

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

GINECOLOGIA

Estratégias Terapêuticas Inovadoras na Síndrome do Ovário Poliquístico

Sofia Gales Alves Correia Pinto

M

2025



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Estratégias Terapêuticas Inovadoras na Síndrome do Ovário Poliquístico

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante

Sofia Gales Alves Correia Pinto

Nº do aluno: 201905160

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico institucional: up201905160@icbas.up.pt

Orientador

Dr. Emídio André do Vale Fernandes

Assistente Graduado de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte da Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE

Prof. Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Coorientador

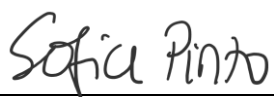
Prof. Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira

Assistente Graduado de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte da Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE

Prof. Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Junho, 2025

Declaração de Integridade



Sofia Gales Alves Correia Pinto



Dr. Emídio Vale Fernandes



Prof. Doutor Hélder Ferreira

Junho, 2025

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, Dr. Emídio Vale Fernandes, pela orientação firme, pela disponibilidade generosa e pela confiança e tranquilização essenciais ao longo deste processo.

Aos meus amigos, agradeço com o coração cheio. Foram eles o meu alívio nos dias mais pesados, a voz da razão quando a ansiedade falava mais alto, e a alegria constante nos momentos de pausa. Obrigada por estarem sempre por perto, mesmo quando estávamos longe. Esta caminhada teria sido muito mais dura sem o vosso apoio, humor e paciência. Mais do que companheiros de curso ou de vida, são parte fundamental deste capítulo.

À minha família, agradeço por serem a base sólida de onde parto.

Resumo

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizando-se por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e/ou morfologia poliquística dos ovários.

A sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, envolvendo resistência à insulina, hiperinsulinemia, desequilíbrios hormonais e fatores genéticos e ambientais.

O tratamento da SOP deve ser individualizado, considerando as manifestações clínicas e os objetivos reprodutivos de cada mulher. A abordagem inicial inclui modificações do estilo de vida, focadas na perda ponderal e na melhoria da resistência à insulina, que podem restaurar a função ovulatória e melhorar o perfil metabólico. Entre as opções farmacológicas, destacam-se os contraceptivos hormonais combinados para o controle do hiperandrogenismo e irregularidades menstruais, e a metformina para melhorar a sensibilidade à insulina.

Para mulheres com desejo reprodutivo, a indução da ovulação com citrato de clomifeno ou letrozol é recomendada, sendo o letrozol atualmente preferido pela sua maior eficácia. Em casos de infertilidade persistente, podem ser consideradas outras técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), como a inseminação intrauterina (IIU) e, em situações mais complexas, a fertilização in vitro (FIV) ou a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Devido ao risco aumentado de síndrome de hiperestimulação ovárica em mulheres com SOP, a estimulação ovárica durante a FIV deve ser cuidadosamente controlada.

Abordagens emergentes, como a medicina de precisão e a utilização de tecnologias de inteligência artificial, oferecem perspectivas promissoras para a estratificação de doentes e a personalização dos tratamentos.

Contudo, persistem desafios significativos, incluindo o diagnóstico tardio, a adesão às terapêuticas e a escassez de evidência robusta para algumas estratégias.

A gestão eficaz da SOP requer, portanto, uma abordagem integrada e multidisciplinar que vise não só a melhoria dos sintomas, mas também a qualidade de vida e o bem-estar psicológico das mulheres afetadas.

Palavras-Chave

Síndrome do Ovário Poliquístico, Tratamento, Estilo de Vida, Qualidade de Vida

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathy among women of reproductive age, characterized by ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and/or polycystic ovarian morphology.

Its pathophysiology is complex and multifactorial, involving insulin resistance, hyperinsulinemia, hormonal imbalances, and genetic and environmental factors.

The treatment of polycystic ovary syndrome should be individualized, considering the clinical manifestations and reproductive goals of each woman.

The initial approach includes lifestyle modifications, focusing on weight loss and improvement of insulin resistance, which can restore ovulatory function and enhance the metabolic profile. Among pharmacological options, combined hormonal contraceptives are highlighted for the management of hyperandrogenism and menstrual irregularities, while metformin is used to improve insulin sensitivity.

For women wishing to conceive, ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole is recommended, with letrozole currently preferred due to its higher efficacy. In cases of persistent infertility, other assisted reproductive techniques may be considered, such as intrauterine insemination and, in more complex situations, in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.

Due to the increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovary syndrome, ovarian stimulation during in vitro fertilization should be carefully monitored.

Emerging approaches, such as precision medicine and the use of artificial intelligence technologies, offer promising perspectives for patient stratification and treatment personalization.

Nevertheless, significant challenges remain, including delayed diagnosis, poor adherence to therapies, and a lack of robust evidence supporting some treatment strategies.

Effective management of polycystic ovary syndrome therefore requires an integrated, multidisciplinary approach that not only aims to improve symptoms but also promotes the quality of life and psychological well-being of affected women.

Keywords:

Polycystic Ovary Syndrome, Treatment, Lifestyle, Quality of Life

Lista de Abreviaturas

SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico

SHBG: *Sex Hormone Binding Globulin*

LH: Hormona luteinizante

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

FSH: Hormona folículo-estimulante

AMH: Hormona anti-Mülleriana

MeSH: *Medical Subject Headings*

CHCs: Contracetivos Hormonais Combinados

HDL: *High-density lipoprotein*

LDL: *Low-density lipoprotein*

EE: Etinilestradiol

FAI: Índice de androgénios livres

IMC: Índice de Massa Corporal

TZDs: Tiazolidinedionas

PPAR- γ : Recetor ativado por proliferador de peroxissomas gama

CGM: Monitorização contínua da glucose

PTOG: Prova de tolerância oral à glucose

HMG-Co: Hidroximetilglutaril-CoA

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*

PMA: Procriação Medicamente Assistida

IIU: Inseminação intra-uterina

FIV: Fertilização *in vitro*

ICSI: Injeção intracitoplasmática de espermatozoide

CC: Citrato de clomifeno

OHSS: Síndrome de hiperestimulação ovária

β -hCG: beta gonadotrofina coriónica humana

IVM: Maturação *in vitro*

LOD: *Drilling* ovárico laparoscópico

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	viii
Introdução.....	1
Metodologia	3
Abordagem Terapêutica Convencional.....	4
Inovações em Tratamentos Médicos	8
Terapêuticas Complementares e Alternativas.....	10
Impacto do Controlo Metabólico e sua Correlação com a Fertilidade	15
Tecnologias de PMA na SOP.....	16
Importância da Abordagem Individualizada e Multidisciplinar	21
Desafios e Limitações no Tratamento da SOP.....	22
Conclusões.....	23
Bibliografia.....	24

Lista de Tabelas

Tabela I. Comparação dos Efeitos de Diferentes CHCs no Tratamento da SOP ³⁸ ...	4
Tabela II. Comparação dos Efeitos e Segurança dos Antiandrogénios no Tratamento da SOP ⁴⁰	5
Tabela III. Comparação de Intervenções Terapêuticas na SOP: CHCs e Metformina.	7
Tabela IV. Comparação dos Efeitos e Segurança dos Sensibilizadores da Insulina no Tratamento da SOP ^{48, 51}	9
Tabela V. Terapêuticas alternativas na SOP.	13
Tabela VI. Possíveis preditores de sucesso na FIV em mulheres com SOP.	19

Lista de Figuras

Figura 1. Metodologia de pesquisa e seleção de artigos científicos.	3
--	---

Introdução

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma das patologias endócrinas mais comum em idade reprodutiva, afetando cerca de 5 a 11.5% das mulheres a nível mundial ¹. Estes dados podem variar consoante os critérios de diagnóstico utilizados ¹.

A fisiopatologia da SOP ainda não é totalmente conhecida ². Pensa-se que a SOP ocorre em mulheres geneticamente predispostas, em que fatores ambientais, como a resistência à insulina, obesidade e disfunções no eixo hipotalâmico-pituitária-gónadas desempenham um papel crucial no desenvolvimento e expressão da doença ^{2,3}.

O principal fator na fisiopatologia da SOP é, de facto, a resistência à insulina ². Tecidos periféricos como o músculo esquelético, o tecido adiposo e os hepatócitos perdem a sensibilidade a esta hormona, enquanto as glândulas adrenais e os ovários permanecem sensíveis ⁴. A insulina potencia a ação da hormona luteinizante (LH) nas células da teca para a produção de androgénios e estimula o crescimento de folículos ovários ^{5,6}.

Tanto a hiperinsulinemia como a resistência à insulina diminuem a produção de *sex hormone binding globulin* (SHBG) no fígado ⁷. Assim, as frações livres plasmáticas de androgénios e estrogénios aumentam, levando ao hiperandrogenismo característico desta patologia ^{4,5}. A hiperinsulinemia contribui também para o aumento da secreção de LH e da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), alterando o equilíbrio entre LH e a hormona folículo-estimulante (FSH) ⁸. Este desequilíbrio impede a maturação normal dos folículos, uma vez que a FSH, necessária para esse processo, está relativamente reduzida. A combinação de LH elevada e excesso de androgénios impede a ovulação regular, levando a ciclos anovulatórios ou oligovulatórios ⁹.

A hormona anti-Mülleriana (AMH) também desempenha um papel importante na fisiopatologia da disfunção folicular nesta doença ¹⁰. Em mulheres com SOP, os níveis de AMH estão significativamente elevados (duas a três vezes superiores ao esperado) ¹¹. Esta desregulação hormonal contribui para que os folículos não sejam capazes de se desenvolver, ficando em fases imaturas ^{10,12}. A AMH tem um papel importante nesta disfunção ao reduzir a sensibilidade dos folículos à FSH ¹³. Como consequência, a seleção de um folículo dominante é impedida, levando à anovulação ^{10,12}.

Devido à forte correlação entre os níveis de AMH e a gravidade da SOP, esta hormona tem sido considerada como um marcador diagnóstico adicional quando os critérios ecográficos ou clínicos não são claros para disfunção ovulatória ^{10,12}.

Para além disso, a desproporção entre as concentrações plasmáticas de estrogénio e progesterona que se mantém durante os ciclos anovulatórios poderá levar a hiperplasia endometrial. Consequentemente, estas mulheres têm cerca de três

vezes maior probabilidade de desenvolver cancro do endométrio em comparação com mulheres saudáveis ¹⁴⁻¹⁷.

A SOP apresenta uma grande variedade fenotípica, caracterizando-se por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e/ou presença de ovários micropoliquísticos na ecografia pélvica ¹⁸. Assim sendo, dado a heterogeneidade clínica e o facto de não haver um único teste diagnóstico, existem diversos critérios para a avaliação do quadro ¹⁹. Entre estes, os critérios diagnósticos de Rotterdam, definidos em 2003, são amplamente aceites e utilizados ^{18,19}. Estes critérios estabelecem que o diagnóstico de SOP requer a presença de pelo menos dois dos três seguintes critérios, após a exclusão de outras condições que possam causar sintomas semelhantes, como hiperplasia adrenal congénita ²⁰, síndrome de Cushing ²¹ ou tumores secretores de androgénios ^{22,23}. O primeiro critério é a presença de oligovulação ou anovulação crónica, evidenciada por ciclos menstruais irregulares ou ausência de ovulação ²². O segundo critério é o hiperandrogenismo, que pode ser clínico, manifestando-se como hirsutismo, acne ou alopecia, ou bioquímico, com níveis elevados de androgénios em análises laboratoriais ²². O terceiro critério é a morfologia de ovários poliquísticos, identificada por ultrassonografia e definida pela presença de 12 ou mais folículos em cada ovário, com diâmetro entre 2 e 9 mm, e/ou volume ovárico superior a 10 mL ²².

A SOP está frequentemente associada a complicações metabólicas, como a resistência à insulina, a obesidade, e um risco aumentado de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares ²⁴. A hiperinsulinemia característica desta síndrome promove também outros fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente, hipertensão arterial (que surge por hipertrofia das células musculares lisas dos vasos e disfunção endotelial induzida pela endotelina-1) e dislipidemia ²⁵.

A SOP é uma das principais causas de infertilidade feminina ³. Esta define-se como incapacidade de engravidar após pelo menos 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ²⁶.

O tratamento de mulheres com SOP é multidimensional e abrange tanto intervenções farmacológicas como alterações no estilo de vida, dirigidas às várias manifestações da doença, desde o controlo dos sintomas menstruais até à gestão da infertilidade e complicações metabólicas ¹⁸. O tratamento depende não só das manifestações clínicas, como também da vontade em engravidar, o que torna essencial uma abordagem individualizada ^{6,16}.

Nos últimos anos, têm emergido novas abordagens terapêuticas com o intuito de melhorar a qualidade de vida destas doentes, otimizar o tratamento da infertilidade e prevenir as complicações a longo prazo ²⁷.

Esta tese tem como objetivo analisar as abordagens terapêuticas atuais e emergentes no tratamento das mulheres com SOP. Pretende-se explorar as intervenções farmacológicas, as modificações no estilo de vida, bem como as novas terapias que têm sido estudadas.

Metodologia

Para esta revisão narrativa, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica em bases de dados como *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *Google Scholar*. Foram incluídos estudos sobre as várias dimensões do tratamento da SOP, publicados sem restrição temporal. A pesquisa foi efetuada a partir de setembro de 2024 e até abril de 2025. Foram utilizados os *Medical Subject Headings (MeSH) Terms: Polycystic Ovary Syndrome, Treatment, Life Style e Quality of Life*.

Foram incluídos diferentes tipos de estudos tais como: meta-análises, artigos de revisão sistemática, estudos de coorte, casos-controlo, relatos de casos clínicos e estudos observacionais descritivos. Foram ainda incluídos artigos de opinião de especialistas, consensos de sociedades científicas internacionais e estudos translacionais com foco na genética e medicina de precisão.

A seleção dos artigos baseou-se na sua relevância, qualidade metodológica, atualidade e contributo para uma compreensão abrangente e crítica das abordagens terapêuticas dirigidas à SOP.

Os artigos foram organizados em diferentes secções: abordagem terapêutica convencional, novos tratamentos médicos, terapias complementares, impacto do controlo metabólico na fertilidade, procriação medicamente assistida, abordagem individualizada e multidisciplinar, e desafios no tratamento da SOP.

Foram incluídas apenas publicações em língua inglesa com texto integral disponível *online*.

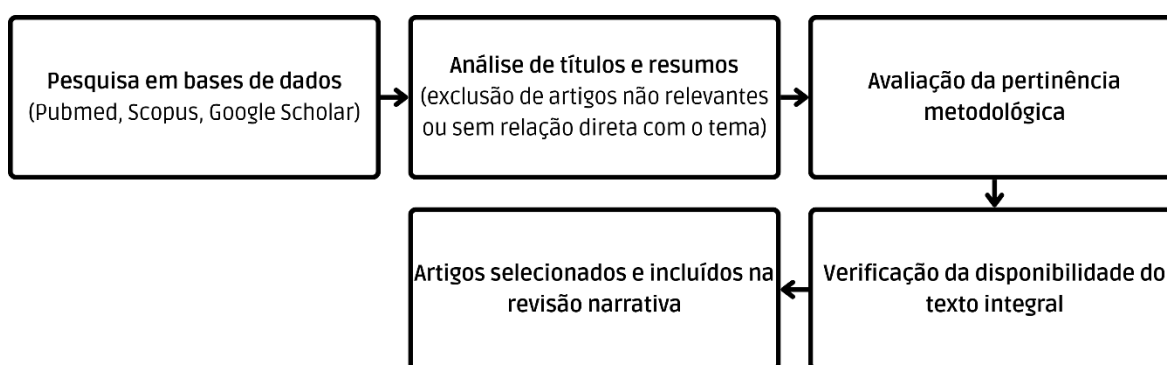


Figura 1. Metodologia de pesquisa e seleção de artigos científicos.

Abordagem Terapêutica Convencional

Os objetivos do tratamento na SOP são múltiplos e incluem: a diminuição da produção e/ou da atividade biológica dos androgênios, a regulação da disfunção menstrual, a abordagem da infertilidade para as mulheres que desejarem engravidar, a mitigação dos fatores de risco cardiovasculares e, ainda, a prevenção do desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma do endométrio ^{16,28,29}.

Neste sentido, uma das intervenções farmacológicas mais comumente prescritas são os contraceptivos hormonais, caso a gravidez não seja desejada ¹⁸. Os mais usados são os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) ¹⁸. Os CHCs atuam em mulheres com SOP ao suprimirem a secreção de LH, reduzindo a produção de androgênios pelos ovários ³⁰. Além disso, aumentam os níveis de SHBG, diminuindo os androgênios livres. Assim, diminuem manifestações como o hirsutismo e a acne. ³¹. Adicionalmente, ao suprimirem a liberação de gonadotrofinas pela glândula pituitária, inibem a foliculogênese, regulando os ciclos menstruais. Têm também a vantagem de conferirem proteção endometrial ^{17,32,33}.

Contudo, é importante ter em conta o efeito destes fármacos no risco cardiovascular. Os CHCs podem agravar o perfil lipídico ao aumentar os níveis de triglicerídeos plasmáticos e diminuir a *high-density lipoprotein* (HDL) ^{31,34}. Para além disso, podem exacerbar a resistência à insulina ³⁵. Nestas mulheres, torna-se importante avaliar o risco trombótico antes de iniciar estes fármacos, já que conferem risco aumentado de tromboembolismo venoso ³⁶. De salientar, a importância de cautela na prescrição destes fármacos a mulheres obesas, visto que esta é uma comorbilidade frequentemente associada à SOP ^{36,37}.

Tabela I. Comparação dos Efeitos de Diferentes CHCs no Tratamento da SOP ³⁸.

TIPO DE CHC	EFICÁCIA NO TRATAMENTO	EFEITOS METABÓLICOS E CARDIOVASCULARES
EE + CPA	Redução de 2,4 a 3,1 pontos no FAI após 6 meses. Melhora significativa no hirsutismo e acne.	Aumento significativo de triglicerídeos e LDL após 6 meses.
EE + DRSP	Redução de 3,4 a 3,6 pontos no FAI após 6 meses. Maior melhoria em acne comparado com outros CHCs. Aumento de SHBG (até 3 vezes).	Menor impacto nos níveis de LDL e HDL, comparado com CPA e LNG.

EE + DSG	Redução de 2,3 a 2,6 pontos no FAI após 6 meses. Eficácia moderada no controlo de acne e hirsutismo.	Menor impacto nos triglicerídeos e no colesterol em comparação com CHCs com progestinas mais androgénicas.
EE + LNG	Redução menor no FAI (aproximadamente 1,0 a 1,5 pontos após 6 meses). Menor eficácia na redução de hirsutismo e acne comparado com outros CHCs. Menor aumento de SHBG em comparação com outros progestágenos.	Pior perfil lipídico: redução de HDL e aumento de LDL.

CHCs: Contracetivos hormonais combinados; **CPA:** Acetato de ciproterona; **DRSP:** Drospirenona; **DSG:** Desogestrel; **EE:** Etinilestradiol; **FAI:** Índice de androgénios livres; **LDL:** *Low-density protein*; **LNG:** Levonorgestrel; **SHBG:** *Sex Hormone Binding Globulin*.

Na abordagem de sintomas de acne e hirsutismo, podem também ser usados os antiandrogénios ¹⁸. São, geralmente, reservados para casos em que o uso do CHC é contraindicado ou para quando a resposta é subótima após pelo menos 6 meses de tratamento com CHC ou terapia cosmética (eletrólise, laser ou terapêutica tópica) ¹⁸. Tal deve-se ao risco potencial de teratogenicidade dos antiandrogénios, uma vez que podem causar hipovirilização de fetos masculinos ³⁹. Desta forma, o uso de contraceção eficaz é fundamental para mulheres que tomam antiandrogénios e que possam engravidar. A tabela II explicita diferentes fármacos antiandrogénios que podem ser usados, o seu mecanismo de ação, eficácia e efeitos adversos.

Tabela II. Comparação dos Efeitos e Segurança dos Antiandrogénios no Tratamento da SOP ⁴⁰.

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	EFICÁCIA	EFEITOS ADVERSOS
ESPIRONO LACTONA	Inibição competitiva dos recetores androgénicos. Inibição parcial da atividade da 5-alfa-redutase.	Melhoria significativa do hirsutismo. Aumento dos níveis de SHBG e diminuição da androstenediona.	Secura cutânea, de Risco de hipercaliemia, Efeitos adversos menores como cefaleias.

FINASTERIDA	Inibição da 5-alfa-redutase, reduzindo a conversão de testosterona em diidrotestosterona.	Melhoria moderada no hirsutismo. Redução de androstenediona (-0,30 ng/mL).	Sem diferenças significativas em testosterona livre ou SHBG. Tolerado com baixos efeitos adversos.
FLUTAMIDA	Inibição competitiva dos recetores androgénicos.	Melhoria significativa do hirsutismo em doses diárias (comparado a uso menos frequente). Redução do peso em combinações com metformina e dieta.	Toxicidade hepática significativa em doses elevadas. Potencial impacto em lípidos e glicose.
ACETATO DE CIPROTERONA	Inibição competitiva dos recetores androgénicos.	Redução do hirsutismo em combinação com CHCs. Melhoria da regulação menstrual.	Associado ao desenvolvimento de meningiomas com uso prolongado. Efeitos tromboembólicos (quando combinado com EE).
BICALUTAMIDA	Inibição competitiva dos recetores androgénicos.	Resultados limitados, mas indicativos de redução de hirsutismo.	Efeitos adversos menos documentados, mas com risco potencial de hepatotoxicidade.

CHCs: Contracetivos hormonais combinados; **EE:** Etinilestradiol; **SHBG:** *Sex Hormone Binding Globulin*; **SOP:** Síndrome do Ovário Poliquístico.

Dado o papel central da insulinoresistência na fisiopatologia da SOP, a metformina é um fármaco muito usado nesta doença ¹⁸. Esta linha terapêutica tem como objetivo promover o controle metabólico e, assim, possibilitar uma normal função ovulatória ⁴¹. Pensa-se que o mecanismo de ação principal seja a redução da gluconeogênese e o aumento da sensibilidade periférica à insulina, resultando na diminuição da hiperglicemia ^{41,42}.

Embora a metformina melhore a resistência à insulina, a disfunção ovulatória e o perfil metabólico, não tem impacto significativo no hiperandrogenismo ⁴³. Contudo, a metformina pode melhorar a fertilidade. Estudos *in vitro* demonstraram que a metformina tem a capacidade de regular o recrutamento folicular ⁴⁴.

A escolha entre metformina ou CHCs deve ser baseada nos sintomas apresentados, considerando que o tratamento combinado oferece alguns benefícios bioquímicos adicionais ⁴⁵.

Tabela III. Comparação de Intervenções Terapêuticas na SOP: CHCs e Metformina.

AUTOR, ANO	PRINCIPAIS ACHADOS
TEEDE ET AL., 2019 ⁴³	Os CHCs são eficazes na regulação menstrual e redução de hiperandrogenismo. A metformina melhora parâmetros metabólicos, especialmente em mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², incluindo o peso. Foram reportados efeitos adversos gastrointestinais que, embora ligeiros, possam diminuir a adesão à terapêutica. Assim sendo, recomenda-se introduzir este fármaco com doses mais baixas e titulação crescente da dose em função da tolerância. A combinação pode ser vantajosa em aspectos metabólicos.
FRAISON ET AL., 2020 ⁴⁶	Metformina é menos eficaz que CHCs para hirsutismo em mulheres com IMC entre 25-30 kg/m², mas apresenta menos eventos adversos graves (não gastrointestinais). Além disso, a metformina é menos eficaz em regular o ciclo menstrual em mulheres com IMC ≤ 25 kg/m². A metformina foi menos eficaz em melhorar os parâmetros hormonais, como testosterona total sérica e o FAI, em comparação com os CHCs. Combinação mostra benefício em vários parâmetros metabólicos e melhorias no hirsutismo.

MELIN *ET AL.*, 2024

45

Não houve diferença significativa entre os CHCs e a metformina no controlo de hirsutismo e acne.

A metformina foi inferior em parâmetros hormonais (SHBG e FAI), especialmente em mulheres com IMC ≥ 25 kg/m². Mas apresentou vantagens no controlo metabólico e segurança.

Por outro lado, os CHCs mostraram-se melhores na regulação do ciclo menstrual e em mulheres com IMC < 25 kg/m² no controlo do hirsutismo.

A combinação destes fármacos foi superior no controlo do hiperandrogenismo bioquímico, níveis de insulina e insulinoresistência do que CHCs isoladamente.

CHCs: Contracetivos hormonais combinados; **FAI:** Índice de androgéneos livres; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **SHBG:** *Sex Hormone Binding Globulin*.

Inovações em Tratamentos Médicos

Devido à complexidade desta patologia, tem sido estudada a introdução de novos agentes e paradigmas de tratamento da SOP.

Outros sensibilizadores da insulina também se encontram ainda em estudo, como as TZDs (tiazolidinedionas)- pioglitazona e rosiglitazona. Estes fármacos são agonistas do recetor ativado por proliferador de peroxissomas gama (PPAR- γ), reduzindo a produção hepática de glicose e promovendo a sua captação em tecidos periféricos ^{47,48}.

Contudo, as TZDs acarretam risco de teratogenicidade, pelo que se a gravidez é possível devem ser usadas formas eficazes de contraceção ⁴⁹, à semelhança dos antiandrogénios. Há também outras contraindicações ao uso desta classe farmacológica, como a insuficiência cardíaca (devido aos efeitos de retenção de fluidos) ⁵⁰.

A Tabela IV compara a eficácia e efeitos adversos da metformina com as TZDs. Salienta-se o facto de a rosiglitazona ser mais eficaz na redução dos níveis de LH, em comparação com a metformina ^{48,51}. No entanto, ambas as TZDs analisadas aumentam o peso corporal e o diâmetro da circunferência abdominal ^{48,51}.

Tabela IV. Comparação dos Efeitos e Segurança dos Sensibilizadores da Insulina no Tratamento da SOP^{48,51}.

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	EFICÁCIA	EFEITOS ADVERSOS
METFORMINA	Reduz a resistência à insulina no fígado e tecidos periféricos. Reduz a produção hepática de glicose.	Redução do peso corporal (MD: -4,39 kg). Redução de androgénios séricos (testosterona: -0,10 nmol/L) mais significativa quando comparada com TZDs. Melhoria da regularidade menstrual.	Efeitos gastrointestinais (náuseas, diarreia, dor abdominal) em até 22%.
PIOGLITAZONA	Agonista PPAR-γ.	Eficácia semelhante à metformina na maioria dos parâmetros. Melhoria ligeira no perfil lipídico.	Aumento de peso corporal associado a retenção de líquidos. Edema periférico em cerca de 40%.
ROSIGLITAZONA	Agonista PPAR-γ com maior afinidade (30 vezes maior que pioglitazona).	Menor redução de peso e IMC comparada à metformina. Melhoria significativa em lípidos, com LDL mais baixo (+0,18 mmol/L vs. metformina). Reduz significativamente a LH, quando comparada com a metformina.	Risco potencial de eventos cardiovasculares (previamente associado a enfarte do miocárdio). Edema e cefaleias em até 17%.

CHCs: Contracetivos hormonais combinados; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **LDL:** *low-density lipoprotein*; **LH:** Hormona Luteinizante; **MD:** *Mean Difference*; **PPAR-γ:** recetor ativado por proliferador de peroxissomas gama; **TZDs:** tiazolidinedionas.

Como esta patologia é caracterizada por hiperglicemia, a monitorização contínua da glucose (CGM) pode ser uma estratégia na abordagem destas doentes. Esta pensa-se que possa vir a tornar-se uma abordagem inovadora na gestão metabólica. Ao permitir medir os níveis de glucose no sangue em tempo real, ao longo de vários dias, a CGM permite obter uma visão mais detalhada das flutuações glicémicas, que não seriam detetadas com as medições mais comumente usadas, como a glicemia em jejum ou a prova de tolerância oral à glucose (PTOG) ⁵².

No estudo de Tao *et al.* (2009), 20 mulheres com SOP e tolerância normal à glucose foram comparadas com 20 mulheres saudáveis de idade semelhante e ciclos menstruais regulares, utilizando a PTOG e a CGM ⁵³. Os resultados mostraram que as mulheres com SOP apresentavam: um pico tardio na secreção de insulina estimulada pela glucose, um padrão anormal de variação diária da glucose, caracterizado por um pico atrasado nos níveis de glucose plasmática após o pequeno-almoço, e uma redução significativa na sensibilidade periférica à insulina, compensada por um aumento na secreção de insulina ⁵³.

Segundo o estudo de Zhu *et al.* (2013), mulheres com SOP e hiperandrogenismo apresentam níveis médios de glucose significativamente mais elevados, bem como um maior tempo em hipoglicemia, quando comparadas às mulheres com SOP sem hiperandrogenismo ⁵⁴.

Assim, acredita-se que a aplicação da CGM em mulheres com SOP pode ajudar a identificar mulheres em risco elevado de disfunções metabólicas, permitindo intervenções precoces e mais personalizadas para prevenir complicações a longo prazo ⁵³. No entanto, estes estudos possuem limitações, nomeadamente pelo número reduzido de participantes. Apesar de já ser bastante utilizada no tratamento da diabetes, são necessários mais estudos para determinar a aplicabilidade, benefícios clínicos e custo-efetividade da CGM na SOP ^{53,54}. De facto, encontra-se pelo menos um ensaio clínico em fase de recrutamento de participantes, em São Francisco, nos Estados Unidos da América ⁵⁵.

Estas e outras estratégias abrem portas para a medicina personalizada na abordagem de doentes com SOP. Esta pode aumentar a eficácia do tratamento, adaptando intervenções baseadas em perfis metabólicos individuais e predisposições genéticas ⁵⁶.

Terapêuticas Complementares e Alternativas

A medicina complementar e alternativa ganhou interesse no tratamento da SOP, enfatizando abordagens holísticas que podem melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos.

Como até à data a SOP permanece incurável, intervenções no estilo de vida devem ser encorajadas de forma a ajudar a aliviar a sintomatologia ^{27,57}. De facto, esta abordagem que pode envolver tanto dieta, exercício físico e terapia cognitivo-

comportamental é considerada a primeira linha de tratamento em diversas *guidelines* ^{28,58}.

Relativamente à dieta, não há ainda recomendações claras que indiquem qual o melhor tipo de dieta para mulheres com SOP ^{28,59}. Apesar disso, sabe-se que independentemente da composição da dieta escolhida, se houver uma diminuição do peso corporal, haverá benefício na sintomatologia destas mulheres ⁵⁹. Assim, a perda ponderal em mulheres com obesidade ou excesso de peso deve ser considerada uma prioridade na escolha da dieta, aliada às preferências e necessidades destas doentes ^{16,59}. Portanto, a redução calórica do conteúdo alimentar é de grande importância ⁶⁰.

Sabe-se que a obesidade e o excesso de peso estão fortemente associados à fisiopatologia da SOP, com uma prevalência estimada entre 40 a 80%, dependendo da população estudada ⁶¹. No entanto, uma parte destas mulheres apresenta um IMC normal, o que torna o impacto das intervenções no estilo de vida relativamente mais limitado nesses casos ⁶².

No que diz respeito ao exercício físico, persiste ainda também falta de evidência para recomendar algum tipo ou intensidade ^{16,63}. Mas, qualquer atividade física consistente tem benefícios para a saúde, pelo que deve ser recomendada com base nas preferências e objetivos individuais de cada doente ¹⁶.

Diversos suplementos têm sido investigados na abordagem de mulheres com SOP. Entre eles, o inositol destaca-se como uma opção terapêutica complementar devido à sua capacidade de melhorar a resistência à insulina, um problema central na fisiopatologia desta patologia ⁶⁴. O inositol, nas isoformas de mio-inositol e D-quiro-inositol, tem mostrado potencial no tratamento da SOP, especialmente na sensibilização à insulina, na regulação dos ciclos menstruais e na indução da ovulação ⁶⁵. Embora apresente menos efeitos adversos gastrointestinais em comparação com a metformina, as evidências disponíveis são limitadas e heterogêneas, dificultando conclusões definitivas sobre a sua eficácia ⁶⁶. Apesar disso, o inositol pode ser considerado uma alternativa ou complemento para mulheres que não toleram bem a metformina, com benefícios metabólicos e reprodutivos modestos ⁶⁶.

A deficiência de vitamina D ocorre frequentemente em mulheres com SOP, com prevalência de até 70% nesta população ⁶⁷⁻⁶⁹. Pensa-se que a sua deficiência pode contribuir para a exacerbação da sintomatologia ao promover a desregulação da foliculogénese e dos níveis hormonais (incluindo sobreprodução de AMH) e para o stress oxidativo ⁶⁸. Pode também interferir com um pilar fundamental da fisiopatologia da SOP, a hiperinsulinemia e a redução da sensibilidade à insulina. Para além disso, a vitamina D também tem interferência com o metabolismo dos lípidos, ao modular a atividade da lipoproteína lipase (uma enzima que hidrolisa triglicerídeos) ⁷⁰.

Torna-se, portanto, relevante equacionar se a suplementação com vitamina D provoca melhorias na sintomatologia da SOP. Embora alguns estudos reportem melhorias nos marcadores de resistência à insulina, a maioria não demonstra alterações significativas ⁷¹. Todavia, estudos mostraram que a suplementação com vitamina D pode melhorar o perfil lipídico, reduzindo os triglicerídeos, colesterol total e *low-density lipoprotein* (LDL), além de diminuir os níveis de testosterona total em intervenções prolongadas, podendo, desta forma, a suplementação com vitamina D ser explorada como terapia suplementar ^{72,73}.

A suplementação com ácidos gordos ômega-3 pode trazer benefícios significativos para mulheres com SOP ao abordar diversas complicações metabólicas associadas à condição. Estudos mostram que o consumo de ácidos gordos ômega-3, particularmente eicosapentaenoico e docosa-hexaenoico, melhora a resistência à insulina, reduz os níveis de triglicerídeos e colesterol total, e diminui os marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa de alta sensibilidade ⁷⁴. Além disso, essas substâncias aumentam os níveis de adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória e sensibilizadora de insulina, e têm potencial para reduzir os níveis de testosterona, melhorando assim os sintomas de hiperandrogenismo ⁷⁴. Embora ainda haja algumas inconsistências relativamente à dosagem e duração do tratamento, os ácidos gordos ômega-3 podem melhorar o perfil lipídico e glicémico de mulheres com SOP ⁷⁵⁻⁷⁷.

A acupuntura tem sido avaliada como uma abordagem complementar para o tratamento da SOP. Estudos sugerem que a acupuntura pode influenciar positivamente a ovulação e função menstrual em mulheres com SOP, ao regular os níveis de hormonas como GnRH, LH e FSH, e ao melhorar a sensibilidade à insulina ^{78,79}. Além disso, há indicações de que a acupuntura, especialmente a eletroacupuntura de baixa frequência, pode reduzir os níveis de testosterona, particularmente quando combinada com dieta e exercício físico ⁸⁰. No entanto, as evidências são de baixa a moderada qualidade, e estudos adicionais são necessários para confirmar sua eficácia e segurança em longo prazo ^{78,81}.

As estatinas, como inibidores da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, reduzem os níveis de colesterol, essencial para a produção de hormonas esteroides ⁸². Embora as estatinas não causem uma redução na capacidade esteroidogénica ou nos níveis de androgénios em comparação com placebo em indivíduos saudáveis, estudos em mulheres com SOP frequentemente demonstram efeitos diferentes ^{83,84}. Adicionalmente, foi realizada uma meta-análise com o objetivo de comparar a eficácia das estatinas na redução dos níveis de testosterona em relação a outros fármacos ⁸⁵. A análise mostrou que a atorvastatina sozinha foi mais eficaz do que o uso de CHC, espironolactona com metformina, sinvastatina, espironolactona, sinvastatina com metformina, metformina, modificação no estilo de vida e placebo na redução dos níveis totais de testosterona em mulheres com SOP ⁸⁵.

Além disso, melhoram a sensibilidade à insulina, com reduções no *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) e nos níveis de insulina em jejum ⁸⁶. As estatinas também melhoram o perfil lipídico, reduzindo o LDL e aumentando o HDL, diminuindo o risco cardiovascular ⁸². Contudo, é necessário ponderar os seus benefícios com os potenciais efeitos adversos, como risco de diabetes ⁸⁷ e mialgias⁸⁸. Numa população de mulheres em idade fértil, torna-se também pertinente ter em atenção os potenciais efeitos teratogénicos destes fármacos ⁸⁹.

A gestão da SOP normalmente foca-se apenas no alívio sintomático. Contudo, em mulheres com obesidade, a perda de peso pode melhorar ou até reverter a SOP ⁹⁰. Embora a perda ponderal melhore a sintomatologia associada à SOP, as medidas tradicionais farmacológicas e de estilo de vida, não são muitas vezes sustentáveis a longo prazo a manter a perda de peso ^{91,92}.

A cirurgia bariátrica, incluindo procedimentos como a gastrectomia vertical e o bypass gástrico Roux-en-Y, oferece benefícios consistentes e duradouros na redução de peso, com impactos positivos na saúde metabólica ⁹³. Estes procedimentos resultam em melhorias substanciais na resistência à insulina, uma das características centrais da fisiopatologia desta síndrome ^{94,95}. Por sua vez, isto contribui para a regularização menstrual e o aumento da SHBG, o que reduz os níveis de androgénios livres e ajuda a reverter sintomas como hirsutismo e irregularidades menstruais ⁹⁴⁻⁹⁶. De facto, um estudo concluiu que a gastrectomia vertical pode contribuir para corrigir a desregulação hormonal hipotalâmica e a razão FSH/LH, 6 meses após a cirurgia ⁹⁵. No entanto, não há ainda estudos suficientes para perceber qual o procedimento com mais eficácia nestas mulheres ⁹⁷.

Para além disso, a cirurgia bariátrica em mulheres com SOP diminui a incidência de complicações obstétricas nesta população, tais como hipertensão gestacional, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia ⁹⁸.

Tabela V. Terapêuticas alternativas na SOP.

TERAPÊUTICA	MECANISMO	EFICÁCIA
JEJUM INTERMITENTE	Pensa-se que melhore a sensibilidade à insulina e peso corporal. Por sua vez, estas alterações metabólicas contribuam para melhores resultados reprodutivos. Ao contrário de outras intervenções dietéticas, esta estratégia alinha-se com o ritmo circadiano e evita a restrição calórica, por vezes difícil de manter ⁹⁹ .	Os estudos mostraram que pode originar reduções nos níveis de androgénios e de AMH, assim como um aumento na SHBG. No entanto, ainda sem dados conclusivos nos efeitos na FSH e LH ⁹⁹ .
BERBERINA	Melhora a resistência à insulina, ao aumentar a captação de glucose e reduzir a produção hepática de glucose ¹⁰⁰ . Além disso, exerce efeitos benéficos na dislipidemia, ajudando a reduzir os níveis de colesterol e triglicerídeos ^{100,101} .	Estudos sugerem que a berberina pode diminuir os níveis séricos de testosterona total e de LH, mas sem impacto demonstrado nos níveis de FSH. Também promove o aumento da espessura endometrial de 1,62mm em média, um fator importante para a implantação embrionária e para o sucesso da gravidez ¹⁰¹ .

FLEBOTOMIAS	Acredita-se que mulheres com SOP tenham sobrecarga de ferro ¹⁰², já que a hiperinsulinemia contribui para o aumento da absorção intestinal de ferro ^{103,104}. Acredita-se que a redução das reservas de ferro possa reduzir o hiperandrogenismo, assim como outros efeitos metabólicos ^{105,106}.	Quando comparada a CHCs na redução da resistência à insulina e dos níveis de testosterona, os CHCs revelaram-se mais eficazes. O único benefício identificado com a flebotomia foi a redução dos níveis de TGs, com uma baixa taxa de efeitos adversos. Na ausência de evidências robustas que sustentem o seu uso generalizado, a flebotomia pode ser mais adequada para casos graves de hipertrigliceridemia ¹⁰⁶.
OSTEOPATIA	A hiperatividade do sistema nervoso simpático pode contribuir para a fisiopatologia da SOP ao contribuir para o hiperandrogenismo, anovulação, irregularidades menstruais e cronicamente para obesidade central. A manipulação osteopática nestas mulheres pretende corrigir o tônus simpático ^{107,108}.	Embora os efeitos sobre parâmetros endócrinos e reprodutivos não tenham sido significativos, verificou-se uma ligeira redução na testosterona livre após o tratamento ¹⁰⁸.
ANÁLOGOS GLP-1	Aumento da secreção de insulina dependente de glicose ¹⁰⁹.	Estes fármacos revelaram-se superiores na melhoria de parâmetros antropométricos como IMC e diâmetro da cintura, quando comparados com a metformina ¹¹⁰. Para além disso, mostraram diminuir a insulinoresistência, especialmente em mulheres com SOP e obesidade ou complicações metabólicas ¹¹⁰.

Abreviaturas: AMH: Hormona anti-Mülleriana; CHCs: Contracetivos hormonais combinados; FSH: Hormona folículo-estimulante; GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*; IMC: Índice de Massa Corporal; LH: Hormona Luteinizante; SHBG: *Sex Hormone Binding Globulin*; SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico; TGs: Triglicerídeos.

Impacto do Controlo Metabólico e sua Correlação com a Fertilidade

A infertilidade na SOP resulta de vários mecanismos fisiopatológicos que afetam a função ovárica e a recetividade endometrial, dificultando a concepção. Esta condição multifatorial envolve alterações hormonais, metabólicas e inflamatórias, que interagem entre si, criando um ambiente desfavorável para a ovulação e a fertilidade ^{3,111,112}.

O principal mecanismo implicado é a desregulação da foliculogénese, caracterizada por um crescimento excessivo de folículos na fase inicial, mas sem a seleção adequada do folículo dominante ³. Este fenómeno, conhecido como bloqueio folicular, resulta do desequilíbrio entre a LH e a FSH, que impede a maturação completa dos folículos ¹¹³. O hiperandrogenismo, frequentemente observado na SOP, agrava este processo, ao estimular o crescimento precoce dos folículos e inibir a atresia folicular, levando à acumulação de pequenos folículos antrais nos ovários ³.

A resistência à insulina e a consequente hiperinsulinemia desempenham um papel central na infertilidade associada à SOP. A insulina atua sinergicamente com a LH para estimular a produção excessiva de androgénios pelas células da teca interna em mulheres com SOP, exacerbando o hiperandrogenismo e a anovulação ¹¹⁴. Além disso, a insulina compromete a qualidade oocitária e a recetividade endometrial, reduzindo as taxas de implantação e aumentando o risco de abortamento espontâneo ¹¹¹.

Outro mecanismo relevante é a disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com uma secreção pulsátil aumentada de GnRH, que promove uma maior libertação de LH em relação ao FSH ^{3,115}. Este desequilíbrio favorece a produção de androgénios e prejudica a seleção do folículo dominante, contribuindo para a anovulação crónica ^{3,115}.

A inflamação crónica de baixo grau, característica da SOP, também interfere na fertilidade ¹¹⁶. Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α , alteram o microambiente ovárico e podem prejudicar a maturação oocitária e a implantação embrionária ¹¹⁶. O stress oxidativo, associado a este processo inflamatório, afeta negativamente a qualidade dos ovócitos e a função endometrial, comprometendo ainda mais a fertilidade ¹¹¹.

Finalmente, a obesidade, frequentemente associada à SOP, agrava a resistência à insulina e os distúrbios hormonais, contribuindo para a disfunção ovulatória e a infertilidade ¹¹⁷.

Desta forma, o controlo metabólico desempenha um papel crucial na melhoria da fertilidade em mulheres com SOP, uma vez que a desregulação metabólica inerente à doença afeta diretamente a função ovulatória e os resultados reprodutivos.

A perda de peso, em mulheres com obesidade e excesso de peso, mesmo que modesta, tem sido associada a melhorias na função ovulatória, na regularização dos ciclos menstruais e no aumento da probabilidade de concepção ¹¹⁸. Uma redução de pelo menos 5% do peso corporal melhora a sensibilidade à insulina, diminui o volume ovárico e o número de folículos, além de reduzir o hirsutismo e melhorar os parâmetros metabólicos, como a tolerância à glicose e os níveis lipídicos ^{112,119}.

Além disso, o equilíbrio metabólico não só melhora a fertilidade espontânea, como também aumenta a eficácia das tecnologias de procriação medicamente assistida (PMA), reforçando a importância da avaliação e otimização metabólica na gestão da fertilidade em mulheres com SOP ^{119,120}. Assim, intervenções no estilo de vida, como a perda de peso, exercício físico e terapias farmacológicas, assumem um papel fundamental na abordagem global da doença, destacando a interligação entre saúde metabólica e função reprodutiva ¹¹⁹.

Tecnologias de PMA na SOP

Apesar de as medidas não farmacológicas continuarem a ser a primeira linha de tratamento da infertilidade de mulheres com SOP, por vezes não são suficientes ¹²¹.

Neste sentido, podem ser aplicados protocolos de PMA. As técnicas de primeira linha consistem em protocolos de indução de ovulação – para coito programado ou inseminação intra-uterina (IIU). Quando estas abordagens não têm sucesso, pode ser necessário recorrer a técnicas de segunda linha, como a fertilização *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) ¹²². A seleção das modalidades específicas é frequentemente determinada pelas características individuais das doentes, incluindo a idade, o tempo de duração da infertilidade e a presença de outros fatores que possam contribuir para a dificuldade em conceber

¹²².

Antes de iniciar qualquer abordagem terapêutica, o aconselhamento pré-concepcional deve ser realizado e incluir a administração de ácido fólico para reduzir o risco de defeitos do tubo neural no feto ¹²². Devem também ser abordados fatores de risco modificáveis que podem afetar a fertilidade como o índice de massa corporal, o tabagismo, o consumo de álcool, outras comorbilidades existentes, infeções sexualmente transmissíveis não tratadas e o estado nutricional ¹⁸.

A indução da ovulação pode ser feita com fármacos como os moduladores seletivos de recetores de estrogénio, nomeadamente o tamoxifeno, o raloxifeno e o citrato de clomifeno (CC), sendo este último o mais utilizado ¹²³. O seu mecanismo de ação consiste na modulação da sinalização estrogénica no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Atua como um antagonista estrogénico no hipotálamo, ligando-se aos recetores de estrogénio e impedindo a sua ativação ^{124,125}. Como consequência, o hipotálamo interpreta erroneamente os níveis de estrogénio circulante como baixos, desencadeando um mecanismo compensatório que leva ao aumento da secreção de GnRH. Esse aumento estimula a hipófise a libertar FSH e LH, hormonas fundamentais para o crescimento e maturação folicular ^{124,125}.

A sua administração deve ser acompanhada por uma monitorização ecográfica e hormonal, de forma a reduzir o risco de gravidez múltipla, que ocorre em cerca de 11% dos casos ¹²⁶.

Contudo, o CC pode ter um impacto negativo na recetividade endometrial devido ao seu efeito antagonista nos recetores de estrogénio neste tecido ¹²⁶⁻¹²⁸. Este efeito

deve-se, em grande parte, à sua semi-vida prolongada (cerca de 5 dias), o que faz com que o fármaco permaneça ativo no organismo durante o período crítico da implantação embrionária ¹²⁷. Como resultado, causa uma diminuição da espessura endometrial e, conseqüentemente, uma menor recetividade para a nidação do embrião ¹²⁷.

Para além do impacto no endométrio, a elevada concentração de CC na circulação durante o período periovulatório pode também ter repercussões noutras estruturas reprodutivas, como os ovócitos, as células da granulosa e o muco cervical ¹²⁹. Em cerca de 15% das mulheres com SOP, o CC altera a qualidade do muco cervical, dificultando a progressão dos espermatozoides e, conseqüentemente, a fertilização ¹²⁹. Estes efeitos do CC contribuem para uma discrepância entre as taxas de ovulação e de gravidez ¹²⁸.

Adicionalmente, em cerca de um quarto das mulheres é encontrada resistência ao CC, pelo que não são capazes de ovular e conceber com este tratamento ¹³⁰. Um estudo concluiu que níveis elevados de AMH estão associados a uma menor probabilidade de ovulação em mulheres com SOP submetidas a indução da ovulação com CC ¹³¹. Para cada aumento de 1 ng/mL na AMH basal, as hipóteses de ovulação diminuíram 10%, podendo esta hormona vir a ser usada como preditor de sucesso na indução de ovulação ¹³¹.

Também foi estudada a associação de CC com metformina para a indução de ovulação ¹³². O estudo concluiu que esta combinação melhora significativamente a taxa de gravidez clínica em comparação com o CC isolado. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos na taxa de ovulação, taxa de nascimento vivo, incidência de gravidez múltipla e taxa de abortamento ¹³².

Os inibidores da aromatase, como o letrozol, podem ser usados na indução da ovulação ¹⁸. Este agente atua bloqueando a conversão de androgénios em estrogénios mediada pela enzima aromatase. Embora o mecanismo exato pelo qual promove a ovulação não esteja completamente esclarecido, sabe-se que a sua ação leva a um aumento na secreção de FSH, favorecendo o crescimento e a maturação dos folículos ováricos ¹³³. Mulheres com SOP necessitam, em média, de 90 dias com esta terapêutica para conseguir a gravidez, ou seja, de 3 ciclos ¹³⁴.

Inicialmente, acreditava-se que o letrozol poderia estar associado a malformações fetais e o seu uso foi desencorajado, o que já veio a ser desmentido em estudos mais recentes ¹³⁵.

Apesar de o CC ter sido historicamente a primeira linha para indução de ovulação, estudos mais recentes demonstraram que o letrozol é mais eficaz na obtenção de gravidez do que tanto o CC como a metformina ¹⁸. De facto, o letrozol tem mostrado melhores taxas de indução de ovulação, quando comparado com o CC ^{134,136-138}. Adicionalmente, mostrou melhores taxas de gravidez em relação ao CC ^{134,138} e um menor número de gravidezes múltiplas ¹³⁶. Portanto, embora o uso do letrozol seja ainda *off-label* em vários países (nomeadamente nos Estados Unidos

da América), considera-se o tratamento farmacológico de primeira linha na indução da ovulação em mulheres com SOP sem outros fatores de infertilidade ¹⁸.

A IIU é, também, uma técnica de primeira linha na abordagem da infertilidade em mulheres com SOP. Consiste na introdução de esperma no útero durante o período fértil, com o objetivo de aumentar a probabilidade de fecundação, superando barreiras como a qualidade do muco cervical ou a baixa motilidade espermática ¹³⁹. Assim, pretende-se aumentar a densidade de gâmetas no local da fertilização, ultrapassando algumas barreiras à concepção ¹³⁹.

Provou-se que diferentes fármacos orais usados na IIU não mostraram diferenças nas taxas de gravidez clínica ¹⁴⁰. Além disso, demonstrou-se que várias tentativas falhadas de indução de ovulação com coito programado não predizem piores resultados na IIU ¹⁴¹. Assim, deve ser tentada a IIU antes de avançar para técnicas de PMA de segunda linha, com maior complexidade, custos e riscos ¹⁴¹.

Quando estas abordagens falham ou quando existem fatores adicionais que comprometem a fertilização espontânea, deve considerar-se o recurso a técnicas de segunda linha, como a FIV e a ICSI ¹⁸.

A FIV consiste na estimulação controlada dos ovários, recolha dos ovócitos, fertilização em laboratório com espermatozoides e transferência dos embriões para a cavidade uterina ¹⁴².

Já a ICSI é especialmente indicada quando existem fatores masculinos graves ou falhas anteriores de fertilização, consistindo na microinjeção direta de um espermatozoide num ovócito ^{143,144}.

A FIV envolve uma sequência cuidadosamente controlada de estímulos hormonais para maximizar a produção de ovócitos viáveis. Inicialmente, recorre-se à administração de análogos ou antagonistas de GnRH para induzir a estimulação ovárica e evitar o pico precoce de LH ¹⁴². Os antagonistas atuam ao dessensibilizar a hipófise e interromper a produção de gonadotrofinas endógenas ^{145,146}. Por outro lado, os agonistas de GnRH causam um aumento inicial de FSH e LH, seguido de uma regulação negativa dos recetores de GnRH, permitindo a manutenção da esteroidogénese ¹⁴⁶. Em mulheres com SOP, é preferível o uso de antagonistas de GnRH, tendo em conta o melhor perfil de efeitos adversos e taxas de gravidez clínica semelhantes ¹⁴⁷.

Nestas doentes, a estimulação ovárica para FIV/ICSI deve ser cuidadosamente monitorizada devido ao risco aumentado de síndrome de hiperestimulação ovárica (OHSS) ¹⁸. Esta é uma complicação potencialmente grave da estimulação ovárica, com aumento da permeabilidade vascular e extravasamento de fluidos para o espaço extravascular. Este processo leva ao aumento do volume ovárico, ascite, derrame pleural, hipovolémia e, em casos graves, pode evoluir para complicações tromboembólicas, insuficiência renal e, potencialmente, a morte ¹⁴⁸. Na SOP existem fatores que aumentam o risco de OHSS, tais como: número elevado de folículos antrais, níveis séricos aumentados de AMH e estradiol ^{149,150}. Para além

disso, podem estar presentes outros fatores como idade jovem, baixo IMC, alergias, história prévia de OHSS e doses elevadas de gonadotrofinas utilizadas ¹⁴⁹.

Posteriormente à estimulação ovárica, é administrado um *trigger* que induza a maturação final dos ovócitos e a ovulação controlada antes da punção ¹⁴². Para este efeito, habitualmente utiliza-se gonadotrofina coriônica humana. No entanto, neste grupo populacional, verificou-se ser benéfico a utilização de agonistas de GnRH para este efeito, dado o risco de OHSS ¹⁵¹.

Uma vez realizada a estimulação e recolhidos os ovócitos, a escolha entre a transferência de embriões a fresco ou criopreservados torna-se relevante, particularmente em mulheres com SOP, devido ao risco aumentado de OHSS. Nestas doentes, a transferência de embriões criopreservados mostrou-se a conduta mais segura e eficaz, após implementação da estratégia *freeze all* ^{152,153}. De facto, provou-se que esta estratégia apresenta maior taxa de nados-vivos, menor risco de OHSS e menor taxa de abortamento espontâneo ^{152,153}. Pensa-se que a transferência de embriões criopreservados possa permitir uma melhor recuperação do endométrio e evitar os efeitos adversos das concentrações elevadas de estrogénios resultantes da estimulação ovárica a fresco, de particular relevância na SOP. Contudo, no grupo que realizou FIV com transferência de embriões criopreservados observou-se uma maior percentagem de pré-eclâmpsia, facto associado aos protocolos de preparação endometrial com recurso a terapêutica de substituição, em contraste com os protocolos naturais ou naturais modificados que mostraram melhor prognóstico obstétrico ¹⁵².

Como esta população tem riscos acrescidos com a realização de FIV, nomeadamente de OHSS, de abortamentos espontâneos ¹⁵⁴ e complicações obstétricas ^{155,156}, têm sido estudados preditores de sucesso, como os abordados na tabela 5.

Tabela VI. Possíveis preditores de sucesso na FIV em mulheres com SOP.

AUTOR, ANO	PRINCIPAIS ACHADOS
DELAMUTA ET AL., 2024 ¹⁵⁷	Apesar de mulheres com SOP apresentarem níveis mais elevados de AMH, o que está associado a uma maior quantidade de ovócitos recolhidos para FIV, terão pior qualidade oocitária.

VALE-FERNANDES ET AL., 2023 ¹⁵⁸	O estudo observacional retrospectivo mostrou que mulheres com SOP com níveis inferiores de AMH (<3,7 ng/mL) submetidas a FIV apresentaram níveis superiores de β -hCG, maior taxa de gravidez clínica e de nados vivos.
ZHAO ET AL., 2025 ¹⁵⁹	A percentagem de nados vivos com transferência de embriões a fresco em mulheres com SOP foi significativamente inferior no grupo com AMH mais elevado.
YANG ET AL., 2023 ¹⁶⁰	Níveis séricos elevados de ácido úrico mostraram-se associados a menor probabilidade de gravidez e de se conseguir um nascimento vivo, assim como a maior risco de baixo peso ao nascer.
XU ET AL., 2024 ¹⁶¹	Foi estudado um modelo que utiliza 4 indicadores (idade, AMH, FSH basal e nível de insulina) para prever a probabilidade de resposta subótima em mulheres com SOP, submetidas ao protocolo com antagonistas de GnRH durante ciclos de FIV ou ICSI. Este modelo poderá ser usado na ponderação de decisões clínicas.

AMH: Hormona anti-Mülleriana; **β -hCG:** beta gonadotrofina coriônica humana; **FIV:** Fertilização *in vitro*; **FSH:** Hormona folículo-estimulante; **GnRH:** Hormona libertadora de gonadotrofinas; **ICSI:** injeção intracitoplasmática de espermatozoide; **SOP:** Síndrome do Ovário Poliquístico.

Uma alternativa à FIV convencional é a maturação *in vitro* (IVM) dos ovócitos. Esta consiste na colheita deliberada de ovócitos imaturos, em mulheres que não receberam ou receberam mínima estimulação ovárica. Esta técnica evita, assim, o risco de OHSS. É, por isso, indicada em casos com elevado número de folículos antrais, como é o caso da SOP, já não sendo considerada uma técnica experimental ^{18,162}. Apesar disso, quando comparada com FIV com protocolo de estimulação com antagonista de GnRH, a IVM mostrou uma maior percentagem de abortamentos por gravidez clínica ¹⁶³.

Apesar de não ser considerada uma técnica de PMA, o *drilling* ovárico laparoscópico (LOD) também é uma abordagem cirúrgica possível para a indução de ovulação, particularmente se houver outras indicações para laparoscopia, se existir resistência ao uso dos indutores da ovulação tradicionais (orais ou mesmo gonadotrofinas) ou se existir risco ou contra-indicação para gravidez gemelar¹⁸. Pensa-se que a destruição de parte do estroma ovárico induza uma redução dos níveis séricos de androgénios e inibina. No entanto, é preciso ter em consideração que o LOD requer uma intervenção cirúrgica, eventualmente internamento

hospitalar, anestesia geral e pode levar a aderências pélvicas e diminuição da função/reserva ovárica, com consequências na fertilidade e em gravidezes futuras¹⁶⁴. Por estas razões, não é atualmente recomendado no tratamento de mulheres com SOP.

Importância da Abordagem Individualizada e Multidisciplinar

A SOP é uma patologia heterogênea, manifestando-se de forma variável entre as doentes, com impacto na saúde reprodutiva, metabólica e psicológica. Dada esta diversidade, uma abordagem individualizada e multidisciplinar é essencial para garantir um tratamento eficaz e adaptado às necessidades de cada mulher. O plano terapêutico deve ser ajustado caso a caso, tendo em conta a história clínica, as preferências da doente, a presença de comorbilidades e os seus objetivos reprodutivos.

Além disso, dada a complexidade da SOP, o envolvimento de uma equipa multidisciplinar melhora o controlo da doença e a qualidade de vida das doentes. A colaboração entre endocrinologistas, ginecologistas, especialistas em medicina da reprodução, nutricionistas e profissionais de saúde mental permite uma abordagem integrada, que otimiza o tratamento e promove uma maior adesão às terapias¹⁶.

De facto, torna-se importante nesta patologia alcançar tratamentos que abordem a sua fisiopatologia e as suas causas, ao invés de abordar apenas a sintomatologia, como é o caso da terapêutica muito utilizada com CHCs, de forma a conseguir uma abordagem mais holística da doença¹⁶⁵.

Neste contexto de complexidade, tem-se explorado abordagens de medicina de precisão para otimizar o tratamento da SOP, considerando as variações genéticas, ambientais e de estilo de vida que afetam cada mulher. Esta tem como objetivo integrar os fatores de risco genéticos, ambientais e de estilo de vida de forma a agrupar doentes e permitir definir um plano de tratamento mais individualizado¹⁶⁶. Assim, têm sido estudados *loci* genéticos envolvidos em cada fenótipo. Isto permitirá estratificar as doentes em subgrupos com maior predisposição genética para cada problemática da SOP, seja por exemplo o hiperandrogenismo ou comorbilidades metabólicas, e direcionar as terapêuticas nesse sentido¹⁶⁶.

Nesta era de avanços tecnológicos, também têm sido estudadas aplicações da inteligência artificial e de *machine learning* não só no diagnóstico e fenotipagem^{167,168}, mas também para abordagem ao tratamento¹⁶⁹. Foi reportado um caso em que foi utilizada *digital twin technology* para prever respostas ao tratamento e elaborar abordagens numa mulher com SOP¹⁷⁰. Esta tecnologia cria uma réplica virtual detalhada do organismo, alimentada por dados em tempo real, e tem mostrado resultados promissores no acompanhamento de parâmetros metabólicos e morfológicos. Neste caso, foi usada para prever as respostas glicémicas pós-prandiais e fornecer recomendações nutricionais personalizadas ao longo de 360 dias. Foi alcançado não só melhorias metabólicas (redução do IMC, diminuição da glicemia em jejum e pós-prandial), como também na morfologia ovárica (diminuição do volume e do número de folículos)¹⁷⁰.

Desafios e Limitações no Tratamento da SOP

O tratamento da SOP é complexo e desafiador, refletindo a heterogeneidade da condição e a ausência de um consenso universal sobre os critérios diagnósticos e as estratégias terapêuticas. Embora existam diversas opções de tratamento, que vão desde modificações no estilo de vida a terapêuticas farmacológicas e técnicas de PMA, a resposta das doentes é frequentemente variável, tornando a personalização do tratamento essencial, mas desafiadora ¹⁶.

O diagnóstico da SOP continua a ser tardio e inconsistente ¹⁷¹, refletindo a ausência de critérios universais bem estabelecidos e a sobreposição de sintomas com outras condições endócrinas. A inclusão da AMH como um possível critério diagnóstico representa um avanço, mas a sua aplicação ainda não é consensual ¹⁶. A falta de padronização nos critérios utilizados pode levar a diagnósticos incorretos ou a um subdiagnóstico da condição, atrasando intervenções precoces que poderiam melhorar os desfechos metabólicos e reprodutivos a longo prazo ¹⁷².

Para além disso, a qualidade da evidência para a maioria dos tratamentos descritos é ainda de baixa a moderada qualidade. São necessários mais estudos e investimento de forma a esclarecer melhor as abordagens nesta patologia que, embora tão comum, tem sido um pouco negligenciada ¹⁶.

A adesão ao tratamento é um desafio significativo, uma vez que a gestão da SOP exige mudanças sustentadas no estilo de vida, como uma alimentação equilibrada e prática regular de exercício físico, o que pode ser difícil de manter a longo prazo ¹⁷³. Além disso, o estigma associado a sintomas como hirsutismo, irregularidade menstrual e infertilidade pode levar à desmotivação das mulheres e afetar negativamente a sua saúde mental ¹⁷⁴. Estudos demonstram que mulheres com SOP apresentam uma elevada prevalência de distúrbios psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, que muitas vezes não são devidamente reconhecidos ou tratados ¹⁷⁴. A presença de estigma relacionado com o peso corporal também pode dificultar a aceitação de recomendações médicas e a adesão às terapias sugeridas ¹⁷⁵.

Outro fator que pode contribuir para a diminuição da adesão às terapêuticas é o esclarecimento sobre a própria patologia. De facto, um estudo reportou que apenas 15,6% das mulheres se encontravam satisfeitas com a informação que receberam na altura do diagnóstico e com a abordagem proposta ¹⁷¹. Para contrariar esta lacuna, foram desenvolvidas iniciativas, como por exemplo, a aplicação *AskPCOS*, uma ferramenta digital baseada em evidência que visa fornecer informação acessível e confiável sobre a SOP, ajudando as doentes a compreender melhor a sua condição e a otimizar a gestão do tratamento ¹⁷⁶. Contudo, os profissionais de saúde devem ser mais claros, proativos e acessíveis na comunicação do diagnóstico e das opções terapêuticas, os seus potenciais impactos e as estratégias de abordagem mais adequadas a cada caso.

Conclusões

A SOP constitui uma entidade clínica multifacetada, cuja complexidade transcende a simples definição de critérios diagnósticos e a aplicação de protocolos terapêuticos uniformes. Trata-se de uma condição crónica, com impacto significativo não apenas na fertilidade, mas também na saúde metabólica, cardiovascular e mental das mulheres afetadas, ao longo de todo o seu ciclo de vida.

Ao longo deste trabalho, tornou-se evidente que a abordagem atual à SOP enfrenta limitações consideráveis. A ausência de critérios diagnósticos universalmente consensuais, a heterogeneidade das manifestações clínicas e a qualidade ainda insuficiente da evidência científica disponível comprometem a eficácia e a equidade dos cuidados prestados. Para além disso, a adesão das doentes às estratégias terapêuticas propostas continua a representar um desafio crucial, fortemente condicionado por fatores sociais, psicológicos e culturais que não podem ser ignorados.

Apesar dos avanços registados, a prática clínica permanece excessivamente focada no controlo dos sintomas imediatos, negligenciando frequentemente a etiologia subjacente da doença e o impacto que esta exerce na qualidade de vida global das mulheres. A gestão da SOP exige, assim, uma abordagem verdadeiramente integrada, personalizada e orientada para o longo prazo, que reconheça a mulher como um todo e não apenas como portadora de sintomas isolados.

As novas fronteiras da medicina de precisão, da genética, e da inteligência artificial oferecem oportunidades promissoras para transformar o paradigma de tratamento da SOP. A capacidade de estratificar as doentes em subgrupos com base em características moleculares e fenotípicas específicas poderá, no futuro, permitir intervenções mais direcionadas, eficazes e precoces. Contudo, estes avanços tecnológicos, para serem relevantes, devem ser acompanhados por mudanças estruturais na formação dos profissionais de saúde, na organização dos serviços e na promoção ativa da literacia em saúde junto das mulheres.

Importa também reconhecer que a gestão eficaz da SOP não se limita à esfera biomédica. As implicações psicossociais da doença, o estigma associado a manifestações como o hirsutismo ou a obesidade, e o impacto na autoestima e saúde mental das mulheres exigem um enfoque holístico e humanizado no cuidado. A escuta ativa, a comunicação empática e o apoio psicológico devem ser componentes integrais de qualquer plano terapêutico.

Finalmente, a investigação futura deverá concentrar-se não apenas no desenvolvimento de novas terapêuticas, mas também na compreensão dos determinantes sociais e ambientais que moldam a expressão e evolução da SOP. Apenas através de uma ação coordenada entre a investigação científica, a prática clínica e a formulação de políticas públicas será possível melhorar, de forma sustentada, os desfechos de saúde e a qualidade de vida das mulheres com SOP.

A SOP, enquanto síndrome sistémica e dinâmica, desafia-nos a ultrapassar visões fragmentadas e simplistas da medicina e a adotar uma perspetiva integradora, científica e humana. Este é o compromisso que o futuro da saúde da mulher exige.

Bibliografia

1. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, et al. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2024;310(3):1303-1314. (In eng). DOI: 10.1007/s00404-024-07607-x.
2. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *Journal of Ovarian Research* 2025;18(1). DOI: 10.1186/s13048-025-01621-6.
3. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):755-71. (In eng). DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.06.001.
4. Vrbíková J, Cibula D, Dvořáková Ki, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(6):2942-2945. DOI: 10.1210/jc.2003-031378.
5. Baillargeon J-P, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertility and sterility* 2007;88(4):886-893.
6. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *International journal of molecular sciences* 2022;23(2):583.
7. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology* 2013;78(3):321-329. DOI: 10.1111/cen.12086.
8. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997;82(7):2248-2256. DOI: 10.1210/jcem.82.7.4105.
9. Stener-Victorin E, Holm GR, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are There Any Sensitive and Specific Sex Steroid Markers for Polycystic Ovary Syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(2):810-819. DOI: 10.1210/jc.2009-1908.
10. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 2016;33(1):15-28. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007.
11. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(1):318-323. DOI: 10.1210/jc.2003-030932.
12. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(22):12507. DOI: 10.3390/ijms222212507.

13. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian Hormone Attenuates the Effects of FSH on Follicle Development in the Mouse Ovary. *Endocrinology* 2001;142(11):4891-4899. DOI: 10.1210/endo.142.11.8486.
14. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2012;27(5):1327-1331. DOI: 10.1093/humrep/des042.
15. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022;10(9):668-680. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2).
16. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility* 2023;120(4):767-793. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
17. Shen C-C, Yang AC, Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J. A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study of the Risk of Uterine, Ovarian and Breast Cancer in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Oncologist* 2015;20(1):45-49. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0311.
18. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. 2023.
19. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics* 2023;13(6):1113. DOI: 10.3390/diagnostics13061113.
20. Azziz R, Hincapie LA, Knochelhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility* 1999;72(5):915-925.
21. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics* 2022;12(9):2045. DOI: 10.3390/diagnostics12092045.
22. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004;81(1):19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
23. Waggoner W, R. BL, and Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecological Endocrinology* 1999;13(6):394-400. DOI: 10.3109/09513599909167586.
24. Mulder CL, Lassi ZS, Grieger JA, et al. Cardio-metabolic risk factors among young infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2020;127(8):930-939. (In eng). DOI: 10.1111/1471-0528.16171.
25. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Human Reproduction* 2006;21(6):1426-1431. DOI: 10.1093/humrep/del003.

26. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon J-P. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Clinics of North America* 2008;92(5):1163-1192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.008>.
27. Cochran L, Nadolny R, Garcia K, et al. Available Treatments and Adjunctive Therapies for Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Patients of Reproductive Age: A Scoping Review. *Cureus* 2024. DOI: 10.7759/cureus.70501.
28. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2018;110(3):364-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
29. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* 2018;132(2):321-336. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000002698.
30. Hemrika DJ, Slaats EH, Kennedy JC, de Vries Robles-Korsen TJ, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone patterns in long term oral contraceptive users. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993;77(2):420-426. DOI: 10.1210/jcem.77.2.8345046.
31. Tang Z, Guan J, Mao J-h, 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;190:106577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106577>.
32. Rojanasakul A, Sirimongkolkasem R, Piromsawasdi S, Sumavong V, Chailurkit L-o, Chaturachinda K. Effects of combined ethinylestradiol, and desogestrel on hormone profiles and sex hormone binding globulin in women with polycystic ovarian disease. *Contraception* 1987;36(6):633-640. DOI: 10.1016/0010-7824(87)90036-9.
33. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* 1997;12(9):1851-1863.
34. Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, et al. Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocrine Connections* 2020;9(10):978-998. DOI: 10.1530/ec-20-0423.
35. Adeniji AA, Essah PA, Nestler JE, Cheang KI. Metabolic effects of a commonly used combined hormonal oral contraceptive in women with and without polycystic ovary syndrome. *Journal of women's health* 2016;25(6):638-645.
36. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etmnan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2013;185(2):E115-E120. DOI: 10.1503/cmaj.120677.
37. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, et al. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. *Pediatrics* 2011;127(2):347-357. DOI: 10.1542/peds.2010-2221.

38. Amiri M, Nahidi F, Bidhendi-Yarandi R, Khalili D, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2020;35(1):175-186. DOI: 10.1093/humrep/dez255.
39. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *International Journal of Andrology* 2008;31(2):241-248. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00866.x.
40. Alesi S, Forslund M, Melin J, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine* 2023;63:102162. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102162.
41. Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiologic process and fertility outcomes. *Womens Health (Lond)* 2025;21:17455057241311759. (In eng). DOI: 10.1177/17455057241311759.
42. Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwińska A. Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals* 2022;15(7):810. DOI: 10.3390/ph15070810.
43. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clinical Endocrinology* 2019;91(4):479-489. DOI: 10.1111/cen.14013.
44. Di Pietro M, Velazquez C, Matzkin ME, et al. Metformin has a direct effect on ovarian cells that is dependent on organic cation transporters. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2020;499:110591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110591>.
45. Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2024;109(2):e817-e836. DOI: 10.1210/clinem/dgad465.
46. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):Cd005552. (In eng). DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub3.
47. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine reviews* 1999;20(5):649-688.
48. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. The Effect of Thiazolidinediones in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Advances in Therapy* 2024;41(6):2168-2195. DOI: 10.1007/s12325-024-02848-3.

49. Froment P, Touraine P. Thiazolidinediones and Fertility in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *PPAR Research* 2006;2006:1-8. DOI: 10.1155/ppar/2006/73986.
50. Juurink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *Bmj* 2009;339.
51. Melin JM, Forslund M, Alesi SJ, et al. Effects of different insulin sensitisers in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100(2):149-163. (In eng). DOI: 10.1111/cen.14983.
52. Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;18(3) (https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2014/18030/continuous_glucose_monitoring_system_and_new_era.5.aspx).
53. Tao MF, Zhu JP, Zhou J, et al. [Insulin release and daily glucose change in polycystic ovary syndrome women with normal glucose tolerance]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(10):659-63. (In chi).
54. Zhu JP, Teng YC, Zhou J, Lu W, Tao MF, Jia WP. Increased mean glucose levels in patients with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia as determined by continuous glucose monitoring. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2013;92(2):165-171. DOI: 10.1111/aogs.12031.
55. University of California SF. Glucose Evaluation Through Continuous Glucose Monitors in Polycystic Ovary Syndrome. *ClinicalTrials.gov* 2023 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06050265?cond=PCOS&term=CGM&rank=1>).
56. Zhang P-Y, Yu Y. Precise Personalized Medicine in Gynecology Cancer and Infertility. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020;7. DOI: 10.3389/fcell.2019.00382.
57. Johnson C, Garipoğlu G, Jeanes Y, Frontino G, Costabile A. The Role of Diet, Glycaemic Index and Glucose Control in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Management and Mechanisms of Progression. *Current Nutrition Reports* 2025;14(1):8. DOI: 10.1007/s13668-024-00601-4.
58. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Medical Journal of Australia* 2011;195(S6):S65-S112. DOI: 10.5694/mja11.10915.
59. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013;113(4):520-545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.11.018>.
60. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in

Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(2):812-819. DOI: 10.1210/jc.2002-020815.

61. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Management* 2007;3(2):69-73. DOI: 10.1089/obe.2007.0019.
62. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2018;17(2):277-285. DOI: 10.1007/s40200-018-0371-5.
63. 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;23(1). DOI: 10.1186/s12889-023-15730-8.
64. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: from established knowledge to novel approaches. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(19):10575.
65. Kachhawa G, Senthil Kumar KV, Kulshrestha V, Khadgawat R, Mahey R, Bhatla N. Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2022;158(2):278-284. DOI: 10.1002/ijgo.13971.
66. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2024;109(6):1630-1655. DOI: 10.1210/clinem/dgad762.
67. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;161(4):575-582. DOI: 10.1530/eje-09-0432.
68. Berry S, Seidler K, Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproductive Immunology* 2022;151:103633. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103633>.
69. Zerrouki D, Rami I, Assarrar I, Bouichrat N, Rouf S, Latrech H. Is there any association between vitamin D status and PCOS disease? *Gynecological Endocrinology* 2024;40(1). DOI: 10.1080/09513590.2024.2381501.
70. Huang Y, Li X, Wang M, et al. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12(1):17. DOI: 10.1186/1475-2840-12-17.
71. Kohlhoff G, Kirwan R, Mushtaq S. The effect of vitamin D supplementation on markers of insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome:

- a systematic review. *European Journal of Nutrition* 2024;63(8):2859-2869. DOI: 10.1007/s00394-024-03489-6.
72. Yin T, Lin W, Ming K, et al. Effect of vitamin D supplementation on lipid profile, and hormonal functions in polycystic ovary syndrome: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2024;175:106913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106913>.
 73. Tóth BE, Takács I, Valkusz Z, et al. Effects of Vitamin D3 Treatment on Polycystic Ovary Symptoms: A Prospective Double-Blind Two-Phase Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 2025;17(7):1246. DOI: 10.3390/nu17071246.
 74. Lu L, Li X, Lv L, Xu Y, Wu B, Huang C. Associations between omega-3 fatty acids and insulin resistance and body composition in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Nutrition* 2022;9:1016943.
 75. Huang Y, Zhang X. Meta-analysis of the efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acids when treating patients with polycystic ovary syndrome. *Medicine* 2023;102(39) (https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/09290/meta_analysis_of_the_efficacy_of___3.42.aspx).
 76. Melo V, Silva T, Silva T, et al. Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) – a review of clinical trials and cohort. *Endocrine Regulations* 2022;56(1):66-79. DOI: 10.2478/enr-2022-0008.
 77. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018;16(1). DOI: 10.1186/s12958-018-0346-x.
 78. Yang H, Xiao Z-y, Yin Z-h, et al. Efficacy and safety of acupuncture for polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Journal of Integrative Medicine* 2023;21(2):136-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2022.12.002>.
 79. Lim CED, Ng RWC, Cheng NCL, Zhang GS, Chen H. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;2019(7). DOI: 10.1002/14651858.cd007689.pub4.
 80. Jin Q, Xu G, Ying Y, et al. Effects of non-pharmacological interventions on biochemical hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Ovarian Research* 2025;18(1). DOI: 10.1186/s13048-025-01595-5.
 81. Luo Y-N, Zheng Q-H, Liu Z-B, Zhang F-R, Chen Y, Li Y. Methodological and reporting quality evaluation of systematic reviews on acupuncture in women with polycystic ovarian syndrome: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2018;33:197-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.10.002>.
 82. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacological research* 2014;88:3-11.

83. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021(1).
84. Yang S, Gu Y-Y, Jing F, Yu C-X, Guan Q-B. The Effect of Statins on Levels of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical Science Monitor* 2019;25:590-597. DOI: 10.12659/msm.914128.
85. Almalki HH, Alshibani TM, Alhifany AA, Almohammed OA. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Women's Health* 2020;20(1). DOI: 10.1186/s12905-020-00919-5.
86. Chen LL, Zheng JH. Effects of atorvastatin on the insulin resistance in women of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(24):e26289. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000026289.
87. Hoogwerf BJ. Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2023;90(1):53-62.
88. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *International journal of molecular sciences* 2021;22(21):11687.
89. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Ž, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2021;327:59-67.
90. Hu L, Ma L, Xia X, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107(8):e3217-e3229. DOI: 10.1210/clinem/dgac294.
91. Moran LJ, Noakes M, Clifton P, et al. Predictors of lifestyle intervention attrition or weight loss success in women with polycystic ovary syndrome who are overweight or obese. *Nutrients* 2019;11(3):492.
92. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *Journal of the American Dietetic association* 2007;107(10):1755-1767.
93. Tian Z, Zhang Y-C, Wang Y, Chang X-H, Zhu H-L, Zhao Y. Effects of bariatric surgery on patients with obesity and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2021;17(8):1399-1408.
94. Benham JL, Corbett KS, Yamamoto JM, et al. Impact of bariatric surgery on anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2024;25(6). DOI: 10.1111/obr.13737.

95. Li S, Ke J, Cheng J, Zhao D, Yu K. Effect of Sleeve Gastric Surgery on Body Weight and Hypothalamic-Pituitary Axis Hormone Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Surgery* 2024;34(7):2375-2382. DOI: 10.1007/s11695-024-07273-7.
96. Samarasinghe SNS, Leca B, Alabdulkader S, et al. Bariatric surgery for spontaneous ovulation in women living with polycystic ovary syndrome: the BAMBINI multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2024;403(10443):2489-2503. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00538-5.
97. Samarasinghe SNS, Woods C, Miras AD. Bariatric Surgery in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism* 2024;151:155745. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155745.
98. Hochberg A, Bazarah MS, Baghlaf HA, Badeghiesh AM, Dahan MH. The effect of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome patients' obstetric and neonatal outcomes: a population-based study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2024;41(6):1687-1697. DOI: 10.1007/s10815-024-03123-8.
99. Velissariou M, Athanasiadou CR, Diamanti A, Lykeridou A, Sarantaki A. The impact of intermittent fasting on fertility: A focus on polycystic ovary syndrome and reproductive outcomes in Women-A systematic review. *Metabol Open* 2025;25:100341. (In eng). DOI: 10.1016/j.metop.2024.100341.
100. Xie L, Zhang D, Ma H, et al. The Effect of Berberine on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019:7918631. (In eng). DOI: 10.1155/2019/7918631.
101. Ha S, Song X. Berberine as adjuvant therapy for treating reduced fertility potential in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *EXPLORE* 2024;20(6):103040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2024.103040>.
102. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 2005;28(8):2042-2044.
103. Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012;23(10):509-515. DOI: 10.1016/j.tem.2012.04.003.
104. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HCF. Increased Body Iron Stores of Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome Are a Consequence of Insulin Resistance and Hyperinsulinism and Are Not a Result of Reduced Menstrual Losses. *Diabetes Care* 2007;30(9):2309-2313. DOI: 10.2337/dc07-0642.
105. Houschyar KS, Lüdtke R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a

randomized clinical trial. BMC Medicine 2012;10(1):54. DOI: 10.1186/1741-7015-10-54.

106. Behboudi-Gandevani S, Abtahi H, Saadat N, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. Effect of phlebotomy versus oral contraceptives containing cyproterone acetate on the clinical and biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Journal of Ovarian Research 2019;12(1). DOI: 10.1186/s13048-019-0554-9.
107. Davis SE, Hendryx J, Bouwer S, et al. Correlation Between Physiologic and Osteopathic Measures of Sympathetic Activity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Osteopathic Medicine 2019;119(1):7-17. DOI: 10.7556/jaoa.2019.004.
108. Davis SE, Hendryx J, Menezes C, et al. Weekly Osteopathic Manipulative Treatment to Improve Measures of Sympathetic Tone in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Pilot Study. Journal of Osteopathic Medicine 2020;120(5):310-321. DOI: doi:10.7556/jaoa.2020.051.
109. 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-e2709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285.
110. Lin S, Deng Y, Huang J, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Scientific Reports 2025;15(1). DOI: 10.1038/s41598-025-99622-4.
111. Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA, Stachowska A, Babińska A. Immunological and metabolic causes of infertility in polycystic ovary syndrome. Biomedicines 2023;11(6):1567.
112. Patel SM, Nestler JE. Fertility in Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2006;35(1):137-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.09.005>.
113. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. Molecular and Cellular Endocrinology 2000;163(1):49-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00239-7](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00239-7).
114. Cadagan D, Khan R, Amer S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. Reproductive Biology 2016;16(1):53-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.006>.
115. Panidis D, Kita M, Katsikis I, Karkanaki A, Karayannis V, Rousso D. Mechanisms of infertility in polycystic ovary syndrome. Aristotle University Medical Journal 2006;33(2):67-77.
116. Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. Frontiers in Immunology 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685724.

117. Holte J, Bergh T, Gennarelli G, Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(4):473-81. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02578.x.
118. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):267-80. (In eng). DOI: 10.1093/humupd/dmh018.
119. Boyd M, Ziegler J. Polycystic ovary syndrome, fertility, diet, and lifestyle modifications: a review of the current evidence. *Topics in Clinical Nutrition* 2019;34(1):14-30.
120. Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clinical Endocrinology* 2019;91(3):440-448. DOI: 10.1111/cen.14050.
121. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology* 2021;37(10):869-874. DOI: 10.1080/09513590.2021.1958310.
122. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics* 2015;70(11):765-769. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)09).
123. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2016;37:152-159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.001>.
124. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacology & therapeutics* 1981;15(3):467-519.
125. Wallach EE, Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action—a hypothesis revisited*. *Fertility and Sterility* 1984;42(3):331-344. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48069-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48069-6).
126. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2003;80(1):49-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00341-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00341-7).
127. Gadalla MA, Huang S, Wang R, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018;51(1):64-76. DOI: 10.1002/uog.18933.
128. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Human Reproduction* 2005;20(8):2043-2051. DOI: 10.1093/humrep/dei042.
129. Thompson LA, Barratt CLR, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity

over the periovulatory period. *Fertility and Sterility* 1993;59(1):125-129. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55627-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55627-1).

130. Javeria M, Qayyum N, Hanif QUA, Hussain S, Majeed S, Azam M. Role of Clomiphene Citrate Treatment in Subfertility Due to Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Pakistan* 2024;14(2):109-112.
131. Komorowski AS, Hughes L, Sarkar P, et al. Antimüllerian hormone level predicts ovulation in women with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene and metformin. *Fertility and Sterility* 2024;121(4):660-668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.031>.
132. Lin W, Feng J, Zhou H, Chen X, Diao W, Ma P. Therapeutic efficacy of clomiphene citrate combined with metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2022;47(3):321-329. DOI: 10.1111/jcpt.13561.
133. Yang A-M, Cui N, Sun Y-F, Hao G-M. Letrozole for Female Infertility. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12. DOI: 10.3389/fendo.2021.676133.
134. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2014;371(2):119-129. DOI: 10.1056/nejmoa1313517.
135. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital Malformations among Babies Born Following Letrozole or Clomiphene for Infertility Treatment. *PLoS ONE* 2014;9(10):e108219. DOI: 10.1371/journal.pone.0108219.
136. Abu-Zaid A, Gari A, Sabban H, et al. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Pregnancy Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Sciences* 2024;31(4):883-905. DOI: 10.1007/s43032-023-01404-8.
137. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones* 2021;20(3):449-461. DOI: 10.1007/s42000-021-00289-z.
138. Ashkar A, Jadoon B, Ali Baig MM, Irfan SA, El-Gayar M, Siddiqui FZ. Is combined letrozole and clomiphene superior to either as monotherapy: a systemic review and meta-analysis based on clinical trials. *Gynecological Endocrinology* 2024;40(1). DOI: 10.1080/09513590.2024.2405114.
139. Cohlen B, Bijkerk A, Van Der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Human Reproduction Update* 2018;24(3):300-319. DOI: 10.1093/humupd/dmx041.
140. Huang S, Du X, Wang R, et al. Ovulation induction and intrauterine insemination in infertile women with polycystic ovary syndrome: A comparison of drugs. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018;231:117-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.002>.

141. Gao Y, Jiang S, Chen L, et al. The pregnancy outcomes of infertile women with polycystic ovary syndrome undergoing intrauterine insemination with different attempts of previous ovulation induction. *Frontiers in Endocrinology* 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.922605.
142. Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2023;21(1). DOI: 10.1186/s12958-023-01120-7.
143. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet* 1992;340(8810):17-18.
144. Wang Y, Li R, Yang R, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation for couples with infertility with non-severe male factor: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2024;403(10430):924-934. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)02416-9.
145. Ron-El R, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000;6(4):318-321. DOI: 10.1093/humupd/6.4.318.
146. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online* 2002;5 Suppl 1:1-7. (In eng). DOI: 10.1016/s1472-6483(11)60210-1.
147. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *PLoS ONE* 2014;9(3):e91796. DOI: 10.1371/journal.pone.0091796.
148. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington III CC, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and sterility* 2010;94(4):1399-1404.
149. Sun B, Ma Y, Li L, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology* 2021;11. DOI: 10.3389/fendo.2020.615957.
150. Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reproduction* 2007;23(1):160-167. DOI: 10.1093/humrep/dem254.
151. Deepika K, Suvarna R, Sumi M, et al. HCG trigger versus GnRH agonist trigger in PCOS patients undergoing IVF cycles: frozen embryo transfer outcomes. *JBRA Assist Reprod* 2021;25(1):48-58. (In eng). DOI: 10.5935/1518-0557.20200028.
152. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2016;375(6):523-533. DOI: 10.1056/nejmoa1513873.

153. Jin X, Liu G, Jiao Z, et al. Pregnancy Outcome Difference between Fresh and Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences* 2021;28(5):1267-1276. DOI: 10.1007/s43032-020-00323-2.
154. Matorras R, Pijoan JI, Laínz L, et al. Polycystic ovarian syndrome and miscarriage in IVF: systematic revision of the literature and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2022;308(2):363-377. DOI: 10.1007/s00404-022-06757-0.
155. Hochberg A, Mills G, Volodarsky-Perel A, et al. The impact of polycystic ovary syndrome on placental histopathology patterns in in-vitro fertilization singleton live births. *Placenta* 2023;139:12-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.05.015>.
156. Sterling L, Liu J, Okun N, Sakhuja A, Sierra S, Greenblatt E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2016;105(3):791-797.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.019.
157. Delamuta LC, Fassolas G, Dias JA, de Oliveira Henrique LF, Izzo FPM, Izzo CR. Antimüllerian hormone levels and IVF outcomes in polycystic ovary syndrome women: a scoping review. *JBRA Assisted Reproduction* 2024;28(2):299.
158. Vale-Fernandes E, Barreiro M, Leal C, Macedo RZ, Tomé A, Monteiro MP. Elevated Anti-Müllerian Hormone as a Prognostic Factor for Poor Outcomes of In Vitro Fertilization in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicines* 2023;11(12):3150. DOI: 10.3390/biomedicines11123150.
159. Zhao F, Wen D, Zeng L, et al. High anti-Müllerian hormone level as a predictor of poor pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2025;23(1). DOI: 10.1186/s12958-025-01347-6.
160. Yang H, Wang G, Liu C, et al. Elevated serum uric acid level is associated with adverse reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2023;228(3):324.e1-324.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.11.1287>.
161. Xu X, Jiang Y, Du J, Sun H, Wang X, Zhang C. Development and validation of a prediction model for suboptimal ovarian response in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients undergoing GnRH-antagonist protocol in IVF/ICSI cycles. *Journal of Ovarian Research* 2024;17(1). DOI: 10.1186/s13048-024-01437-w.
162. Gilchrist RB, Smits J. Oocyte in vitro maturation: physiological basis and application to clinical practice. *Fertil Steril* 2023;119(4):524-539. (In eng). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.010.

163. Siristatidis CS, Papapanou M, Maheshwari A, Vaidakis D. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2025(2).
164. Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cautery: a reappraisal. *Fertility and Sterility* 2000;73(2):266-269. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00534-8.
165. Calcagno M, Serra P, Etrusco A, et al. A bitter pill to swallow: adjustments to oral contraceptive pill use in polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2024;25(9):1137-1143. DOI: 10.1080/14656566.2024.2371977.
166. Welt CK. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: What is New? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50(1):71-82. (In eng). DOI: 10.1016/j.ecl.2020.10.006.
167. Verma P, Maan P, Gautam R, Arora T. Unveiling the Role of Artificial Intelligence (AI) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Diagnosis: A Comprehensive Review. *Reproductive Sciences* 2024;31(10):2901-2915. DOI: 10.1007/s43032-024-01615-7.
168. Silva IS, Ferreira CN, Costa LBX, et al. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory variables related to new phenotypes using machine-learning models. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021;45(3):497-505. DOI: 10.1007/s40618-021-01672-8.
169. Zhu S, Huang Z, Chen X, et al. Construction and evaluation of machine learning-based prediction model for live birth following fresh embryo transfer in IVF/ICSI patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research* 2025;18(1). DOI: 10.1186/s13048-025-01654-x.
170. Shamanna P, Maheshwari A, Keshavamurthy A, et al. Digital Twin Technology in Resolving Polycystic Ovary Syndrome and Improving Metabolic Health: A Comprehensive Case Study. *AACE Clinical Case Reports* 2025;11(1):70-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2024.11.004>.
171. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016;jc.2016-2963. DOI: 10.1210/jc.2016-2963.
172. Che Y, Yu J, Li Y-S, Zhu Y-C, Tao T. Polycystic Ovary Syndrome: Challenges and Possible Solutions. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12(4):1500. DOI: 10.3390/jcm12041500.
173. Willette A, Nicely T, Cazes E. Implications of Non-compliance in the Management of Chronic Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus* 2025. DOI: 10.7759/cureus.79501.
174. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2018;40(3):239-246. DOI: 10.4103/ijpsym.ijpsym_561_17.

175. Malhotra K, Kempegowda P. Appraising Unmet Needs and Misinformation Spread About Polycystic Ovary Syndrome in 85,872 YouTube Comments Over 12 Years: Big Data Infodemiology Study. *Journal of Medical Internet Research* 2023;25:e49220. DOI: 10.2196/49220.
176. Xie J, Burstein F, Garad R, Teede HJ, Boyle JA. Personalized mobile tool AskPCOS delivering evidence-based quality information about polycystic ovary syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*: Thieme Medical Publishers; 2018:066-072.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

