

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE (UFRN)

Centro de Ciências da Saúde (CCS)

Faculdade de Farmácia, 59012-570, Brasil

CLÁUDIA O'ARA AZEVEDO SANTIAGO

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: ANÁLISE DE UMA DÉCADA
DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS**

Uma revisão abrangente da Síndrome dos Ovários Policísticos

Natal - RN

2023

SOP: 10 ANOS DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS

CLÁUDIA O'ARA AZEVEDO SANTIAGO

E-mail: claudia.azevedo.700@ufrn.edu.br

ORCID: 0000-0001-6368-9288

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: ANÁLISE DE UMA DÉCADA DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS

Uma revisão abrangente da Síndrome dos Ovários Policísticos

Trabalho de conclusão de curso apresentado no
curso de Farmácia da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte

Orientadora: Prof^a Dr^a Telma Maria de Araújo
Moura Lemos

Natal - RN

2023

SOP: 10 ANOS DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS

Santiago, Cláudia O'ara Azevedo.

Síndrome dos ovários policísticos: análise de uma década de avanços e perspectivas / Cláudia O'ara Azevedo Santiago. - 2023.

25f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia. Natal, RN, 2023. Orientação: Telma Maria de Araújo Moura Lemos.

1. Síndrome dos Ovários Policísticos - TCC. 2. SOP - TCC. 3. Diagnóstico diferencial - TCC. 4. Fisiopatologia - TCC. 5. Opções terapêuticas - TCC. I. Lemos, Telma Maria de Araújo Moura. II. Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 615.011:618.2

SOP: 10 ANOS DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS

CLÁUDIA O'ARA AZEVEDO SANTIAGO

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: ANÁLISE DE UMA DÉCADA
DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS**

Uma revisão abrangente da Síndrome dos Ovários Policísticos

Trabalho de conclusão de curso apresentado no
curso de Farmácia da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte

Orientadora: Prof^a Dr^a Telma Maria de Araújo
Moura Lemos

Presidente: Prof^a Dr^a Telma Maria de Araújo Moura Lemos

Membro: Me Fabíola Leite Gouveia

Membro: Aldilane Gonçalves da Fonseca

Natal, 05 de Dezembro de 2023.

RESUMO

A SOP é uma prevalente condição endócrina que afeta mulheres, impactando a homeostase metabólica e o sistema cardiovascular. Este estudo revisa os múltiplos critérios diagnósticos, características clínicas, etiologia multifatorial, associações com comorbidades, epidemiologia, história, fisiopatologia, diagnóstico diferencial e perspectivas atuais no tratamento. Utilizando o banco de dados do PubMed, foi realizada uma revisão de periódicos nos últimos 5 anos, excluindo condições endócrinas distintas e garantindo a relevância e atualidade dos artigos incluídos. A SOP apresenta prevalência variada pelos critérios diagnósticos, com histórico documentado desde o século XVIII. A evolução dos critérios diagnósticos reflete a complexidade da síndrome. A perturbação hormonal, RI, fatores epigenéticos e exposição a agentes ambientais contribuem para a complexa fisiopatologia da SOP, influenciando a função ovulatória, morfologia ovariana e desencadeando processos inflamatórios. O diagnóstico envolve uma triagem de exclusão, utilizando exames clínicos, ultrassonografia transvaginal e avaliação hormonal. Critérios internacionais são discutidos, incluindo a consideração do AMH como marcador adicional. Apesar da falta de medicamentos aprovados especificamente para SOP, diferentes abordagens, incluindo estilo de vida, medicamentos e intervenções cirúrgicas, são discutidas. A gestão visa à personalização do tratamento, considerando a perda de peso, medicamentos como AOC e a metformina. A SOP é uma condição desafiadora, requerendo uma abordagem personalizada. A compreensão abrangente dos critérios diagnósticos, fisiopatologia e opções terapêuticas é crucial para a gestão clínica eficaz, considerando os impactos a longo prazo na saúde reprodutiva, metabólica e cardiovascular.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos, SOP, diagnóstico diferencial, fisiopatologia, opções terapêuticas.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a prevalent endocrine condition affecting women, impacting metabolic homeostasis, and the cardiovascular system. This study reviews multiple diagnostic criteria, clinical characteristics, multifactorial etiology, associations with comorbidities, epidemiology, history, pathophysiology, differential diagnosis, and current treatment perspectives. Utilizing the PubMed database, a journal review of the last 5 years was conducted, excluding distinct endocrine conditions and ensuring the relevance and timeliness of the included articles. PCOS presents varied prevalence by diagnostic criteria, with documented history dating back to the XVIII. The evolution of diagnostic criteria reflects the complexity of the syndrome. Hormonal disturbance, insulin resistance, epigenetic factors, and exposure to environmental agents contribute to the complex pathophysiology of PCOS, influencing ovulatory function, ovarian morphology, and triggering inflammatory processes. Diagnosis involves exclusionary screening, utilizing clinical exams, transvaginal ultrasound, and hormonal assessment. International criteria are discussed, including consideration of Anti-Müllerian Hormone as an additional marker. Despite the lack of specifically approved medications for PCOS, various approaches, including lifestyle modifications, medications, and surgical interventions, are discussed. Management aims for treatment personalization, considering weight loss, medications such as combined oral contraceptives, and metformin. PCOS is a challenging condition requiring a personalized approach. A comprehensive understanding of diagnostic criteria, pathophysiology, and therapeutic options is crucial for effective clinical management, considering long-term impacts on reproductive, metabolic, and cardiovascular health.

Key-Words: Polycystic Ovary Syndrome, PCOS, differential diagnosis, pathophysiology, therapeutic options.

LISTA DE SIGLAS

AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
AGEs	Produtos Finais da Glicação Avançada
AMH	Hormônio Anti-Mülleriano
AMHR2	Receptor do AMH
AOC	Anticoncepcionais Orais Combinados
ASRM/ESHRE	The American Society for Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Embryology
BPA	Bisfenol A
DHEAS	Dehidroepiandrosterona
DO	Disfunção Ovulatória
EPHX1	Epóxido Hidrolase 1
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GLUT-4	Transportador de Glicose Insulino-Sensível
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotropina
HA	Hiperandrogenismo
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IGF-I	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IGF-II	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 2
IL-6	Interleucina 6
LH	Hormônio Luteinizante

SOP: 10 ANOS DE AVANÇOS E PERSPECTIVAS

LHCGR	Receptor do Hormônio Luteinizante/Coriogonadotropina
MCHRI	Monash Centre for Health Research and Implementation
mFG	Ferriman-Gallwey modificado
MPO	Morfologia Policística Ovariana
NK	Natural Killer
NFPO	Número de Folículos por Ovário
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health
OA	Oligoanovulação
PPAR- δ	Receptor Beta/Delta Ativado Por Proliferador de Peroxissoma
PPAR- γ	Receptor Gama Ativado Por Proliferador de Peroxissoma
RI	Resistência à Insulina
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônio Sexual
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
USFDA	U.S. Food and Drug Administration

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	8
3. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DA SOP	9
4. DESVENDANDO OS MECANISMOS: FISIOPATOLOGIA DA SOP	10
5. DIAGNÓSTICO DA SOP: REFLEXÕES SOBRE MÉTODOS E CRITÉRIOS	13
6. PERSPECTIVAS ATUAIS NO TRATAMENTO DA SOP	15
7. CONCLUSÃO	16
ANEXOS	18
REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

A SOP representa uma das patologias endócrinas mais prevalentes no sexo feminino¹, exercendo considerável influência sobre a homeostase metabólica e o sistema cardiovascular². A fisiologia da SOP frequentemente inclui a RI, resultando em várias anormalidades cardiometabólicas, como, por exemplo, dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, diabetes e síndrome metabólica, o que coloca as mulheres em um potencial elevado de condições cardiovasculares. Importante salientar que, nas últimas décadas, houve o estabelecimento de três conjuntos distintos de critérios diagnósticos por grupos científicos diferentes³. Diversos pesquisadores, incluindo Sadeghi *et al.* (2022) e Deans (2019), identificam como atributos clínicos característicos da SOP, notadamente o HA, DO e a MPO detectada por meio de ultrassonografia¹.

A etiologia multifatorial da SOP envolve uma interação complexa entre fatores internos e externos⁵. Fatores externos abrangem influências como exposição a agentes ambientais tóxicos e modificações epigenéticas, enquanto a RI é considerada um fator interno significativo⁴ por ser um distúrbio metabólico consistentemente observado, sobretudo em pacientes com HA em consonância com a apresentação de hirsutismo⁵. Além disso, sintomas adicionais, como acne, alopecia e disfunção menstrual, evidenciada por amenorréia (primária ou secundária) ou OA, frequentemente associada a sangramento menstrual abundante, também são relatados¹.

Os componentes intrínsecos da SOP incluem fatores genéticos, sendo identificados vários genes candidatos⁵ e essa heterogeneidade genética contribui para a variabilidade nos fenótipos clínicos da síndrome¹. Adicionalmente, é digno de nota que a SOP frequentemente se associa à infertilidade e à prevalência elevada de sobrepeso ou obesidade em mulheres afetadas⁶. Durante a gravidez, as pacientes com SOP enfrentam um maior risco de desenvolver diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, macrosomia fetal, restrição de crescimento intrauterino e mortalidade perinatal⁷. Além disso, evidências substanciais respaldam a associação da SOP com risco aumentado de complicações posteriores em comparação com a população saudável, como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2⁷, síndrome metabólica, depressão e ansiedade⁴. A gestão eficaz dessa condição frequentemente exige a redução de no mínimo 5% do peso corporal, o que enfatiza a importância de atividade física regular e adoção de uma dieta isenta de gorduras e açúcares⁴.

2. METODOLOGIA

O presente estudo adotou uma abordagem de revisão do banco de dados de periódicos. A pesquisa bibliográfica foi conduzida no PubMed, utilizando as palavras-chave "Polycystic Ovary Syndrome", "Polycystic Ovary Syndrome Review", "PCOS", "etiology", "pathogenesis" e "pathophysiology" com um filtro de data de publicação nos últimos 5 anos. Artigos relacionados a condições endócrinas potencialmente associadas ao desenvolvimento de SOP secundários, tais como acromegalia, tumores produtores de andrógenos, hiperplasia adrenal congênita e síndrome de Cushing, foram removidos da análise. Para garantir a relevância e atualização das informações, critérios de inclusão foram aplicados, centrando-se em artigos em inglês relacionados a assuntos humanos, com texto completo disponível gratuitamente. Uma revisão bibliográfica de 10 anos propicia uma análise mais abrangente e aprofundada do cenário atual de conhecimento em uma área específica. Neste contexto, foram examinados artigos publicados até 5 anos atrás, porém a pesquisa também incorporou fontes mais antigas referenciadas por artigos mais recentes, visando abranger contribuições relevantes para a atual compreensão da temática em questão.

3. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DA SOP

A SOP tem uma história que remonta séculos. O primeiro relato documentado é atribuído ao médico francês Achille Chereau em 1844, embora haja registros datados de 1721, quando Vallisneri descreveu uma mulher com características semelhantes. No início do século XX, médicos associaram a SOP a inflamações nos órgãos genitais femininos, enquanto Albert Goldspohn propôs uma perspectiva não inflamatória em 1897. O tratamento cirúrgico conservador da SOP, controverso devido à percepção dos ovários como órgãos secundários e à alta taxa de recorrência dos sintomas, foi debatido por mais de um século⁸.

Em 1935, Stein e Leventhal formalmente descreveram a SOP na literatura médica moderna, relatando sete casos de mulheres com amenorréia, hirsutismo e ovários aumentados com múltiplos cistos⁹. Os critérios diagnósticos foram propostos durante um simpósio do NIH na década de 1990, exigindo exclusão de outras patologias e a presença de HA e OA crônica. Em 2003, critérios mais inclusivos foram introduzidos pela ASRM/ESHRE em uma conferência em Rotterdam, incorporando a MPO identificada por ultrassonografia e substituindo o termo OA crônica por DO crônica¹⁰.

O diagnóstico seria feito se a paciente apresentasse dois dos três parâmetros identificados após a exclusão de causas secundárias. Embora a implementação dos critérios de Rotterdam tenha aumentado o número de diagnósticos e ampliado a heterogeneidade dos fenótipos, em 2006, a AE-PCOS enfatizou o HA como característica central, eliminando o fenótipo não hiperandrogênico.

No entanto, em 2012, o NIH recomendou o uso dos critérios ESHRE/ASRM de 2003, acompanhados por uma descrição fenotípica (Tabela 1) detalhada, para classificação da SOP¹⁰.

Além das características fenotípicas inerentes aos sintomas que são analisados para o diagnóstico da SOP, Dapas *et al.* (2020) conduziram uma análise referente à heterogeneidade dos fenótipos da SOP através de dados bioquímicos e genotípicos de um estudo publicado sobre a associação do genoma da SOP. O agrupamento revelou dois grandes subtipos distintos de SOP: um grupo “reprodutivo” e um grupo “metabólico” (Tabela 2). Neste estudo, os autores identificaram alelos em quatro loci associados ao subtipo “reprodutivo” e um locus significativamente associado ao subtipo “metabólico”. No entanto, o quadro clínico também pode ser influenciado pela idade, etnia e fatores ambientais⁸.

A prevalência dessa síndrome em mulheres em idade reprodutiva varia conforme os critérios diagnósticos adotados, abrangendo uma faixa de 4% a 8% conforme os critérios do NIH, enquanto os critérios de Rotterdam sugerem uma prevalência de aproximadamente 18%¹¹.

4. DESVENDANDO OS MECANISMOS: FISIOPATOLOGIA DA SOP

Diversos estudos e pesquisadores têm investigado a complexa fisiopatologia da SOP. Apesar de investigações diligentes, a etiologia e a patogênese dessa síndrome permanecem parcialmente não elucidadas. Uma das hipóteses subjacentes implica na perturbação da relação entre o LH e o FSH, juntamente com o aumento na frequência da secreção do GnRH, os quais presumivelmente desempenham papéis de relevância no distúrbio hormonal associado à fisiopatologia desta síndrome¹³ (Figura 1).

Descobertas recentes revelaram uma nova função do AMH na ativação dos neurônios GnRH, evidenciada pela administração central de AMH em camundongos fêmeas. Isso resultou em um aumento dose-dependente na secreção pulsátil de LH, relacionado ao aumento no disparo de neurônios GnRH expressando o AMHR2. Possíveis desequilíbrios nos níveis de AMH na SOP foram associados à hipersecreção de LH. Importante destacar que esses efeitos foram observados em camundongos controle, ressaltando a necessidade de confirmação do potencial papel central do AMH na disfunção neuroendócrina da SOP¹⁴.

O GnRH é liberado intermitentemente de neurônios localizados no núcleo infundibular hipotalâmico, o que resulta no aumento da secreção de LH e FSH. A frequência dessa liberação do GnRH é influenciada por diversos fatores endócrinos e neurais, com frequência mais alta estimulando a liberação de LH e frequência mais baixa promovendo a secreção de FSH¹⁵. A hiperinsulinemia, uma comorbidade associada à SOP induzida pela RI, afeta diretamente a função da glândula pituitária. O acúmulo de insulina estimula a secreção pulsátil de GnRH e LH,

influenciando a amplitude e a frequência dessas secreções¹⁶. Além disso, o estradiol e a progesterona exercem influência na secreção de GnRH e LH através de mecanismos de feedback negativo¹⁷. O HA interrompe o feedback negativo sobre o LH, resultando em níveis elevados desse hormônio¹⁸. A interação entre andrógenos e seus receptores regula o receptor de progesterona, convertendo níveis elevados de andrógenos em moduladores do receptor GABA A. Isso ativa o GnRH e diminui a sensibilidade ao feedback da progesterona¹⁹.

Além disso, fatores epigenéticos também contribuem para a secreção aumentada de LH na SOP, como o receptor do LHCGR envolvido na esteroidogênese ovariana²⁰. A hipometilação desse receptor resulta em maior expressão gênica e sensibilidade ao LH²¹. Pesquisas demonstram que pacientes com SOP apresentam locais hipometilados relacionados à superexpressão de LHCGR nas células da teca²⁰. Fatores epigenéticos também atuam diretamente no HA, como a hipermetilação do PPAR- γ , a hipometilação do co-repressor nuclear 1 e alterações na acetilação da histona desacetilase 3, co-repressores do PPAR γ , que é crucial na função ovariana⁴. Essas alterações de metilação foram identificadas nas células da granulosa de pacientes com SOP apresentando HA²².

Agentes tóxicos ambientais desempenham um papel importante na fisiopatologia da SOP e a exposição contínua a esses produtos químicos desde o período pré-natal até a adolescência pode aumentar a suscetibilidade a esta síndrome²³. O BPA, um composto sintético utilizado em diversos produtos, desencadeia a secreção de andrógenos²⁴ e promove sua superprodução nas células intersticiais da teca ovariana²⁵. O BPA exerce uma influência indireta sobre o HA ao regular enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo da testosterona, aumentando a concentração plasmática deste hormônio²⁵. A insulina também amplifica a produção de andrógenos nas células da teca ovariana²⁶, ativando enzimas que estimulam a esteroidogênese ovariana^{14,27}, juntamente com o hCG²⁸. A RI aumenta a atividade da enzima CYP17A1, envolvida na produção de androstenediona e testosterona²⁸, inibindo a produção de proteínas de ligação ao IGF-I no fígado⁴. O IGF-I desempenha um papel crucial na produção de andrógenos nas células da teca²⁷. A insulina amplifica os locais de ligação ao LH e a resposta produtora de andrógenos ao LH¹⁹.

Diversos mecanismos contribuem para a DO que caracteriza a SOP. O HA e a hiperinsulinemia desempenham um papel crucial na interrupção do desenvolvimento folicular, levando a irregularidades menstruais, subfertilidade anovulatória e ao acúmulo de folículos imaturos²⁹. A elevada presença de LH induz as células da teca à síntese de andrógenos, no entanto, as quantidades de FSH e a conversão subsequente de andrógenos em estradiol são inadequadas, culminando na falta de seleção de um folículo dominante e, por conseguinte, na ocorrência de anovulação crônica, além disso, deficiência relativa de FSH leva à parada do desenvolvimento folicular e à MPO³⁰.

O HA inibe a ovulação e o amadurecimento dos folículos, tanto ao estimular positivamente o AMH como ao reduzir os níveis do IGF-II no fluido folicular. O IGF-II correlaciona-se positivamente com os diâmetros dos folículos e a concentração de estradiol no fluido folicular²¹. Fatores epigenéticos também influenciam a DO, com a superprodução de EPHX1 reduzindo a conversão de testosterona em estradiol devido à hipometilação do promotor do gene²⁹. O BPA eleva a concentração plasmática de testosterona livre ao inibir o catabolismo desse hormônio nas células da teca e também ao atuar como potentes ligantes do SHBG, competindo com a testosterona²³.

A MPO é uma característica distintiva da SOP. A fisiopatologia subjacente a esse fenômeno abrange diversos mecanismos complexos. O AMH, produzido pelas células da granulosa, exerce uma função crucial na regulação desse equilíbrio ao suprimir a transição dos folículos primordiais para a fase primária. Como resultado, a SOP se manifesta pelo aumento do desenvolvimento inicial de folículos pequenos, seguido pela interrupção subsequente desse crescimento, resultando na MPO característica³. O BPA interfere diretamente na oogênese e prejudica o desenvolvimento e a maturação dos oócitos, também afeta a produção de estrogênio²³. Os AGEs conhecidos como glicotoxinas interferem no crescimento dos folículos pré-ovulatórios e causam danos nos folículos⁴.

A obesidade é outro fator significativo na patogênese da SOP. Os adipócitos produzem leptina, que inibe a expressão da aromatase nas células da granulosa, afetando a conversão de andrógenos em estrogênio e contribuindo para a DO²⁸. A RI e o subsequente hiperinsulinismo promovem a síntese de andrógenos em diversos tecidos endócrinos. Em mulheres com SOP, a RI é seletiva, afetando músculos esqueléticos, tecido adiposo e fígado, enquanto glândulas adrenais e ovários mantêm sua capacidade de resposta⁴. Uma revisão sistemática de estudos feita com 1.224 mulheres diagnosticadas com SOP e 741 controles mostrou que a sensibilidade à insulina era menor em mulheres portadoras da síndrome do que nos controles, embora a RI não seja uma característica considerada como critério no diagnóstico da SOP³¹. O BPA desencadeia a liberação de IL-6 e TNF- α , associados à adiposidade e à RI³². O HA agrava a RI por meio de diversas vias, reduzindo a sensibilidade à insulina, diminuindo a expressão do GLUT-4 e inibindo a degradação da insulina no fígado²¹.

Além disso, o estresse crônico desempenha um papel fundamental na RI, ativando o eixo HPA para a liberação de cortisol, que contribui para a RI, estimulando o acúmulo de gordura visceral e a gliconeogênese³³. A dieta é outro fator relevante, uma vez que o consumo de ácidos graxos saturados, por exemplo, induz a um estado inflamatório e diminui a sensibilidade à insulina⁴. A deficiência de vitamina D pode levar à RI, pois o calcitriol regula positivamente os receptores de insulina nos níveis de mRNA e proteína, melhorando a sensibilidade à insulina tanto diretamente, através da ativação do PPAR- δ , quanto indiretamente, pela regulação do cálcio intracelular, essencial para a sinalização mediada pela insulina nos tecidos adiposos e musculares³⁴.

A gordura visceral tem um papel mais significativo na RI do que a gordura abdominal e subcutânea, devido à sua resposta lipolítica mais intensa²⁸. A gordura visceral é responsável por uma maior resposta lipolítica às catecolaminas e a redução na secreção de adiponectina, uma substância que influencia a sensibilidade à insulina e está associada à produção de hormônios sexuais e à regulação da ovulação⁴. Existem sintomas secundários associados à SOP, os quais estão fundamentados nos sintomas primários. O BPA afeta a adipogênese, promovendo a formação de adipócitos e o acúmulo de lipídios, enquanto as glicotoxinas também podem induzir a adipogênese²⁵. A RI contribui para o aumento dos níveis de ácidos graxos livres, agravando a deposição de gordura³. O estresse crônico leva à hipertrofia dos adipócitos e ao acúmulo de gordura. Esses mecanismos interligados exacerbam os processos inflamatórios e a síndrome metabólica na SOP⁴.

5. DIAGNÓSTICO DA SOP: REFLEXÕES SOBRE MÉTODOS E CRITÉRIOS

O diagnóstico diferencial, conhecido como triagem de exclusão, consiste na avaliação criteriosa dos distúrbios pertinentes, baseando-se nos sintomas apresentados e gradualmente estreitando as opções diagnósticas³. A SOP figura dentre as condições que não podem ser discernidas através de testes diagnósticos convencionais, dessa forma, é importante excluir outras doenças que possuem manifestações clínicas semelhantes, como hiperprolactinemia, hipercortisolemia independente ou dependente de hormônio adrenocorticotrófico, tumores das glândulas adrenais ou tumores de ovário produtores de andrógenos, bem como a influência da medicação recebida, disfunção tireoidiana, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congênita³⁵. A avaliação das alterações de peso, do padrão menstrual e da presença de sintomas associados à RI desempenham um papel informativo, todavia, o exame pélvico, a ultrassonografia transvaginal e a determinação dos níveis hormonais se destacam como as metodologias de investigação mais frequentemente preconizadas⁴.

De acordo com as diretrizes do NHS do Reino Unido, os critérios que definem a SOP englobam períodos menstruais irregulares ou espaçados, elevados níveis hormonais ou manifestações androgênicas, bem como constatações ultrassonográficas de ovários com características policísticas³⁶. A Diretriz Internacional Baseada em Evidências endossou o uso dos critérios de Rotterdam³⁷ para o diagnóstico de SOP. Em virtude dessa adoção, este método se configura como a abordagem mais prevalente em mulheres adultas⁴.

A presença de dois entre os três parâmetros é suficiente para a finalização do diagnóstico de SOP, isto é, após exclusão de outras patologias caracterizadas por HA⁵. Além da extensão dos critérios de Rotterdam, conforme proposto pelo NIH em 2012, incorporando a categorização de

fenótipos específicos (Tabela 1) e das recomendações para os critérios diagnósticos apresentados pelo MCHRI através da Diretriz Internacional Baseada em Evidências para o Diagnóstico e Tratamento da SOP.

A Diretriz Internacional serve como um compêndio abrangente e contemporâneo para profissionais de saúde, visando melhorar a qualidade da assistência oferecida a mulheres afetadas por essa síndrome. A DO é definida por ciclos menstruais menores que 21 dias ou maiores que 45 dias entre 1 e 3 anos após a menarca, ciclos menores que 21 ou maiores que 35 dias após 3 anos da menarca, e qualquer ciclo menstrual maior que 90 dias 1 ano após a menarca. Amenorreia primária é considerada aos 15 anos ou mais que 3 anos após telarca. O HA é avaliado através de critérios bioquímicos, incluindo testosterona livre calculada, índice de andrógeno livre ou testosterona biodisponível calculada, com a cromatografia líquida/espectrometria de massa sendo o método preferido. Limites superiores do intervalo de referência para testosterona livre normal são 1,06 ng/dL e para testosterona total são 60 ng/dL. Em casos de suspeita de HA com testosterona normal, pode-se considerar androstenediona ou DHEAS. O HA clínico é avaliado por exames específicos para acne, alopecia e hirsutismo. Para adolescentes, são utilizados critérios de acne grave e hirsutismo, sendo recomendada a utilização da escala visual padronizada de mFG com escore $\geq 4-6$, reconhecendo variações étnicas não bem definidas. Os critérios de ultrassom indicam que este deve ser transvaginal e de alta resolução, com contagem de folículos por ovário ≥ 20 ou volume ovariano ≥ 10 mL para diagnóstico. A ultrassonografia não deve ser usada em pacientes menores que 8 anos após a menarca³⁸.

Os níveis de AMH têm sido propostos como um marcador substituto ou adicional à contagem ultrassonográfica do NFPO. Isso se deve ao fato de que mulheres diagnosticadas com SOP frequentemente apresentam níveis gerais de AMH de 2 a 3 vezes superiores em comparação com aquelas com função reprodutiva normal³⁹. Além disso, há uma correlação observada entre os níveis de AMH e as medidas ultrassonográficas do NFPO⁴⁰. No entanto, é crucial salientar que os resultados dos ensaios sobre os níveis de AMH exibem variações substanciais entre estudos, com amplitudes de medianas variando de 20 a 81,6 pmol/L em casos de SOP e de 16,7 a 33,5 pmol/L em indivíduos de controle com função reprodutiva normal³⁸. A medição precisa do AMH enfrenta desafios devido às flutuações ao longo das fases da vida reprodutiva, dificultando a distinção entre SOP e indivíduos saudáveis apenas com base nos valores de AMH. O uso isolado do AMH não é suficiente para um diagnóstico conclusivo de SOP⁴⁰.

A SOP, conhecida por induzir inflamação crônica nos ovários, pode ser analisada quanto a marcadores inflamatórios por meio da citometria de fluxo. Um estudo na província de Fujian, China, investigou a inflamação e resposta imunológica em mulheres com SOP, concentrando-se em marcadores inflamatórios circulantes e subpopulações de células imunológicas. Os resultados

mostraram aumento significativo de leucócitos, neutrófilos, linfócitos T, células CD4+ e células NK em mulheres com SOP. As proporções dessas células foram identificadas como fatores de risco independentes associados à SOP. A presença elevada de células NK também foi associada à infertilidade em mulheres com SOP, sugerindo vínculos entre a patogênese da SOP, o sistema imunológico e a ocorrência de infertilidade⁴¹.

6. PERSPECTIVAS ATUAIS NO TRATAMENTO DA SOP

Apesar da SOP ser uma condição clinicamente prevalente¹, é notável a ausência de medicamentos aprovados exclusivamente pela USFDA para seu tratamento. Profissionais médicos frequentemente recorrem ao uso off-label de AOC, agentes antiandrogênicos, sensibilizadores de insulina e indutores de ovulação para lidar com essa condição⁴². No contexto da população adolescente, há divergências quanto ao diagnóstico e à abordagem ideais¹, mas é crucial destacar que muitas mulheres adultas com SOP apresentam sintomas desde a adolescência²⁴. Diante desse cenário, propõe-se a implementação de intervenções terapêuticas em mulheres jovens antes do diagnóstico definitivo, visando mitigar implicações metabólicas e de saúde reprodutiva a longo prazo¹.

Diretrizes clínicas sugerem que a mudança para um estilo de vida mais saudável deve ser a primeira intervenção para adolescentes e mulheres adultas⁴³. Isso inclui uma combinação de dieta com restrição calórica, exercícios e intervenções comportamentais, com uma meta de perda de peso entre 5% e 10%⁴⁴. Quanto à dieta, não há consenso claro, variando de dieta hipocalórica a foco na ingestão de alimentos com baixo índice glicêmico. Da mesma forma, não há acordo sobre a duração ideal ou tipo específico de exercício físico, sendo sugeridos 90 a 150 min/semana de exercícios aeróbicos de intensidade moderada a alta para a manutenção do peso⁴³. Apesar da abordagem inicial para a SOP focar a perda de peso por meio de dieta e exercícios, mulheres diagnosticadas com SOP e excesso de peso frequentemente enfrentam desafios na adesão a dietas. Modificações dietéticas focadas exclusivamente na redução de peso, em muitos casos, mostram-se insuficientes, resultando em impactos limitados nos desfechos metabólicos e reprodutivos⁶. Por esse motivo, algumas diretrizes recomendam combinar a mudança de estilo de vida com tratamentos farmacológicos, enquanto outras indicam a cirurgia bariátrica para mulheres obesas com SOP caso a perda de peso desejada não seja alcançada⁴³.

A utilização de AOC é preconizada como abordagem inicial para gerenciar a irregularidade menstrual em mulheres adultas diagnosticadas com SOP, estendendo-se também a adolescentes com suspeita ou confirmação do diagnóstico. A segunda linha terapêutica para irregularidade menstrual, hirsutismo e acne inclui o uso de metformina, acetato de ciproterona e drospirenona. Além disso, foi

sugerido o emprego de progesterona para induzir sangramentos regulares em mulheres com amenorreia⁴⁵. Para o hirsutismo, a fotoepilação e a aplicação tópica de eflornitina são indicadas como tratamento de primeira linha. A Endocrine Society propõe o uso inicial de AOC para tratar acne, hirsutismo e sintomas anovulatórios em adolescentes suspeitas de SOP. Na segunda linha de tratamento, a sugestão recai sobre a utilização de medicamentos antiandrogênicos, isoladamente ou em combinação com AOC⁴⁶.

A abordagem terapêutica para anovulação e infertilidade inicia-se com a promoção de um estilo de vida saudável, com uma duração de 3 a 6 meses. O uso de letrozol como principal método de indução da ovulação⁴⁷ é sugerido, além da consideração de gonadotrofinas ou perfuração ovariana laparoscópica como opções de segunda linha, contudo, a diretriz do Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists desaconselha a indução farmacológica da ovulação em mulheres com SOP cujo IMC é igual ou superior a 35 kg/m²⁴³. Em casos excepcionais, a indução da ovulação com FSH, mediante doses específicas e monitoramento rigoroso, é recomendada, limitando-se a um máximo de seis ciclos⁴⁸. A fertilização *in vitro* é considerada como última alternativa, preferencialmente com protocolos antagonistas do GnRH e metformina para mitigar riscos⁴⁴. Entretanto, ainda carecem de informações mais abrangentes sobre os melhores protocolos de fertilização *in vitro* em mulheres com SOP.

No que diz respeito à avaliação de risco e gestão de doenças metabólicas em mulheres com SOP, a utilização da metformina isoladamente ou em conjunto com outras modalidades terapêuticas, como AOC, é recomendada em mulheres com sobrepeso ou obesidade⁴⁵. No entanto, surgem incertezas sobre sua segurança durante a gravidez, levando à recomendação de interrupção ao confirmar a gestação. Não foram esclarecidos critérios específicos para o uso da metformina em adolescentes com suspeitas de SOP. O teste oral de tolerância à glicose é destacado como o padrão-ouro para rastrear intolerância à glicose e diabetes tipo 2, com frequência de triagem variável em diferentes cenários clínicos. Quando o teste oral não é viável, a hemoglobina A1c é proposta como uma alternativa. Essas orientações visam contribuir para a gestão clínica eficaz da SOP, proporcionando uma abordagem abrangente e fundamentada em evidências⁴⁹.

7. CONCLUSÃO

A SOP é complexa, desafiando o diagnóstico devido a critérios variados e discussões em torno de sua definição. A estratificação em fenótipos tem sido explorada para compreender melhor os impactos na saúde reprodutiva, metabólica e cardiovascular. Notadamente, a presença exacerbada de hormônios andrógenos tem sido associada a agravos metabólicos na SOP, enquanto,

por outro lado, pacientes que apresentam o fenótipo normo-androgênico, parecem ostentar menor suscetibilidade a distúrbios metabólicos. A determinação de andrógenos enfrenta desafios e alternativas como a espectrometria de massa são limitadas. A RI, com avaliações heterogêneas, é comum na SOP. A abordagem terapêutica deve ser altamente personalizada, dada a variabilidade de fenótipos da síndrome. É essencial ouvir atentamente a paciente, abordando questões estéticas e considerando possíveis implicações metabólicas e cardiovasculares, que podem ser agravadas por hábitos alimentares, estilo de vida e tratamentos. A terapia ideal deve visar à resolução dos problemas do paciente, levando em conta os impactos a longo prazo, e é crucial informar os pacientes sobre essas perspectivas.

ANEXOS

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Classificação dos fenótipos da síndrome do ovário policístico

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
HA	✓	✓	✓	
DO	✓	✓		✓
MPO	✓		✓	✓

Fonte: autoral

Nota: HA = hiperandrogenismo; DO = disfunção ovulatória; MPO = morfologia policística ovariana.

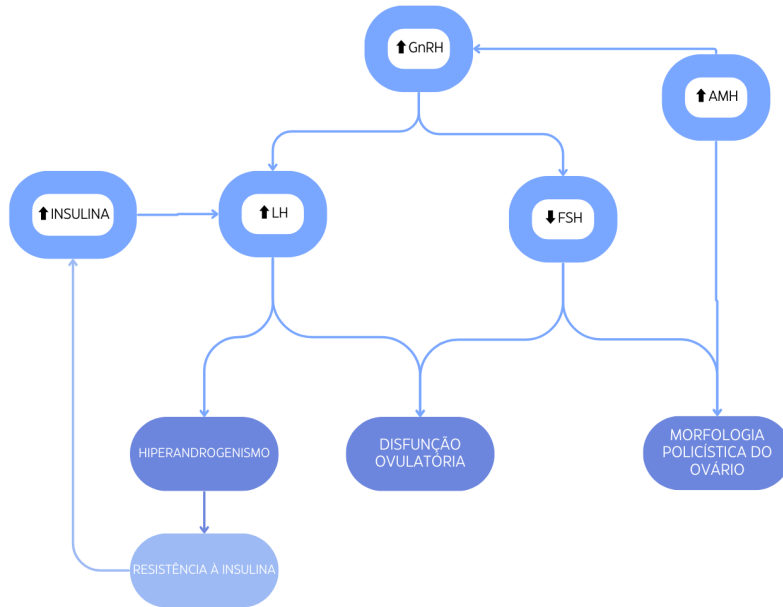
Tabela 2 - Características bioquímicas associadas a grupos genéticos de pacientes com SOP

	LH	SHBG	IMC	Insulina	Glicose
Reprodutivo	Elevado	Elevado	Normal ou reduzido	Normal	-
Metabólico	Reduzido	Reduzido	Elevado	Elevado	Elevado

Fonte: Dapas *et al.* (2020)

Nota: LH = hormônio luteinizante; SHBG = Globulina Ligadora de Hormônio Sexual; IMC = Índice de massa corporal.

Figura 1 - Fisiopatologia central subjacente à SOP



Fonte: autoral

Legenda: O GnRH exerce um papel fundamental na regulação hormonal, estimulando uma frequência mais alta para a secreção de LH e uma frequência reduzida para a secreção de FSH. O aumento do LH induz a síntese de andrógenos, enquanto a deficiência relativa de FSH resulta em anovulação crônica e na formação de características policísticas nos ovários ao parar o desenvolvimento folicular. O AMH inibe a transição dos folículos primordiais, contribuindo para o desenvolvimento inicial seguido pela interrupção desse crescimento, caracterizando a MPO na SOP. Descobertas recentes destacam uma nova função do AMH na ativação dos neurônios do GnRH. O HA, marcado pelo aumento dos níveis de andrógenos, leva à RI, resultando em concentrações elevadas de insulina. O acúmulo de insulina, por sua vez, intensifica a secreção de LH, contribuindo para um ciclo vicioso.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste TCC marca não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também o triunfo de uma jornada repleta de desafios e aprendizados. Neste momento especial, quero expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram significativamente para esta conquista. Em primeiro lugar, agradeço a Deus por guiar meus passos, iluminar meu caminho e me conceder força e sabedoria durante todo o percurso. Sua presença constante foi a bússola que orientou cada fase deste trabalho, inspirando-me a persistir diante dos obstáculos e a celebrar as vitórias.

Ao meu companheiro, Donaldo de Carvalho, agradeço por ser meu apoio incondicional, compreendendo as demandas deste desafio acadêmico e compartilhando cada vitória e desafio comigo. Sua paciência, incentivo e amor foram fundamentais para minha jornada. Ao meu querido filho, Miguel Joaquim, agradeço por ser minha fonte constante de inspiração. Sua presença trouxe luz aos meus dias, motivando-me a buscar incessantemente o melhor em todos os aspectos da vida. A meus pais, Denize Azevedo e Cláudio Santiago, agradeço pelo amor, apoio e sacrifícios feitos ao longo dos anos. Seu exemplo de dedicação e valores moldou meu caráter e guiou-me até este momento de realização. Ao meu irmão, Cláudio Filipe, agradeço pela parceria, amizade e incentivo constantes. Sua presença foi um alicerce sólido em minha jornada.

À minha extensa família, expresso minha gratidão por estar sempre ao meu lado, oferecendo encorajamento e compreensão. Cada membro desempenhou um papel único na construção deste caminho, e compartilho este sucesso com todos vocês. Às minhas orientadoras, a Professora Dra. Telma Lemos e a Mestre e Doutoranda Fabíola Gouveia, minha gratidão por sua orientação, sabedoria e apoio ao longo deste processo. Suas contribuições foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho. Que este trabalho seja não apenas um testemunho de minha dedicação, mas também uma expressão de gratidão a todos que fizeram parte desta jornada. Que cada palavra seja um reflexo do apoio recebido e do amor que permeou cada desafio superado. Muito obrigada a todos por fazerem parte deste capítulo tão significativo da minha vida.

REFERÊNCIAS

- (1) Deans. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Medical Sciences*. 2019;7(10):101. DOI: 10.3390/medsci7100101
- (2) Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Alavi Majd H, Ahmadi F, Ozgoli G, Rashidi Fakari F, *et al*. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *IJRM*. 2019; DOI: 10.18502/ijrm.v17i8.4818
- (3) Kumariya S, Ubba V, Jha RK, Gayen JR. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective. *Autophagy*. 2021;17(10):2706–33. DOI: 10.1080/15548627.2021.1938914
- (4) Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, *et al*. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *IJMS*. 2022;23(2):583. DOI: 10.3390/ijms23020583
- (5) Liu Y-N, Qin Y, Wu B, Peng H, Li M, Luo H, *et al*. DNA methylation in polycystic ovary syndrome: Emerging evidence and challenges. *Reproductive Toxicology*. 2022;111:11–9. DOI: 10.1016/j.reprotox.2022.04.010
- (6) Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for glp-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8):e2695–709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285
- (7) Ganie M, Vasudevan V, Wani I, Baba M, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):333. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1937_17
- (8) Adashi EY, Cibula D, Peterson M, Azziz R. The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *F&S Reports*. 2023;4(1):2–18. DOI: 10.1016/j.xfre.2022.12.002
- (9) Sudhakaran G, Babu SR, Mahendra H, Arockiaraj J. Updated experimental cellular models to study polycystic ovarian syndrome. *Life Sciences*. 2023;322:121672. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121672
- (10) Ibáñez L, De Zegher F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. *Trends in Molecular Medicine*. 2023;29(5):354–63. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.02.006
- (11) Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of pcos: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *IJMS*. 2022;23(8):4110. DOI: 10.3390/ijms23084110
- (12) Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, *et al*. Myers JE, organizador. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*. 2020;17(6):e1003132. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003132
- (13) Trent M, Gordon CM. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2020;145(Supplement_2):S210–8. DOI: 10.1542/peds.2019-2056J
- (14) Garg A, Patel B, Abbara A, Dhillon WS. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (Pcos). *Clinical Endocrinology*. 2022;97(2):156–64. DOI: 10.1111/cen.14704
- (15) He F, Li Y. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):73. DOI: 10.1186/s13048-020-00670-3
- (16) Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(10):2230–42. DOI: 10.1210/en.2019-00428

- (17) Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;498:110561. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110561
- (18) Yusuf ANM, Amri MF, Ugusman A, Hamid AA, Wahab NA, Mokhtar MH. Hyperandrogenism and its possible effects on endometrial receptivity: a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12026. DOI: 10.3390/ijms241512026
- (19) Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*. 2020;35:100937. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.01.001
- (20) Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome – implications for pathophysiology and therapy. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019;14(2):131–43. DOI: 10.1080/17446651.2019.1576522
- (21) Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, *et al.* Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (Pcos). *Life Sciences*. 2019;228:167–75. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.046
- (22) Calina D, Docea A, Golokhvast K, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. *IJERPH*. 2019;16(5):781. DOI: 10.3390/ijerph16050781
- (23) Soave I, Occhiali T, Assorgi C, Marci R, Caserta D. Environmental toxin exposure in polycystic ovary syndrome women and possible ovarian neoplastic repercussion. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(4):693–703. DOI: 10.1080/03007995.2020.1729108
- (24) Witchel SF, Azziz R, Oberfield SE. History of polycystic ovary syndrome, premature adrenarche, and hyperandrogenism in pediatric endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):557–67. DOI: 10.1159/000526722
- (25) Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sciences*. 2019;236:116940. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116940
- (26) Zhang C, Hu J, Wang W, Sun Y, Sun K. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. *FASEB j*. 2020;34(7):9563–74. DOI: 10.1096/fj.202000605RR
- (27) Luan Y, Zhang L, Peng Y, Li Y, Liu R, Yin C. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2022;531:265–72. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.234
- (28) Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2020;502:214–21. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.003
- (29) 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. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9. DOI: 10.1186/s13048-022-01091-0
- (30) Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (Amh) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):89–100. DOI: 10.1007/s10815-019-01622-7
- (31) Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *bmjmed*. 2023;2(1):e000548. DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000548
- (32) Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (Pcos) and endocrine disrupting chemicals (Edcs). *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(4):365–71. DOI: 10.1007/s11154-016-9326-7
- (33) Steegers-Theunissen RPM, Wiegel RE, Jansen PW, Laven JSE, Sinclair KD. Polycystic ovary syndrome: a brain disorder characterized by eating problems originating during puberty and adolescence. *IJMS*. 2020;21(21):8211. DOI: 10.3390/ijms21218211
- (34) Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, Bantouna D, Paparodis R. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes*. 2022;13(1):5–26. DOI: 10.4239/wjd.v13.i1.5

- (35) Verywell Health [Internet]. Why doctors need to rule out other causes before diagnosing pcos [citado 15 de setembro de 2023]. Disponível: <https://www.verywellhealth.com/what-is-the-differential-diagnosis-of-pcos-2616642>
- (36) Tsai Y-R, Liao Y-N, Kang H-Y. Current advances in cellular approaches for pathophysiology and treatment of polycystic ovary syndrome. *Cells*. 2023;12(17):2189. DOI: 10.3390/cells12172189
- (37) De Giuseppe R, Braschi V, Bosoni D, Biino G, Stanford FC, Nappi RE, *et al*. Dietary underreporting in women affected by polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutrition & Dietetics*. 2019;76(5):560–6. DOI: 10.1111/1747-0080.12460
- (38) Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI) [Internet]. Guideline [citado 12 de novembro de 2023]. Recuperado: <https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline>
- (39) Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Human Reproduction Update*. 2021;27(3):584–618. DOI: 10.1093/humupd/dmaa051
- (40) Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, *et al*. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *JCM*. 2023;12(4):1454. DOI: 10.3390/jcm12041454
- (41) He S, Mao X, Guo D, Zheng B, Sun P. Peripheral blood inflammatory-immune cells as a predictor of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *J Inflamm Res*. 2020;13:441–50. DOI: 10.2147/JIR.S260770
- (42) Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, *et al*. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(1):40–50. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.11.009
- (43) Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, *et al*. Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2436–46. DOI: 10.1210/clinem/dgab232
- (44) Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, 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. *European Journal of Endocrinology*. 2023;189(2):G43–64. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096
- (45) Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (Pcos): current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–60. DOI: 10.2147/TACG.S200341
- (46) Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into pcos causal mechanisms and classification. *Endocrine Reviews*. 2022;43(6):927–65. DOI: 10.1210/endrev/bnac001
- (47) Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence: literature review. *Diagnostics*. 2022;12(8):1931. DOI: 10.3390/diagnostics12081931
- (48) Witchel SF, Azziz R, Oberfield SE. History of polycystic ovary syndrome, premature adrenarche, and hyperandrogenism in pediatric endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):557–67. DOI: 10.1159/000526722
- (49) Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. 2020;11:204201882093830. DOI: 10.1177/2042018820938305