetivo é a perda de peso ou a redução da obesidade central, as diretrizes propõem um mínimo de 250 minutos por semana de exercícios de intensidade moderada ou 150 minutos de exercícios de intensidade vigorosa, complementados por atividade de fortalecimento muscular. Por outro lado, o sedentarismo está veemente desaconselhado.(4,46) A prática de exercício físico na SOP é essencial, pois oferece uma variedade de benefícios. Destaca-se a melhoria da função reprodutiva, incluindo a regularização do ciclo menstrual, e a promoção da saúde metabólica, que engloba a gestão do peso, maior sensibilidade à insulina, perfil lipídico otimizado, regulação da tensão arterial e redução do perímetro abdominal. Além disso, observa-se uma diminuição do hiperandrogenismo, resultando na regressão de sinais clínicos da SOP, como o hirsutismo. O exercício físico também contribui para a melhoria da qualidade de vida, proporcionando um impacto positivo no bem-estar emocional e na autoestima, além de reduzir o stress social e psicológico.(50)

Mulheres com SOP que apresentam excesso de peso tendem a exibir uma sintomatologia clínica mais grave. Isto enfatiza a importância da perda de peso como um dos principais objetivos na gestão da SOP.(38) As alterações na dieta e a prática regular de exercício físico são reconhecidas como a abordagem terapêutica mais eficaz para reduzir a obesidade, a RI e o risco cardiovascular nas mulheres com SOP. Reduções de peso na ordem dos 5 a 10% são consideradas suficientes para promover melhorias significativas no perfil metabólico destas pacientes.(29) No entanto, mesmo na ausência de perda de peso, é viável alcançar benefícios metabólicos. Tendo em conta que alcançar a perda de peso é desafiante na SOP,

sugere-se uma transição do objetivo de perda de peso para os benefícios alcançados ao adotar um estilo de vida mais saudável. Além das melhorias físicas observadas, também se verificam benefícios psicológicos e melhoria na qualidade de vida.(46)

Nas mulheres com SOP, há um risco aumentado de desenvolver perturbações do sono. Estes distúrbios estão associados a desfecho metabólico desfavorável, dificuldade em manter intervenções dietéticas e agravamento da depressão e ansiedade. Assim, é pertinente integrar estratégias de melhoria do sono como parte do tratamento não farmacológico.(48) No contexto da SAOS, a terapia com Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) é recomendada. Este tratamento está associado a efeitos benéficos a nível cardiometabólico e da RI. No entanto, o principal objetivo é o alívio sintomático. (34) No que diz respeito aos restantes distúrbios do sono, embora não haja uma abordagem específica estabelecida para o seu tratamento em mulheres com SOP devido à escassez de estudos, recomenda-se a aplicação das estratégias utilizadas na população em geral. As estratégias incluem métodos de modificação comportamental, prática de exercícios mente-corpo, educação sobre sono e técnicas de relaxamento.(34) Apesar de haver evidências da eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento de distúrbios do sono na população geral, são necessários mais estudos para avaliar os seus efeitos específicos na SOP.(48)

As intervenções psicológicas são recomendadas para tratar casos de depressão, ansiedade, distúrbios alimentares, distorção da imagem corporal, baixa autoestima, questões relacionadas à identidade feminina e disfunção sexual.(4) Estas intervenções desempenham um papel crucial na promoção da adesão e eficácia das mudanças de estilo de vida implementadas. Algumas das principais intervenções são a TCC, meditação *mindfulness* e sessões de aconselhamento de grupo. A TCC é amplamente utilizada, apresentando resultados evidentes no tratamento da depressão e ansiedade, bem como na melhoria da autoestima. A prática de meditação *mindfulness* em doentes com SOP associa-se a redução do stress, ansiedade, depressão e melhoria da qualidade de vida. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar seus benefícios. As sessões de aconselhamento em grupo facilitam a troca de experiências, contribuindo para diminuir o isolamento social e aumentar a adesão a um estilo de vida saudável.(48)

Por fim, é responsabilidade do profissional de saúde fornecer informações abrangentes e fundamentadas sobre a SOP, garantindo acesso a recursos de alta qualidade, culturalmente sensíveis e inclusivos. O prestador de cuidados de saúde deve compreender a complexidade psicossocial da patologia, demonstrar empatia em relação às experiências das pacientes e esclarecer eventuais dúvidas que possam surgir.(51)

2. Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico deve ser personalizado de acordo com os sintomas apresentados pela paciente, de forma a alcançar os melhores resultados terapêuticos.(52) É uma decisão que deve envolver tanto o médico como a paciente, considerando as suas características e preferências individuais.(4)

a) Pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCP)

As pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCP) são amplamente prescritas para tratar o hiperandrogenismo e/ou as irregularidades menstruais na SOP. A COCP atua através da administração de estrogénio e progesterona, que vão regular o eixo hipotálamo-hipófise por meio de feedback negativo, resultando na regulação dos ciclos menstruais. Adicionalmente, a COCP também induz aumento da concentração de SHBG, reduzindo a quantidade de androgénios circulantes livres e melhorando o quadro de hiperandrogenismo.(53) O seu mecanismo de feedback negativo na produção de LH resulta na diminuição da produção ovárica de androgénios.(54) Atualmente, as diretrizes não recomendam preparações específicas de COCP devido à falta de evidências sobre diferenças na sua eficácia, embora variações nas quantidades dos seus componentes possam ter efeitos biológicos distintos na teoria. Uma exceção notável é a COCP que contém etinil-estradiol (EE)/acetato de ciproterona (CPA), que mostrou ser mais eficaz no controle do hirsutismo.(4,52) Por outro lado, é necessário considerar os potenciais efeitos adversos da administração de COCP em mulheres com SOP, particularmente nas que apresentam distúrbios metabólicos e fatores de risco cardiovascular pré-existentes. Por exemplo, o excesso do componente estrogénico está associado ao aumento da RI, enquanto a presença de progestativo como o CPA pode aumentar o risco de trombose venosa. As COCP também estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que pode resultar em retenção de líquidos, HTA, aumento de peso, RI e alterações do humor.(14) Portanto, é prudente exercer cautela na prescrição da COCP em mulheres com SOP. Devem ser ponderados os fatores de risco metabólicos e cardiovasculares pré-existentes, uma vez que estes podem ser agravados pelos efeitos secundários da COCP.(14)

b) Metformina

Nas mulheres com SOP, a principal função da metformina é melhorar os indicadores antropométricos e metabólicos. A metformina induz a perda de peso, diminui a RI e os níveis

de glicemia, e melhora o perfil lipídico. O mecanismo de ação da metformina é multifacetado. Inclui a regulação das vias do apetite, resultando na redução da ingestão alimentar e, conseqüentemente, na perda de peso. Além disso, aumenta a sensibilidade periférica à insulina e inibe a neoglicogénese hepática, o que se traduz na diminuição da glicemia e da RI. A redução da RI resulta na diminuição indireta do hiperandrogenismo bioquímico. Esta melhoria da RI e do hiperandrogenismo contribui para a promoção da melhoria da função ovulatória e para a regularização do ciclo menstrual.(55) De ressaltar que a metformina está associada a efeitos secundários gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Estes efeitos podem ser mitigados ao iniciar o tratamento com uma dose inicial mais baixa, como 500 mg duas vezes ao dia, com aumentos semanais de 500 mg até atingir a dose máxima tolerada.(55) Os efeitos benéficos relatados da metformina são amplificados quando combinados com as modificações do estilo de vida.(14) Portanto, a metformina é indicada nas mulheres com SOP que tenham IMC superior a 25 kg/m², visando controle do peso e dos distúrbios metabólicos.(4,55)

Deste modo, as COCP são a primeira opção de tratamento quando o objetivo principal é corrigir a irregularidade menstrual e o hiperandrogenismo, enquanto que a metformina pode ser considerada como uma alternativa viável quando a prioridade é a melhoria da função metabólica.(4,52) A administração simultânea de ambos os fármacos deve ser ponderada em mulheres com IMC superior a 30 kg/m², diabetes ou alterações da tolerância à glicose.(4,56) Esta associação combina o efeito supressor de androgénios da COCP com o efeito de sensibilização de insulina da metformina, sendo benéfico em pacientes que apresentam hiperandrogenismo e intolerância à glicose.(52) A terapia combinada pode ser considerada em doentes com IMC inferior a 30kg/m², embora o seu efeito clínico seja limitado. Neste cenário, observam-se melhorias no perfil metabólico da glicose.(4,56)

c) Agonistas do recetor GLP-1

Os agonistas do recetor GLP-1 são fármacos que mimetizam a ação da hormona incretina GLP-1 e têm a capacidade de se ligar aos recetores de insulina nas células beta, estimulando a secreção de insulina em função dos níveis de glicemia. Adicionalmente, também inibem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e reduzem a sensação de fome. Conseqüentemente, apresentam benefícios metabólicos com redução da glicemia, perda de peso, melhoria do perfil lipídico e redução da RI.(57) Esta melhoria metabólica, aliada à perda de peso, resulta na melhoria da função ovulatória da fertilidade.(57) Portanto, os agonistas do recetor GLP-1 representam uma alternativa de tratamento para mulheres com SOP,

especialmente em combinação com alterações no estilo de vida. O objetivo primário desta associação é alcançar uma perda de peso significativa, controlar comorbidades metabólicas e melhorar os resultados clínicos.(58) Em relação aos efeitos adversos, a administração de análogos do GLP-1 pode desencadear sintomas como náuseas, cefaleias, dor e distensão abdominal, vômitos, diarreia e obstipação. Para mitigar esses efeitos, recomenda-se iniciar com uma dose inicial reduzida e, de seguida, aumentar gradualmente a dose.(4,59)

d) Fármacos Antiandrogénios

Os antiandrogénios são utilizados no tratamento do hirsutismo devido à sua capacidade de bloqueio da ação da testosterona. Deve-se considerar o uso de antiandrogénios caso não se verifique resposta satisfatória após seis meses de tratamento com COCP ou tratamento cosmético.(4,54) A administração de antiandrogénios deve ser limitada a mulheres que usufruam de métodos contraceptivos eficazes, devido ao potencial de inibição do desenvolvimento dos genitais masculinos em caso de gravidez com feto do sexo masculino.(4) Os antiandrogénios mais utilizados são o CPA, espironolactona, finasterida e flutamida, sendo crucial considerar os seus potenciais efeitos adversos.(14) O uso de CPA associa-se ao incremento do risco de trombose venosa e de meningioma. A flutamida e a finasterida podem induzir toxicidade hepática. Na maioria dos casos, a preferência é a combinação da espironolactona com a COCP. A espironolactona possui uma potente ação antiandrogénica que contraria os efeitos de retenção hídrica e de RI associados à COCP.(14)

e) Outros

Os inositóis também podem ser considerados no tratamento da SOP. Existem dois isómeros distintos, o mio-inositol (MI) e o D-qui-ro-inositol (DCI), ambos com ação periférica como sensibilizadores da insulina. Os inositóis atuam como segundos mensageiros. No ovário, o MI atua como segundo mensageiro da FSH, enquanto que o DCI atua como inibidor da aromatase. Assim, por um lado o MI melhora a função ovárica ao reduzir a relação LH/FSH, diminuindo o hiperandrogenismo, enquanto que o DCI aumenta os níveis de testosterona ovárica. Portanto, o excesso de DCI torna-se deletério.(60) Em doses baixas, o DCI restaura a sensibilidade normal periférica à insulina, reduzindo os níveis de andrógenos circulantes.(54) Assim, recomenda-se que o tratamento com inositóis envolva a administração numa proporção de 40:1 entre MI e DCI. Os resultados incluem otimização da sensibilidade à insulina, regulação dos níveis hormonais, restauração da função ovárica e promoção da fertilidade.(60)

3. Outros tratamentos

Uma possível abordagem terapêutica para mulheres com SOP e obesidade é a cirurgia metabólica, quando indicada. A intervenção visa tratar condições metabólicas como DM2, HTA, dislipidemia, doenças cardiovasculares e SAOS. Na SOP, a cirurgia metabólica resulta em perda de peso, melhoria de irregularidades menstruais, diminuição do hirsutismo, redução dos níveis de testosterona e HAM e aumento dos níveis de SHBG.(61)

O tratamento cosmético pode ser considerado em conjunto com a COCP para aprimorar os resultados estéticos. As opções disponíveis incluem depilação a laser, depilação com cera e terapia com luz intensa pulsada. A redução do hirsutismo tem impacto positivo na qualidade de vida, imagem corporal e saúde mental das mulheres com SOP.(4,29)

Gestão da infertilidade

A infertilidade é caracterizada pela incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Dentre os diversos mecanismos da SOP associados à diminuição da fertilidade, destacam-se a disfunção do eixo hipotálamo-hipofise, hiperandrogenismo, RI, obesidade e inflamação crônica.(62) A disfunção hipotálamo-hipofisária, manifestada pelo aumento dos pulsos de LH, resulta no recrutamento folicular aumentado sem subsequente maturação, refletindo-se clinicamente em anovulação. O hiperandrogenismo, no ovário, tem um efeito semelhante, uma vez que aumenta a sensibilidade à LH. Portanto, isto resulta na ativação do crescimento de pequenos folículos antrais, inibição do crescimento do folículo dominante e conseqüente comprometimento da ovulação. A RI, que culmina em HI, promove a produção excessiva de androgénios, perpetuando o mecanismo de estagnação folicular. A inflamação crônica e o stress oxidativo associam-se a deterioração da qualidade dos folículos, envelhecimento ovárico e apoptose dos folículos. Na obesidade, o excesso de tecido adiposo secreta adipocinas, influenciando o metabolismo glicídico, aumentando a RI e contribuindo para o estado inflamatório.(62)

A SOP é a principal causa de infertilidade relacionada com a anovulação. Assim, é essencial otimizar a saúde das mulheres afetadas antes da concepção. É recomendado realizar uma avaliação completa, incluindo avaliação do estado de imunização, potencial teratogenicidade de medicamentos em uso, história familiar de doenças genéticas ou malformações congénitas, suplementação com ácido fólico, rastreio do consumo de álcool e tabaco, revisão de gestações anteriores e avaliação de transtornos de saúde mental. São seguidas as mesmas diretrizes utilizadas para mulheres sem SOP. Deve ser determinado o IMC e ser feito

aconselhamento quanto a alterações do estilo de vida, que engloba dieta e atividade física. Nas mulheres com SOP, disfunção ovulatória e IMC superior a 25kg/m², uma perda de peso de 5% pode ser suficiente para melhorar a ovulação. Adicionalmente, recomendam-se os rastreios de intolerância à glicose com a PTGO de 75g e de HTA, bem como o seu tratamento adequado.(63) Em termos de exames laboratoriais, é indicado solicitar o hemograma completo, testes de função hepática e renal, perfil lipídico e níveis de TSH.(29)

Está recomendado que estas mulheres sejam acompanhadas por especialistas em Medicina de Reprodução. (Figura 5) Estão protocolados exames relacionados com a fertilidade, tanto para o sexo feminino como para o masculino. A ecografia com infusão de soro fisiológico nas trompas ou histerossalpingografia podem ser realizadas para verificar a patência das trompas.(29)

O tratamento farmacológico da infertilidade, em grande medida, baseia-se na utilização de indutores da ovulação. Em primeira linha é utilizado o letrozole.(4) Em alternativa, pode ser utilizada a combinação que inclui citrato de clomifeno e metformina, bem como o uso isolado de citrato de clomifeno ou de metformina. Se a ovulação não for desencadeada, o próximo passo no tratamento é a administração de gonadotrofinas como segunda linha terapêutica.(4) Deve ser realizada monitorização ecográfica transvaginal para acompanhar o desenvolvimento e a quantidade de folículos em crescimento.(29) Como alternativa, pode ser considerada a cirurgia ovárica laparoscópica. Em última instância, o tratamento com fertilização in vitro (FIV) é a opção de terceira linha.(4)

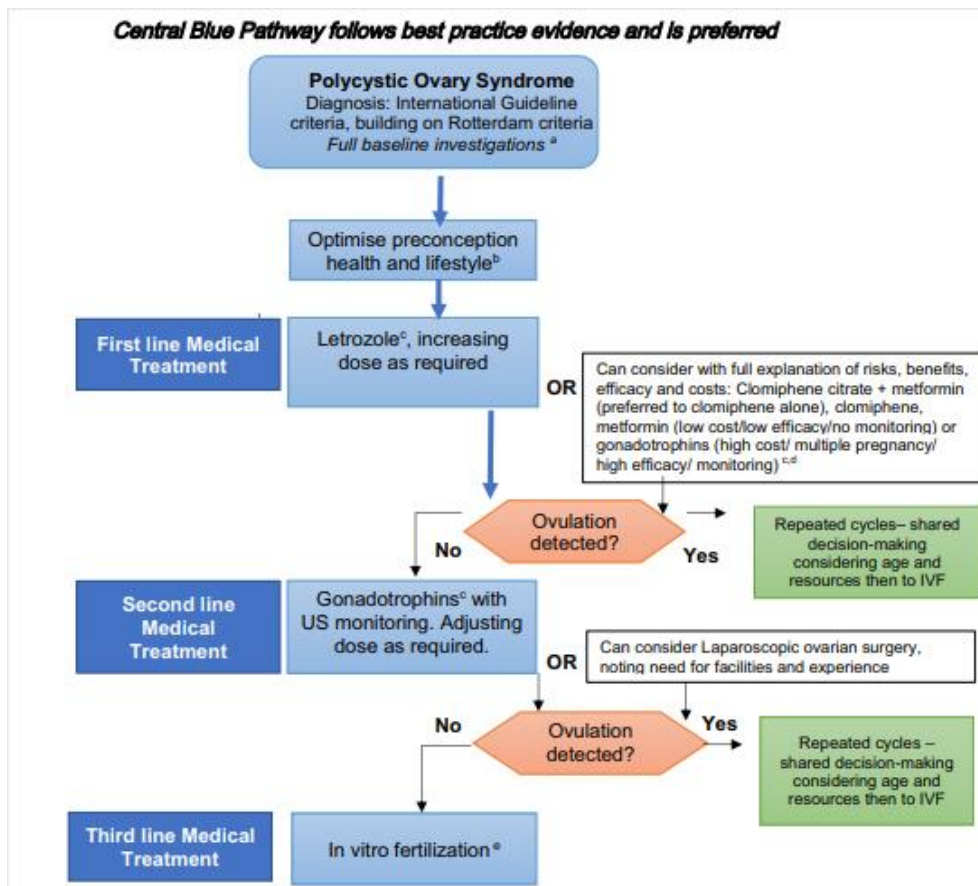


Figura 5 – Algoritmo de fertilidade na SOP (adaptado de *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome* (4))

O letrozole atua como inibidor da aromatase, inibindo a conversão de androgénios em estrogénio. A consequente redução de estrogénios inibe o mecanismo de feedback negativo no hipotálamo, resultando no aumento da secreção de GnRH. Este fenómeno estimula a libertação de FSH, promovendo o desenvolvimento folicular.(29,64) O citrato de clomifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio. O seu mecanismo de ação consiste na inibição do feedback negativo dos estrogénios no hipotálamo, o que resulta num aumento da secreção de FSH e, consequentemente, no crescimento folicular.(29) O letrozole, como não atua nos recetores de estrogénio centrais, possibilita o aumento dos níveis de estrogénio à medida que o folículo dominante se desenvolve. O aumento dos estrogénios desencadeia o mecanismo de feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofise, resultando na supressão da libertação de FSH. Consequentemente, os demais folículos sofrem atrofia, resultando na ovulação de apenas um folículo. Por outro lado, o citrato de clomifeno, atua a nível central. Isto pode afetar o mecanismo de feedback negativo, levando ao potencial desenvolvimento de numerosos folículos, ovulação múltipla e gestação múltipla.(64) Assim, é recomendada a

monitorização ecográfica no período entre o 11º e o 14º dia do ciclo menstrual, com o intuito de avaliar o desenvolvimento dos folículos, a espessura do endométrio e prevenir a gravidez múltipla.(65) Atualmente, não existem evidências que sugiram aumento da incidência de malformações congénitas associadas ao uso de letrozole ou citrato de clomifeno.(4,64) A metformina, devido à sua capacidade de sensibilização à insulina, diminui os níveis de androgénios circulantes e melhora o desempenho ovulatório. A vantagem significativa do uso da metformina é associar-se, geralmente, ao desenvolvimento de um único folículo. Contudo, a eficácia da metformina isolada na indução da ovulação é substancialmente inferior à dos outros indutores. Em suma, a recomendação para o uso da metformina é que seja empregada como coadjuvante dos outros indutores.(62,66)

No contexto das gonadotrofinas, o FSH recombinante desempenha um efeito central na indução da ovulação. As gonadotrofinas são predominantemente utilizadas quando o tratamento inicial com citrato de clomifeno ou letrozole não resulta em gravidez, apesar da ovulação regular.(67) O protocolo de administração das gonadotrofinas deve ser cuidadosamente ajustado, iniciando com uma dose mínima e aumentando gradualmente. Isto deve-se ao risco acrescido de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associados à sua utilização. O objetivo é estimular o desenvolvimento de um único folículo. No entanto, o elevado número de folículos antrais, uma característica da SOP, pode contribuir para o incremento do risco de desenvolver SHO.(4,65) Portanto, é recomendado realizar uma ecografia basal antes de iniciar o tratamento com gonadotrofinas. Deve ser seguida de monitorização contínua por meio de ecografias transvaginais para avaliar a quantidade e o tamanho dos folículos em crescimento.(29)

A cirurgia ovárica laparoscópica é a alternativa às gonadotrofinas para o tratamento de segunda linha na SOP. O objetivo da técnica consiste em realizar 3 a 6 punções do ovário. As punções têm como efeito inibir a síntese de androgénios, diminuindo os seus níveis no ovário e favorecendo a maturação folicular. A redução dos níveis de androgénios resulta na diminuição da sua conversão em estrogénios. Assim, o mecanismo de feedback positivo sobre a secreção de LH é inibido. A redução da secreção de LH permite o recrutamento de um folículo dominante, seja de forma espontânea ou com administração de FSH exógena.(65) Esta técnica não se associa a risco acrescido de gestação múltipla ou de SHO, e não requer acompanhamento ecográfico. A punção ovárica, para além dos benefícios para a fertilidade, também promove a melhoria do hiperandrogenismo clínico, cujos efeitos se mantêm a longo prazo.(65)

Quando os tratamentos de primeira e segunda linha se revelam ineficazes, ou na presença de fatores de infertilidade tubária ou masculina concomitantes, a opção é a FIV. Esta técnica

é amplamente eficaz e visa a transferência de um único embrião para prevenir gravidezes múltiplas. Contudo, a principal complicação é a SHO. O procedimento inicia-se com a seleção de um protocolo de estimulação ovárica, o qual também tem influência no risco de SHO.(4,68) No protocolo que envolve agonistas de GnRH, cuja ação é a nível central, ocorre a inibição do aumento prematuro da LH enquanto os folículos ainda estão em estágio imaturo. Isto aumenta a probabilidade de alcançar gravidez clínica e de recuperar um número superior de ovócitos. Este protocolo, apesar de ser mais eficaz, apresenta uma duração mais prolongada e está associado a um maior risco de desenvolvimento de SHO.(68,69) No protocolo com antagonistas de GnRH, os antagonistas ocupam imediatamente e competitivamente os recetores de GnRH. Este protocolo apresenta um risco consideravelmente menor de desenvolver SHO, além de ter duração mais curta.(68,69) Nas mulheres com SOP, a recomendação é priorizar o protocolo com antagonistas de GnRH devido ao menor risco de SHO, à menor duração do procedimento e à menor dose de gonadotrofinas necessária para induzir a ovulação.(62) Após a estimulação ovárica inicial e o desenvolvimento adequado dos folículos, é crucial selecionar um método de gatilho que promova a maturação final dos ovócitos. Embora o hCG recombinante seja o fármaco preconizado pela maioria dos protocolos, a sua utilização associa-se a aumento do risco de SHO. Para minimizar o risco de SHO, o ideal é optar por um agonista de GnRH.(62,68) Por último, após FIV, ao realizar a transferência dos embriões, pode-se optar entre transferência a fresco e transferência congelada. A criopreservação e subsequente transferência dos embriões contribuem para a segurança do tratamento e para a obtenção de resultados mais favoráveis.(68) Por último, a maturação in vitro (MIV) é uma alternativa ao procedimento da FIV por estimulação. Nesta técnica, procede-se à recuperação de ovócitos imaturos após uma breve estimulação com gonadotrofinas. De seguida, ocorre maturação dos ovócitos imaturos in vitro até ao estadio metáfase II.(62,65) A MIV representa uma alternativa para as mulheres com maior suscetibilidade à SHO, pois auxilia na redução desse risco. Contudo, possui eficácia inferior à FIV.(4)

Conclusão

A síndrome do ovário poliquístico é, de facto, a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva. As discrepâncias na prevalência da SOP entre populações podem ser atribuídas a vários fatores, incluindo critérios de diagnóstico variados e fatores socioeconómicos.

Devido à natureza complexa da SOP, surgem diversas controvérsias que dificultam a sua gestão. As utilizações de diferentes critérios de diagnóstico dificultam o cálculo da taxa de prevalência e a abordagem terapêutica. A etiopatogenia da SOP não é completamente compreendida e permanece sujeita a debate. Enquanto fatores genéticos, metabólicos e ambientais estão implicados, a contribuição relativa de cada um e os mecanismos exatos subjacentes continuam a ser objeto de pesquisa. Este artigo destaca a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da SOP para melhorar a qualidade de vida das pacientes. Existem várias opções de tratamento para a SOP, incluindo modificação do estilo de vida, terapia hormonal, sensibilizadores de insulina e indutores da ovulação. Contudo, há controvérsias sobre a eficácia e segurança relativa dessas abordagens, bem como sobre a melhor maneira de individualizar o tratamento para pacientes específicas. Embora haja evidências de que as mulheres com SOP possuem um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas, ainda há debate sobre o papel específico da SOP nesse risco, bem como sobre as estratégias mais eficazes para mitigá-lo. Quanto ao impacto na infertilidade, embora a síndrome seja frequentemente associada ao seu desenvolvimento, a extensão exata do seu impacto e as melhores abordagens para o tratamento da infertilidade relacionada à SOP continuam a ser áreas de controvérsia e de pesquisa ativa.

Assim, as áreas de pesquisa no futuro deverão focar-se em abordar as lacunas de conhecimento existentes, de forma a melhorar a compreensão da condição e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. A padronização dos critérios diagnósticos é necessária, uma vez que critérios mais precisos e uniformes podem ajudar a melhorar a identificação e a caracterização da patologia, permitindo uma abordagem mais consistente na prática clínica e uma melhor compreensão da sua prevalência. Prosseguir com pesquisas para elucidar e compreender melhor os mecanismos subjacentes à SOP pode conduzir a novas estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes. Realizar estudos comparativos para avaliar a eficácia e segurança relativa das diferentes abordagens terapêuticas disponíveis pode ajudar a orientar a escolha de tratamento e a desenvolver diretrizes mais claras para a gestão da condição.

As implicações práticas incluem a necessidade de orientações claras para profissionais de saúde, o acesso a recursos de qualidade e o apoio psicossocial às pacientes com SOP. Em resumo, este artigo destaca a complexidade da SOP, enfatiza a importância de abordagens multidisciplinares e destaca a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de diretrizes para melhorar o cuidado e os resultados para as doentes com SOP.

Referências

1. Rao P, Bhide P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health*. 2020 Jan;14:263349412091303.
2. Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. Vol. 18, *Women's Health*. SAGE Publications Ltd; 2022.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018 Sep 1;33(9):1602–18.
4. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2023 Oct 1;120(4):767–93.
5. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. Vol. 13, *Journal of Human Reproductive Sciences*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 261–71.
6. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2018.
7. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-Analysis. Vol. 31, *Human Reproduction*. Oxford University Press; 2016. p. 2841–55.
8. Gilbert E, Avery J, Bartlett R, Campbell S, Joham A, Rumbold A, et al. The Prevalence of Clinical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome among Indigenous Women: A Systematic Search and Review of the Literature. Vol. 39, *Seminars in Reproductive Medicine*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2021. p. 78–93.
9. Wu Q, Gao J, Bai D, Yang Z, Liao Q. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in chinese women: A meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jan 1;10(1):74–87.
10. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F, Guidozi F. Polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: A review of the literature. Vol. 26, *African Journal of Reproductive Health*. Women's Health and Action Research Centre; 2022. p. 89–99.
11. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Vol. 39, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer; 2022. p. 2439–73.
12. Tsai YR, Liao YN, Kang HY. Current Advances in Cellular Approaches for Pathophysiology and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 12, *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
13. Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? Vol. 44, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 233–44.

14. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
15. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. Vol. 16, *Journal of Ovarian Research*. BioMed Central Ltd; 2023.
16. Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, Campbell RE, Benrick A, Giacobini P, et al. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 41, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2020.
17. Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Dec 1;498.
18. Di Lorenzo M, Cacciapuoti N, Lonardo MS, Nasti G, Gautiero C, Belfiore A, et al. Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. Vol. 12, *Current Nutrition Reports*. Springer; 2023. p. 527–44.
19. Wawrzkieicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, et al. In search of new therapeutics—molecular aspects of the pcos pathophysiology: Genetics, hormones, metabolism and beyond. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
20. Han Y, Wu H, Sun S, Zhao R, Deng Y, Zeng S, et al. Effect of High Fat Diet on Disease Development of Polycystic Ovary Syndrome and Lifestyle Intervention Strategies. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
21. Lemaitre M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. Vol. 84, *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023. p. 308–15.
22. Mehrabani S, Arab A, Karimi E, Nouri M, Mansourian M. Blood Circulating Levels of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 28, *Reproductive Sciences*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 3032–50.
23. Xu Y, Zhu H, Li W, Chen D, Xu Y, Xu A, et al. Targeting adipokines in polycystic ovary syndrome and related metabolic disorders: from experimental insights to clinical studies. Vol. 240, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2022.
24. Capuzzo M, La Marca A. Use of AMH in the Differential Diagnosis of Anovulatory Disorders Including PCOS. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
25. Vanky E, Engen Hanem LG, Abbott DH. Children born to women with polycystic ovary syndrome—short- and long-term impacts on health and development. Vol. 111, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2019. p. 1065–75.
26. Çıtar Dazıroğlu ME, Acar Tek N. The Effect on Inflammation of Adherence to the Mediterranean Diet in Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 12, *Current Nutrition Reports*. Springer; 2023. p. 191–202.
27. Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jan 14;38(1).

28. Sendur SN, Yildiz BO. Influence of ethnicity on different aspects of polycystic ovary syndrome: a systematic review. Vol. 42, *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd; 2021. p. 799–818.
29. Francone NO, Ramirez T, Boots CE. Contemporary Management of the Patient with Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 50, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2023. p. 695–705.
30. Hanna F, Wu P, Heald A, Fryer A. Diabetes detection in women with gestational diabetes and polycystic ovarian syndrome. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2023.
31. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 134–49.
32. Long C, Feng H, Duan W, Chen X, Zhao Y, Lan Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
33. Doycheva I, Ehrmann DA. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 117, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2022. p. 897–911.
34. Jafar NKA, Bennett CJ, Moran LJ, Mansfield DR. Beyond Counting Sheep: Exploring the Link between Polycystic Ovary Syndrome and Sleep Health. *Semin Reprod Med*. 2023 Dec 19;41(1–2):45–58.
35. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PDH, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2020 Mar 1;24(1):339–50.
36. Zhang J, Ye J, Tao X, Lu W, Chen X, Liu C. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
37. Barber TM. Why are women with polycystic ovary syndrome obese? Vol. 143, *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2022. p. 4–15.
38. Herbert S, Woolf K. Moving beyond Weight: A Narrative Review of the Dietary and Lifestyle Management for Reducing Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
39. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, et al. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. Vol. 117, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2022. p. 924–35.
40. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Vol. 30, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 399–404.
41. Yin X, Ji Y, Lai C, Chan W, Hoi C, Chan Y. The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01043-x>

42. Kolhe J V., Chhipa AS, Butani S, Chavda V, Patel SS. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets. Vol. 29, *Reproductive Sciences*. Institute for Ionics; 2022. p. 3106–23.
43. Lee I, Cooney LG, Saini S, Sammel MD, Allison KC, Dokras A. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Eating and Weight Disorders*. Springer International Publishing; 2019. p. 787–97.
44. Loh HH, Yee A, Loh HS, Kanagasundram S, Francis B, Lim LL. Sexual dysfunction in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2020 Sep 1;19(3):413–23.
45. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, Marzban Z, Tehrani FR. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *International Journal of Reproductive BioMedicine. Research and Clinical Center for Infertility*; 2022. p. 893–914.
46. Colombo GE, Pirotta S, Sabag A. Diet and Exercise in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: Practical Considerations for Person-Centered Care. *Semin Reprod Med*. 2023 Dec 19;41(1–2):26–36.
47. Shahid R, Iahlisham-UI-Haq, Mahnoor, Awan KA, Iqbal MJ, Munir H, et al. Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Food Biochem*. 2022 Jul 24;46(7).
48. Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. Vol. 23, *BMC Endocrine Disorders*. BioMed Central Ltd; 2023.
49. Shang Y, Zhou H, He R, Lu W. Dietary Modification for Reproductive Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
50. Butt MS, Saleem J, Zakar R, Aiman S, Khan MZ, Fischer F. Benefits of physical activity on reproductive health functions among polycystic ovarian syndrome women: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023 Dec 1;23(1).
51. Tay CT, Williams F, Mousa A, Teede H, Burgert TS. Bridging the Information Gap in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review with Systematic Approach. *Semin Reprod Med*. 2023 Dec 19;41(1–2):12–9.
52. Tang Z, Guan J, Mao J hui, Han L, Zhang J juan, Chen R, et al. Quantitative risk-benefit profiles of oral contraceptives, insulin sensitizers and antiandrogens for women with polycystic ovary syndrome: A model-based meta-analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Nov 1;190.
53. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Jul 1;99(1):79–91.
54. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. Vol. 61, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 40–50.
55. Melin J, Forslund M, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Spritzer PM, et al. The impact of metformin with or without lifestyle modification versus placebo on polycystic ovary syndrome:

- a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 189, *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2023. p. S38–64.
56. Wu L, Liu Y, Huang X, Lin K, Liu Y, Li Z, et al. Oral contraceptives (OCs) in combination with metformin versus OCs alone on metabolism in nonobese polycystic ovary syndrome: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Vol. 99, *Clinical Endocrinology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 3–16.
 57. Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, Czaplą D, Czarkowski W, Kmita D, et al. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
 58. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. Vol. 105, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2020.
 59. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. Vol. 39, *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd; 2019. p. 332–42.
 60. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, et al. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. Vol. 31, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2020. p. 435–47.
 61. Yue W, Huang X, Zhang W, Li S, Liu X, Zhao Y, et al. Metabolic Surgery on Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 62. Medenica S, Spoltore ME, Ormazabal P, Marina L V., Sojat AS, Faggiano A, et al. Female infertility in the era of obesity: The clash of two pandemics or inevitable consequence? Vol. 98, *Clinical Endocrinology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 141–52.
 63. Bahri Khomami M, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. Vol. 97, *Clinical Endocrinology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 227–36.
 64. Franik S, Le QK, Kremer JAM, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Sep 27;2022(9).
 65. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Vol. 37, *Gynecological Endocrinology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 869–74.
 66. Raperport C, Chronopoulou E, Homburg R. Effects of metformin treatment on pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. Vol. 16, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 37–47.
 67. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
 68. Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. Vol. 21, *Reproductive Biology and Endocrinology*. BioMed Central Ltd; 2023.

69. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).