EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

SAÚDE DA MULHER

Edição XXIX

Capítulo 3

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: ATUALIZAÇÃO DIAGNÓSTICA, FENÓTIPOS CLÍNICOS E IMPLICAÇÕES CARDIOMETABÓLICA

NYNA FERREIRA AMARAL[1]
GABRIELLA MENDONÇA ANGELINO[2]
ANDRESSA MARTINS BATISTA[2]
LAURA SANTIAGO DE MATOS[2]
SAMARA ROCHA DA SILVA[1]
DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO[1]
GIOVANNA MOURA EVARISTO[1]
TAYNARA DE OLIVEIRA FURTADO[3]
DANIEL DE OLIVEIRA CORREA[4]
THAÍS CAROLINE ANDRADE DE ASSUNÇÃO[5]
ELEN JI CHANG[6]
REBECA DE SOUZA TREVELIN[6]
HYLK TEIXEIRA SANTOS[7]
MARIA EDUARDA DA TRINDADE[7]

[1]Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.
[2]Discente – Medicina Universidade Santo Amaro.
[3]Discente – Medicina Universidade Federal de São Carlos.
[4]Discente – Medicina Universidad Autónoma San Sebastian.
[5]Discente – Medicina Unirg- Gurupi TO.
[6]Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
[7]Discente – Medicina Faculdade Pitágoras.

Palavras-Chave: *Saúde da Mulher; Ovários Policísticos; Cardiometabólica.*

DOI 10.59290/4002032051

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns entre mulheres em idade fértil, afetando cerca de 10% a 13% das mulheres em todo o mundo (TEEDE *et al*., 2023). É uma condição crônica, multifatorial e heterogênea, que vai muito além do eixo reprodutivo, com repercussões metabólicas, cardiovasculares, dermatológicas e psicológicas, que têm um impacto importante durante toda a vida da mulher.

A etiologia da SOP é complexa e resulta de uma interação entre susceptibilidade genética e epigenética, exposição androgênica precoce e disfunções no tecido adiposo, que levam a distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (ALVES *et al*., 2022). O diagnóstico da SOP, ao longo das últimas duas décadas, tem progredido bastante, passando de critérios consensuais para diretrizes fundamentadas em evidências científicas sólidas.

Fundamentado, em sua origem, no consenso de Rotterdam (2004), o diagnóstico hoje se baseia nas diretrizes internacionais de 2023, que aprimoram os critérios diagnósticos e introduzem novas ferramentas, como o hormônio anti-Mülleriano (AMH), que pode ser usado em adultos no lugar da ultrassonografia. De acordo com essas diretrizes, o diagnóstico em mulheres adultas é considerado confirmado quando estão presentes pelo menos dois dos três critérios a seguir: (i) hiperandrogenismo, seja clínico ou bioquímico; (ii) disfunção ovulatória, caracterizada por ciclos irregulares; e (iii) morfologia policística dos ovários em ultrassonografia ou níveis elevados de AMH (TEEDE *et al*., 2023; JOHAM *et al*., 2025).

Para os adolescentes, a exigência é mais rigorosa, pois é necessário que estejam presentes, simultaneamente, o hiperandrogenismo e a disfunção ovulatória, visto que tanto a irregularidade menstrual quanto a morfologia policística podem ser consideradas achados fisiológicos nos primeiros anos após a menarca.

A notável heterogeneidade clínica da SOP manifesta-se em quatro fenótipos diferentes: fenótipo A (hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e morfologia policística), fenótipo B (hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, sem morfologia policística), fenótipo C (hiperandrogenismo e morfologia policística, sem disfunção ovulatória) e fenótipo D (disfunção ovulatória e morfologia policística, sem hiperandrogenismo). Esta diversidade fenotípica, juntamente com as variações étnicas e de idade, representa um desafio diagnóstico significativo para os clínicos e enfatiza a importância de abordagens personalizadas (JOHAM *et al*., 2025).

Pesquisas indicam que os fenótipos que exibem níveis mais elevados de hiperandrogenismo e anovulação costumam ter um perfil metabólico menos favorável, apresentando uma maior incidência de obesidade central, dislipidemia e intolerância à glicose (CHRIST *et al*., 2023). Esse distúrbio metabólico aumenta em 3,3 vezes o risco de intolerância à glicose e em 2,9 vezes o de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (JOHAM *et al*., 2025).

Diante desse contexto, este artigo se propõe a revisar as últimas atualizações no diagnóstico da SOP, com base nas diretrizes internacionais mais recentes, descrever os fenótipos clínicos e suas particularidades, e discutir as implicações cardiometabólicas associadas à síndrome, visando apoiar a prática clínica e o manejo integrado dessas pacientes. A moderna abordagem da SOP exige, além do diagnóstico precoce da síndrome, uma adequada estratificação do risco metabólico e cardiovascular, possibilitando intervenções específicas que possam alterar de forma benéfica a história natural da doença e oferecer uma melhor qualidade de vida às mulheres que a apresentam.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente publicações contemporâneas sobre os aspectos diagnósticos da SOP, correlacionando os diferentes fenótipos clínicos aos seus mecanismos fisiopatológicos e implicações cardiometabólicas.

Para a pesquisa bibliográfica, foram avaliados artigos disponíveis nos bancos de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science* e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram previamente verificados nos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo eles: Fenótipo; Resistência à insulina; Síndrome do Ovário Policístico e Síndrome Metabólica. Para as bases de dados internacionais, utilizaram-se os correspondentes em inglês: *Phenotype; Insulin Resistance; Polycystic Ovary Syndrome e Metabolic Syndrome*.

Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da busca e recuperar estudos pertinentes ao tema. Foram incluídos artigos e revisões disponíveis em língua portuguesa e inglesa, publicados no período entre 2020 e 2025, sendo elegíveis aqueles com acesso ao texto na íntegra e que associavam o diagnóstico atualizado da SOP às repercussões cardiometabólicas.

Foram excluídos textos publicados antes de 2020, indisponíveis em texto completo, duplicados, que não atendiam aos objetivos da revisão ou redigidos em idiomas diferentes do português e do inglês. Após a triagem, 20 estudos foram selecionados para compor a discussão temática.

A análise foi conduzida de forma qualitativa, com a integração e a interpretação crítica das evidências disponíveis. Essa metodologia permitiu evidenciar lacunas na padronização diagnóstica e a necessidade de estudos longitudinais com maior rigor metodológico, uma vez que o manejo da SOP deve ser individualizado e multidimensional, contemplando intervenções metabólicas, hormonais, nutricionais e psicossociais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os principais achados relacionados à síndrome dos ovários policísticos (SOP), com ênfase na atualização dos critérios diagnósticos, na heterogeneidade dos fenótipos clínicos e em suas repercussões cardiometabólicas. São abordados os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, incluindo a interação entre hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e resistência à insulina, bem como o papel dos critérios diagnósticos contemporâneos na estratificação clínica das pacientes.

Os resultados indicam que a SOP se manifesta por múltiplos fenótipos, com variações na apresentação clínica e no perfil metabólico, o que impacta diretamente a abordagem diagnóstica e terapêutica. Observa-se que fenótipos com maior grau de hiperandrogenismo e anovulação tendem a apresentar maior risco cardiometabólico, com maior prevalência de obesidade central, dislipidemia e intolerância à glicose, reforçando a necessidade de avaliação individualizada e acompanhamento longitudinal.

No que se refere às implicações clínicas, destaca-se a associação da SOP com aumento do risco de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e eventos cardiovasculares ao longo da vida, além de repercussões reprodutivas e psicossociais relevantes. A identificação precoce dos fenótipos de maior risco possibilita intervenções direcionadas, incluindo mudanças no estilo de vida, manejo farmacológico e estra-

tégias de prevenção de complicações a longo prazo.

Por fim, discutem-se as perspectivas atuais para o manejo da SOP, enfatizando a importância da abordagem multiprofissional e do acompanhamento contínuo, bem como a incorporação de ferramentas diagnósticas mais precisas para aprimorar a estratificação de risco cardiometabólico e otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pacientes.

Definição e critérios diagnósticos atuais da SOP

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico heterogêneo que afeta mulheres em idade reprodutiva e se caracteriza por disfunção ovulatória e/ou hiperandrogenismo, frequentemente associado a alterações morfológicas ovarianas e a repercussões metabólicas e cardiovasculares. Trata-se de uma síndrome multifatorial, com manifestações clínicas variadas e impacto reprodutivo, dermatológico e cardiometabólico, sendo considerada uma das endocrinopatias mais comuns nessa população (TEEDE *et al*., 2023).

O diagnóstico da SOP é clínico-laboratorial e exige a exclusão de outras condições que possam mimetizar seus sinais e sintomas. Atualmente, a diretriz internacional baseada em evidências publicada em 2023 recomenda a utilização dos critérios de Rotterdam (2003), com atualizações e refinamentos metodológicos. Em mulheres adultas, o diagnóstico é estabelecido quando estão presentes pelo menos dois dos três critérios a seguir: (1) hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico; (2) disfunção ovulatória; e (3) morfologia ovariana policística ao ultrassom ou níveis elevados do hormônio anti-Mülleriano (AMH) compatíveis com aumento da reserva folicular, desde que outras etiologias sejam excluídas (TEEDE *et al*., 2023; ASRM, 2023).

A disfunção ovulatória manifesta-se principalmente como irregularidade menstrual crônica, oligomenorreia ou amenorreia, refletindo ciclos anovulatórios persistentes. Esse achado constitui um dos marcadores clínicos mais relevantes da síndrome e deve ser interpretado conforme a idade e o tempo desde a menarca (TEEDE *et al*., 2023). O hiperandrogenismo pode ser identificado clinicamente por hirsutismo, acne persistente e alopecia androgenética, ou laboratorialmente por níveis elevados de andrógenos circulantes, especialmente testosterona total ou livre. Ressalta-se que a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico isoladamente já satisfaz esse critério diagnóstico (CHRIST *et al*., 2023).

A morfologia ovariana policística (PCOM) é definida por características ultrassonográficas específicas, como aumento do volume ovariano e aumento do número de folículos antrais, parâmetros que podem variar conforme a tecnologia do equipamento e a experiência do examinador. A diretriz internacional recente reconhece que o hormônio anti-Mülleriano (AMH) pode ser utilizado como marcador substituto para definir morfologia policística em mulheres adultas, quando integrado ao contexto clínico. Entretanto, o AMH não deve ser utilizado isoladamente para o diagnóstico da SOP, devido à variabilidade metodológica e à influência de fatores como idade, índice de massa corporal e etnia (TEEDE *et al*., 2023; VALE-FERNANDES *et al*., 2025).

Importante atualização nas recomendações atuais estabelece que, quando há irregularidade menstrual associada ao hiperandrogenismo, a realização de ultrassonografia ovariana ou dosagem de AMH não é obrigatória para confirmação diagnóstica, uma vez que esses achados já são suficientes para estabelecer o diagnóstico (ASRM, 2023).

Em adolescentes, o diagnóstico deve ser mais criterioso devido à sobreposição entre

alterações fisiológicas da puberdade e características da síndrome. As recomendações atuais indicam que o diagnóstico nessa faixa etária deve ser baseado na presença simultânea de irregularidade menstrual persistente após o período esperado de maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico. O uso do ultrassom ovariano e da dosagem de AMH não é recomendado como critério diagnóstico isolado em adolescentes, pois a morfologia ovariana policística pode representar um achado fisiológico nessa fase do desenvolvimento (PEÑA *et al*., 2025).

Antes de estabelecer o diagnóstico definitivo, é fundamental excluir condições que podem simular a SOP, como disfunções tireoidianas, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita não clássica, síndrome de Cushing e tumores secretores de andrógenos, especialmente em casos de início súbito ou manifestações virilizantes (CHRIST *et al*., 2023).

Os critérios de Rotterdam permitem ainda a classificação da SOP em diferentes fenótipos, conforme a combinação dos achados diagnósticos, o que explica a heterogeneidade clínica observada e contribui para a compreensão das diferentes repercussões metabólicas e cardiovasculares associadas à síndrome (CHRIST *et al*., 2023).

Assim, a abordagem diagnóstica contemporânea da SOP enfatiza a avaliação clínica integrada, o uso criterioso de marcadores laboratoriais e de imagem e a exclusão sistemática de diagnósticos diferenciais, permitindo identificação precoce e adequada estratificação de risco das pacientes.

Epidemiologia e fatores genéticos e ambientais

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é reconhecida como a endocrinopatia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, embora sua estimativa epidemiológica varie de forma substancial conforme os critérios diagnósticos adotados. A meta-análise global conduzida por Neven *et al*. (2026) demonstrou que a prevalência é significativamente maior quando utilizados os critérios de Rotterdam em comparação aos critérios do NIH e AE-PCOS, evidenciando que a ampliação do espectro fenotípico influencia diretamente as estimativas populacionais. O Guideline Internacional de 2023 reforça que a heterogeneidade diagnóstica contribui para variações regionais e metodológicas na prevalência relatada, destacando que a SOP deve ser compreendida como um espectro clínico com diferentes expressões fenotípicas (TEEDE *et al*., 2023).

A análise da carga global publicada em Frontiers in Public Health (2025) demonstra crescimento consistente no número absoluto de casos nas últimas décadas, acompanhado de aumento nos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs). Esse cenário sugere que a SOP representa não apenas condição reprodutiva, mas problema de saúde pública com repercussões metabólicas significativas. Nesse contexto, a meta-análise de Tay *et al*. (2024), publicada no *Journal of the American Heart Association*, evidenciou associação entre SOP e maior risco de eventos cardiovasculares clínicos, reforçando que a síndrome se associa a desfechos cardiometabólicos relevantes. De forma convergente, a revisão sistemática publicada no Journal of Clinical Medicine (2023) demonstrou maior prevalência de doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica em mulheres com SOP, especialmente na presença de obesidade e resistência à insulina, consolidando o entendimento de que o componente metabólico é central na epidemiologia contemporânea da síndrome.

Do ponto de vista genético, a revisão abrangente publicada por Louwers *et al*. (2025) na revista Reproduction sintetiza evidências de estudos de associação genômica ampla

(GWAS) que identificaram múltiplos loci relacionados à esteroidogênese ovariana, regulação gonadotrófica e vias metabólicas associadas à insulina. Os autores ressaltam que a arquitetura genética da SOP é poligênica, envolvendo variantes de pequeno efeito distribuídas em diferentes vias biológicas. Estudo publicado na Nature Communications (2025) complementa esses achados ao demonstrar que variantes associadas à SOP apresentam atividade regulatória relevante, influenciando a expressão gênica em tecidos ovarianos e metabólicos, sugerindo que mecanismos de regulação gênica participam da modulação fenotípica da síndrome. Esses dados sustentam a compreensão atual de que a predisposição genética contribui de forma significativa para a susceptibilidade individual, embora não seja determinística.

A interação entre predisposição genética e fatores ambientais tem sido progressivamente explorada. A revisão sistemática conduzida por Neuvonen *et al*. (2023), publicada em *Reproductive Toxicology*, identificou associação entre exposição a ftalatos e maior frequência de SOP, discutindo possíveis mecanismos envolvendo interferência na sinalização hormonal. De forma semelhante, Ozga & Jurewicz (2025), no *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, revisaram evidências relacionadas à exposição a compostos disruptores endócrinos, incluindo bisfenóis e ftalatos, destacando plausibilidade biológica para impacto sobre esteroidogênese e metabolismo. Embora os autores ressaltem limitações metodológicas dos estudos observacionais, os achados sugerem que exposições ambientais podem atuar como moduladores do fenótipo em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Além das exposições químicas, fatores comportamentais também se associam à modulação do risco metabólico. A revisão sistemática de Zhang *et al*. (2022), publicada em *Frontiers in Endocrinology*, demonstrou maior prevalência de distúrbios do sono em mulheres com SOP, incluindo maior risco de apneia obstrutiva do sono, condição associada à resistência à insulina e a fatores de risco cardiovascular. Esses achados indicam que fatores ambientais e comportamentais podem contribuir para a amplificação do risco cardiometabólico já descrito na síndrome.

Em conjunto, as evidências analisadas indicam que a elevada prevalência global da SOP, conforme descrito por Neven *et al*. (2026) e pelo Guideline Internacional (TEEDE *et al*., 2023), está inserida em um contexto multifatorial no qual predisposição genética poligênica (LOUWERS *et al*., 2025; NATURE COMMUNICATIONS, 2025) interage com fatores ambientais e comportamentais (NEUVONEN *et al*., 2023; OZGA & JUREWICZ, 2025; ZHANG *et al*., 2022), contribuindo para a heterogeneidade fenotípica e para o risco cardiometabólico aumentado (TAY *et al*., 2024; JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE, 2023). Essa convergência sustenta o modelo contemporâneo da SOP como condição complexa, de base genética multifatorial e fortemente modu-lada pelo ambiente.

Desregulação do Sistema de Gonadotrofinas e Desregulação Neuroendócrina

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é caracterizada por mudanças radicais na pulsação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Nos pacientes com a síndrome, o gerador de pulsos de GnRH é resistente ao feedback negativo da progesterona, levando a pulsos de alta frequência. Essa tendência ativa preferencialmente a subunidade beta do hormônio luteinizante (LH) na hipófise anterior, provocando uma relação elevada de LH:FSH. O LH tônico induz a hipertrofia das células da teca e a hiperativação da enzima citocromo P450c17, resultando na superprodução de androstenedi-ona e testosterona.

Resistência à Insulina e a Via Metabólica

A resistência à insulina (RI) associada à SOP apresenta um defeito pós-receptor distinto na via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), enquanto a via da Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK) é hipersensível. Isso resulta no estado clássico de "hiperinsulinemia seletiva": a insulina não é um mediador suficiente da captação de glicose muscular, mas continua a atuar como uma co-gonadotrofina no ovário, aumentando a ação do LH na teca. Ao mesmo tempo, a insulina suprime a secreção hepática da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), aumentando a fração livre de testosterona circulante.

Endotoxemia Metabólica e o Eixo Intestino-Cérebro-Ovário

Evidências emergentes sugerem que a disbiose intestinal é uma pedra angular da inflamação sistêmica da SOP. Os níveis mais baixos de variedade da microbiota (alfa-diversidade) e a diminuição da abundância de gêneros como Bacteroides e Lactobacillus diminuem a barreira mucosa. A permeabilidade elevada também permite a translocação de Lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias Gram-negativas para a circulação sistêmica. Após a ativação do Toll-like receptor 4 (TLR-4), proteína transmembrana chave no sistema imunológico inato, expresada principalmente en macrófagos y células dendríticas, por esses LPS, uma cascata dependente do fator nuclear kappa B (TNF-kappa B) leva à fosforilação de serina do Substrato do Receptor de Insulina-1 (IRS-1). Essa atividade molecular interrompe a sinalização típica da insulina e endurece a RI. Além disso, a microbiota alterada modula a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e a secreção de Interleucina-22 (IL-22), afetando adversamente o recrutamento folicular e o metabolismo da glicose. Níveis aumentados do Hormônio Anti-Mülleriano (AMH), secretado pelo acúmulo de folículos, impedem a estimulação da enzima aromatase e diminuem a sensibilidade dos folículos ao FSH, encerrando assim o ciclo anovulatório (ou seja, falta de liberação de óvulos), levando a sangramentos de períodos de privação hormonal.

Fenótipos clínicos e manifestações reprodutivas

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é caracterizada por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e alterações morfológicas ovarianas (ovários policísticos). A síndrome apresenta fenótipos clínicos distintos, refletindo diferentes combinações de manifestações endócrinas, metabólicas e reprodutivas. O diagnóstico baseia-se nos critérios estabelecidos pelo grupo de Rotterdam, que exigem a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: oligovulação ou anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários com padrão policístico ao ultrassom. A partir dessa combinação, a SOP pode ser dividida em quatro fenótipos clínicos.

Do ponto de vista clínico-reprodutivo, o fenótipo A, considerado o clássico completo, associa hiperandrogenismo, anovulação e ovários policísticos, sendo o mais comum e geralmente o mais relacionado a resistência à insulina e maior risco cardiometabólico. O fenótipo B, clássico sem morfologia policística, mantém a associação entre hiperandrogenismo e anovulação, também com impacto metabólico significativo. O fenótipo C, chamado de ovulatório, caracteriza-se por hiperandrogenismo e ovários policísticos, mas com ciclos menstruais regulares, podendo apresentar alterações reprodutivas mais sutis, como menor reserva ovariana funcional e maior risco de abortamento espontâneo. Já o fenótipo D, com ovário policístico isolado, sem hiperandrogenismo ou anovulação, sendo considerado o de menor risco metabólico e, por vezes, de diagnóstico mais controverso.

Do ponto de vista reprodutivo, a anovulação crônica é uma das principais manifestações da SOP e resulta em irregularidades menstruais que variam de ciclos longos e infrequentes (oligomenorreia) até amenorréia persistente. Essa irregularidade decorre de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com aumento da frequência dos pulsos de GnRH e predomínio de secreção de hormônio luteinizante (LH) em relação ao hormônio folículo-estimulante (FSH). Esse desequilíbrio hormonal compromete o desenvolvimento folicular adequado e impede a ovulação regular. Além disso, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia potencializam a produção ovariana de androgênios e reduzem a síntese hepática de SHBG, aumentando a fração livre de testosterona e agravando o hiperandrogenismo.

Clinicamente, o hiperandrogenismo manifesta-se por hirsutismo, acne, seborreia e alopecia androgenética. Esse excesso de androgênios contribui para alterações no ambiente intraovariano, prejudicando a maturação folicular, a qualidade oocitária e, consequentemente, a fertilidade. A infertilidade secundária à anovulação é uma das queixas mais frequentes em consultas de reprodução humana. O tratamento geralmente envolve indução da ovulação com citrato de clomifeno, letrozol ou gonadotrofinas, além de intervenções no estilo de vida para redução de peso e melhora da sensibilidade à insulina.

A exposição prolongada do endométrio ao estrogênio sem oposição adequada da progesterona, decorrente da anovulação crônica, aumenta o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio. Durante a gestação, mulheres com SOP apresentam maior risco de complicações, como abortamento precoce, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e parto prematuro. Em ciclos de fertilização in vitro, pode haver menor qualidade embrionária e maior taxa de perdas gestacionais iniciais.

Assim, a SOP apresenta um espectro clínico amplo, com variações fenotípicas que influenciam a intensidade das manifestações reprodutivas e o risco metabólico, mas tendo como eixo central a disfunção ovulatória e o hiperandrogenismo. O manejo clínico requer abordagem multidisciplinar que considere não apenas a fertilidade, mas também o perfil metabólico e o bem-estar psicológico da paciente.

Resistência insulínica e alterações metabólicas

A resistência insulínica (RI) e a consequente hiperinsulinemia compensatória são consideradas as principais impulsionadoras da fisiopatologia da SOP, estando presentes em 65% a 95% das mulheres afetadas, independentemente do índice de massa corporal (IMC) (ZHAO, 2023). Embora a etiologia exata permaneça incerta, a RI na SOP envolve uma interação entre predisposição genética, fatores epigenéticos, programação fetal e influências ambientais, como dieta e sedentarismo (SIDDIQUI, 2022; SADEGHI, 2022).

A fisiopatologia da RI na SOP é marcada por defeitos pós-receptor na via de sinalização da insulina, especificamente um aumento na fosforilação de serina e uma diminuição na fosforilação de tirosina do receptor de insulina e do substrato do receptor de insulina (IRS), o que termina prematuramente a ação da insulina (ZHAO, 2023). Esses defeitos afetam seletivamente os tecidos. Tecidos como dos ovários e da glândula pituitária, permanecem sensíveis à sua ação mitogênica e esteroidogênica [(HAO, 2023; SADEGHI, 2022). No músculo esquelético, a RI manifesta-se pela captação prejudicada de glicose estimulada pela insulina, o que representa um fator de risco significativo para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (ZHAO, 2023). No fígado, a insulina deixa de inibir adequadamente a gliconeogênese, promovendo a síntese de glicogênio e a

lipogênese *de novo*, o que contribui para a esteatose hepática (ZHAO, 2023).

A relação entre RI e hiperandrogenismo forma um ciclo vicioso central na SOP (SIDDIQUI, 2022). A hiperinsulinemia estimula diretamente as células da teca ovariana a produzirem andrógenos, agindo como um co-gonadotrofina que aumenta a resposta dessas células ao hormônio luteinizante (LH) (SIDDIQUI, 2022; XU, 2022). Além disso, a insulina inibe a síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), resultando em maiores concentrações de testosterona livre na circulação (XU, 2022; ARMANINI, 2022). Por outro lado, o excesso de andrógenos agrava a RI ao promover o acúmulo de gordura visceral e interferir na sinalização da insulina nos adipócitos e no tecido muscular (SIDDIQUI, 2022; ARMANINI, 2022).

As alterações metabólicas na SOP estendem-se à disfunção do tecido adiposo, que atua como um órgão endócrino ativo (SADEGHI, 2022). Mulheres com SOP frequentemente apresentam adipócitos hipertrofiados e uma secreção alterada de adipocinas, com redução nos níveis de adiponectina (que possui efeitos sensibilizadores de insulina e anti-inflamatórios) e aumento de leptina e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6) (ZHAO, 2023; SADEGHI, 2022). Essa disfunção adiposa contribui para um estado de inflamação crônica de baixo grau, que está intrinsecamente ligado à progressão da RI e ao aumento do risco cardiovascular (ZHAO, 2023; ARMANINI, 2022).

Além da inflamação, o estresse oxidativo desempenha um papel crucial nas complicações metabólicas da SOP (SIDDIQUI, 2022). Ocorre uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam proteínas, lipídios e o DNA celular (SIDDIQUI, 2022). O estresse oxidativo é potencializado pela hiperglicemia e pela ingestão de dietas ricas em produtos finais de glicação avançada (AGEs) (SIDDIQUI, 2022). Os AGEs, que podem ser consumidos exogenamente em alimentos processados ou produzidos endogenamente, interagem com seus receptores (RAGE) nos tecidos ovarianos e adiposos, desencadeando vias inflamatórias e exacerbando a RI (SADEGHI, 2022; SIDDIQUI, 2022).

Outras alterações metabólicas frequentemente observadas incluem a dislipidemia, caracterizada por níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis elevados de triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL) (XU, 2022). A SOP também está associada a um risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica, que pode ser 40% mais frequente em comparação com mulheres saudáveis, e ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), impulsionada tanto pela RI quanto pela obesidade (XU, 2022; ZHAO, 2023). Estudos recentes também sugerem que a **disbiose da microbiota intestinal pode estar envolvida na patogênese da SOP, onde uma dieta de má qualidade altera a flora bacteriana, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação, o que ativa o sistema imunológico e agrava a RI e o hiperandrogenismo (ARMANINI, 2022).

Risco cardiovascular e implicações cardiometabólicas

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é reconhecida contemporaneamente como condição que ultrapassa a esfera reprodutiva, apresentando significativo risco cardiometabólico ao longo da vida (JOHAM *et al*., 2015). O fenótipo metabólico e androgênico da SOP correlaciona-se com maior prevalência de resistência à insulina, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e marcadores de aterosclerose subclínica comparado a mulheres sem a síndrome (COONEY & DOKRAS, 2018).

A resistência insulínica constitui eixo fisiopatológico central, conectando manifestações reprodutivas e desfechos cardiometabólicos (KANDARAKIS *et al*., 2007). A hiperinsulinemia compensatória amplifica a esteroidogênese ovariana androgênica, reduz a síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e favorece adiposidade visceral, perpetuando ciclo vicioso de hiperandrogenismo e disfunção metabólica (JOHAM *et al*., 2015). Concomitantemente, inflamação crônica de baixo grau, disfunção adiposa e disbiose intestinal contribuem para endotoxemia metabólica e disfunção endotelial (ZHANG *et al*., 2014).

Esses mecanismos traduzem-se em perfil cardiometabólico adverso. Estudos evidenciam maior frequência de obesidade central, dislipidemia aterogênica com triglicerídeos elevados e redução de HDL-colesterol, além de partículas de LDL pequenas e densas (PROFILI *et al*., 2024). O risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 é aproximadamente três a quatro vezes superior ao de mulheres sem SOP ao longo da vida reprodutiva, mantendo-se independente do índice de massa corporal (JOHAM *et al*., 2015). A síndrome caracteriza-se como padrão de "síndrome metabólica precoce", manifestando-se em idades mais jovens que a população geral (COONEY & DOKRAS, 2018).

Além dos desfechos metabólicos clássicos, a SOP associa-se a múltiplos marcadores de doença cardiovascular subclínica. Meta-análises demonstram elevação significativa de proteína C-reativa ultrassensível, homocisteína e lipoproteína(a) (KANDRARAKIS *et al*., 2006). Alterações estruturais vasculares incluem espessamento médio-intimal de carótidas, rigidez arterial aumentada e redução da dilatação mediada por fluxo, mesmo em pacientes jovens, sugerindo aterogênese precoce (COBIN, RHODA, 2013).

Metanálise recente para diretriz internacional de 2023 demonstrou que mulheres com SOP apresentam risco aumentado de desfechos cardiovasculares compostos com odds ratio entre 1,5 e 1,7 comparado a controles (TEEDE *et al*., 2023). Meta-análise focada em eventos cerebrovasculares evidenciou aumento particular de risco de acidente vascular cerebral, enquanto associações com infarto do miocárdio mostraram heterogeneidade entre estudos (COBIN, RHODA, 2013). Estes achados reforçam que a base vascular da doença cardiovascular se estabelece décadas antes da manifestação de eventos clínicos, ressaltando a importância do rastreamento e manejo precoce de fatores de risco nessa população.

Abordagem diagnóstica e estratificação de risco

O diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) passou por refinamentos significativos com a publicação da Diretriz Internacional Baseada em Evidências de 2023. A principal mudança reside na atualização dos critérios de Rotterdam, visando maior precisão diagnóstica e a mitigação de exames desnecessários na prática clínica. A nova abordagem estratifica os critérios de acordo com a fase de vida da mulher, diferenciando o diagnóstico entre adultas e adolescentes.

O diagnósticos para a população adulta, a presença concomitante de disfunção ovulatória (traduzida por ciclos menstruais irregulares) e hiperandrogenismo (clínico e bioquímico) é suficiente para estabelecer o diagnóstico de SOP. Nestes casos, a avaliação da morfologia ovariana não é obrigatória, o que simplifica o algoritmo diagnóstico.

Quando a paciente apresenta apenas um dos critérios clínicos ou laboratoriais supracitados, a avaliação da Morfologia de Ovários Policísticos (PCOM) faz-se necessária. A grande inovação da diretriz de 2023 é a inclusão dos níveis séricos do Hormônio Antimulleriano (HAM/AMH) como uma alternativa chancelada à

ultrassonografia pélvica para detectar a PCOM. Essa atualização reflete a alta sensibilidade do HAM como marcador da reserva folicular e minimiza o desconforto e os custos associados aos exames de imagem.

Os critérios diagnósticos em adolescentes são mais rigorosos para evitar erros diagnósticos, uma vez que a irregularidade menstrual e a acne são achados fisiológicos comuns nos primeiros anos pós-menarca. Para este grupo, o diagnóstico exige obrigatoriamente a presença de disfunção ovulatória persistente e hiperandrogenismo (clínico e bioquímico). É fundamental destacar que a ultrassonografia pélvica e a dosagem de HAM não são recomendados para a avaliação de PCOM em adolescentes (geralmente considerados até 8 anos pós-menarca), dada a alta sobreposição de achados com o desenvolvimento ovariano normal dessa faixa etária.

A SOP deixou de ser exclusivamente como uma desordem reprodutiva para ser amplamente reconhecida como uma sistêmica, de natureza multigênica, com alto risco cardiometabólico ao longo de toda a vida da mulher. A resistência à insulina (RI) atua como uma pilar fisiopatológico subjacente na maioria das pacientes, independente do Índice de Massa Corporal (IMC) da mulher.

O Risco Cardiovascular e Metabólico em mulheres com SOP apresentam uma prevalência substancialmente elevada de intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e desenvolvimento metabólico. A literatura atual endossa que a síndrome confere um aumento direto no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares prematura.

A estratificação de risco cardiometabólico deve ser instituída imediatamente após a confirmação diagnóstica e mantida longitudinalmente. O rastreamento sugerido engloba:

- Avaliação do metabolismo glicídico: recomenda-se a realização do Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) ou, alternativamente, a avaliação da hemoglobina glicada e glicemia de jejum em todas as pacientes, visando a detecção precoce de resistência à insulina e DM2.

- Perfil Lipídico e Pressão Arterial: monitoramento rigoroso da pressão arterial a cada consulta e rastreio laboratorial do perfil lipídico, dado o risco inerente de dislipidemia (frequentemente caracterizada por baixos níveis de HDL-c e triglicerídeos elevados).

- Avaliação de Comorbidades Associadas: a estratificação de risco contemporâneo exige a investigação de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), prevalente neste grupo, além do rastreio obrigatório de transtornos psicológicos (ansiedade, depressão e distúrbios alimentares). A saúde mental está intrinsecamente ligada à adesão terapêutica, impactando diretamente os desfechos metabólicos a longo prazo.

Estratégias terapêuticas e seguimento a longo prazo

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição endocrinometabólica crônica e heterogênea que exige abordagem terapêutica individualizada e acompanhamento contínuo ao longo da vida. Evidências recentes reforçam que o manejo da SOP deve ultrapassar o controle dos sintomas reprodutivos imediatos e incorporar estratégias voltadas à prevenção de complicações cardiometabólicas, metabólicas e psicossociais. A diretriz internacional baseada em evidências publicada em 2023 enfatiza que o tratamento deve ser centrado na paciente, com decisões compartilhadas e adaptação conforme as fases da vida reprodutiva e metabólica.

As intervenções no estilo de vida permanecem como a base terapêutica para todas as mulheres com SOP, independentemente do índice de massa corporal, e a combinação de alimentação equilibrada, atividade física regular e suporte comportamental mostra impacto consistente na melhora da resistência à insulina, redu-

ção dos níveis androgênicos e regularização dos ciclos menstruais. Perdas modestas de peso, em torno de 5–10% do peso corporal, associam-se à melhora da função ovulatória e à redução de riscos cardiometabólicos, e padrões alimentares como dieta mediterrânea e DASH demonstram benefícios metabólicos relevantes, reforçando a importância da personalização do plano terapêutico. A prática de exercícios aeróbicos e de resistência, incluindo protocolos intervalados, também contribui para melhora da sensibilidade insulínica e composição corporal, mesmo em ausência de perda ponderal expressiva.

A terapêutica farmacológica deve ser escolhida de acordo com o fenótipo clínico, o desejo reprodutivo e o risco cardiometabólico individual. Para mulheres que não desejam gestação, os contraceptivos hormonais combinados são recomendados como primeira linha para regularização do ciclo menstrual e controle do hiperandrogenismo clínico, com seleção de formulações que considerem o risco tromboembólico e perfil metabólico. A metformina continua sendo o principal agente sensibilizador de insulina na SOP, especialmente em mulheres com sobrepeso, obesidade, intolerância à glicose ou risco aumentado de diabetes tipo 2, demonstrando benefícios na melhora do perfil glicêmico, redução da resistência insulínica e, em muitos casos, regularização menstrual. Para aquelas com desejo gestacional, o letrozol tem se estabelecido com maior eficácia na indução de ovulação em comparação ao citrato de clomifeno.

Nos últimos anos, novas terapias emergentes vêm ampliando as perspectivas terapêuticas da SOP, sobretudo na interface entre manejo metabólico e reprodutivo. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs), como liraglutida e semaglutida, originalmente desenvolvidos para o tratamento da obesidade e diabetes tipo 2, têm sido explorados como ferramentas terapêuticas adjuvantes na SOP. Meta-análises recentes indicam que os GLP-1 RAs promovem redução significativa de peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura e melhora de parâmetros metabólicos como insulina em jejum e resistência insulínica, além de efeitos positivos nos padrões menstruais e marcas hormonais quando comparados ao tratamento padrão isolado. Embora os estudos existentes ainda apresentem heterogeneidade metodológica e tamanho amostral limitado, a combinação de GLP-1 RAs com metformina parece potencializar efeitos benéficos nas alterações metabólicas e, em alguns casos, na frequência menstrual. Essas moléculas ainda não têm indicação aprovada especificamente para SOP, mas sua utilização off-label tem aumentado, refletindo interesse clínico no manejo de obesidade e resistência insulínica associadas à síndrome. Outra classe emergente de interesse terapêutico é a das combinações de agonistas de GLP-1 e glicose-dependente de polipeptídeo insulínico (GIP), como a tirzepatida, que tem demonstrado reduções ponderais robustas e potencial impacto favorável no controle glicêmico em estudos de obesidade, sugerindo relevância potencial no contexto da SOP. Embora ainda faltem ensaios clínicos randomizados específicos para SOP, a tirzepatida apresenta forte fundamentação fisiopatológica e potenciais vantagens metabólicas adicionais que justificam sua investigação em protocolos controlados.

Adicionalmente, compostos como o mio-inositol têm ganhado atenção como moduladores fisiológicos da resistência à insulina na SOP. Revisões integrativas recentes apontam que o mio-inositol auxilia na melhora da sensibilidade insulínica, parâmetros metabólicos e regularidade ovulatória, atuando de forma complementar às intervenções tradicionais e podendo ser particularmente útil em subgrupos específicos de pacientes com resistência à insulina. Apesar de sua utilização estar mais estabelecida em práticas clínicas integrativas, a evidencia-

ção científica atual sustenta seu papel como adjuvante seguro e benéfico em esquemas terapêuticos amplos.

Considerando o impacto sistêmico da SOP, o seguimento a longo prazo deve contemplar monitorização cardiometabólica estruturada. Mulheres com SOP apresentam risco aumentado de síndrome metabólica, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial, justificando avaliações periódicas de tolerância à glicose, perfil lipídico, pressão arterial e medidas antropométricas, com intervalos adaptados ao risco individual. O reconhecimento crescente da elevada prevalência de transtornos de ansiedade, depressão e distúrbios alimentares em mulheres com SOP também aponta para a necessidade de rastreamento em saúde mental e apoio psicossocial integrado ao cuidado clínico, pois tais abordagens melhoram a adesão ao tratamento e indicadores de qualidade de vida. O manejo contemporâneo da SOP, portanto, deve ocorrer em um contexto multidisciplinar e centrado na paciente, envolvendo ginecologistas, endocrinologistas, nutricionistas, profissionais de atividade física e psicólogos, com práticas de promoção de saúde e educação continuada, considerando que a síndrome é uma condição crônica que tende a evoluir ao longo das diferentes fases da vida reprodutiva e metabólica. Deste modo, as estratégias terapêuticas atuais combinam intervenções comportamentais, farmacológicas convencionais e emergentes, bem como monitorização preventiva, com o objetivo de reduzir complicações cardiovasculares e metabólicas futuras e promover uma melhor qualidade de vida para mulheres que convivem com a SOP.

CONCLUSÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos configura-se como uma condição endocrinometabólica crônica, heterogênea e de caráter sistêmico, cujas repercussões ultrapassam o eixo reprodutivo. Seus efeitos se estendem ao metabolismo, ao sistema cardiovascular e à saúde psicossocial da mulher. As evidências discutidas ao longo deste capítulo demonstram que a resistência à insulina ocupa posição central na fisiopatologia da síndrome, atuando como elo entre o hiperandrogenismo, a disfunção ovulatória e o aumento do risco cardiometabólico observado em grande parte das pacientes.

As atualizações dos critérios diagnósticos, consolidadas pela diretriz internacional baseada em evidências de 2023, contribuíram para maior precisão na identificação da SOP, ao reconhecer sua heterogeneidade fenotípica e ao permitir uma abordagem mais individualizada conforme a fase da vida. A incorporação criteriosa de marcadores como o hormônio anti-Mülleriano em mulheres adultas e a diferenciação diagnóstica em adolescentes representam avanços relevantes, com impacto direto na estratificação de risco e no manejo clínico.

Conclui-se, portanto, que a SOP deve ser compreendida e manejada como uma condição crônica e sistêmica, exigindo diagnóstico precoce, estratificação contínua do risco cardiometabólico e acompanhamento multiprofissional. Essa abordagem integrada é essencial para a prevenção de complicações a longo prazo e para a promoção de melhor qualidade de vida às mulheres acometidas pela síndrome ao longo de todas as fases da vida

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M. L. S. *et al*. Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. Research, Society and Development, v. 11, n. 9, e25111932469, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i9.32469.

ARMANINI, D. *et al*. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 8, p. 4110, 2022. DOI: 10.3390/ijms23084110.

ARMANINI, D. *et al*. Polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 11, p. 3209, 2022. DOI: 10.3390/jcm11113209.

AZZIZ, R. *et al*. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility, v. 91, n. 2, p. 456-488, 2009. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

BARREA, L. *et al*. Nutrition and polycystic ovary syndrome: current perspectives. Nutrients, v. 16, n. 3, p. 410, 2024. DOI: 10.3390/nu16030410.

BOZDAG, G. *et al*. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, v. 31, n. 12, p. 2841-2855, 2016. DOI: 10.1093/humrep/dew218.

CHAU THIEN TAY *et al*. 2023 International Evidence-Based Polycystic Ovary Syndrome Guideline Update: insights from a systematic review and meta-analysis on elevated clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. Journal of the American Heart Associa*tion*, v. 13, n. 16, 2024. DOI: 10.1161/JAHA.123.030456.

CHRIST, J. P. & CEDARS, M. I. Current guidelines for diagnosing PCOS. Diagnostics, v. 13, n. 6, p. 1113, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13061113

COBIN, R. H. Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. Internal and Emergency Medicine, v. 8, Suppl 1, p. S61-S64, 2013. DOI: 10.1007/s11739-013-0924-z.

COONEY, L. G. & DOKRAS, A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. Fertility and Sterility, v. 110, n. 5, p. 794-809, 2018. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.

COWAN, S. *et al*. Polycystic ovary syndrome (PCOS): international collaboration to translate evidence and guide future research. Journal of Endocrinology, v. 257, n. 3, 2023. DOI: 10.1530/JOE-22-0232.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al*. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends in Endocrinology and Metabolism, v. 18, n. 7, p. 280-285, 2007. DOI: 10.1016/j.tem.2007.07.004.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al*. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1092, p. 175-186, 2006. DOI: 10.1196/annals.1365.015.

DOKRAS, A. Cardiometabolic risk in PCOS: more than a reproductive disorder. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 97, n. 3, p. 767-775, 2012. DOI: 10.1210/jc.2011-2600.

DUMESIC, D. A. *et al*. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocrine Reviews, v. 36, n. 5, p. 487-525, 2015. DOI: 10.1210/er.2015-1018.

GOODMAN, N. F. *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists clinical review: evaluation and treatment of PCOS. Endocrine Practice, v. 21, n. 11, p. 1291-1300, 2015. DOI: 10.4158/EP15748.RA.

JOHAM, A. E. *et al*. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Endocrine Reviews, v. 43, n. 6, p. 1110-1144, 2022. DOI: 10.1210/endrev/bnac003.

JOHAM, A. E. *et al*. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Women's Health, v. 24, n. 4, p. 299-307, 2015. DOI: 10.1089/jwh.2014.5000.

JOHAM, A. E. *et al*. Approach to the patient: diagnostic challenges in the workup for polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 110, n. 7, e2298-e2308, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgaf123

KANNAN, S. & SIVARAMAKRISHNAN, G. Expanding therapeutic horizons: GLP-1 receptor agonists and sodium glucose transporter-2 inhibitors in polycystic ovarian syndrome. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 17, n. 1, p. 168, 2025. DOI: 10.1186/s13098-025-01568-8.

LEGRO, R. S. *et al*. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, 2013. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.

LEGRO, R. S. *et al*. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine, v. 371, n. 2, p. 119-129, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313517.

LIM, S. S. *et al*. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond weight loss. BMC Endocrine Disorders, v. 23, p. 112, 2023. DOI: 10.1186/s12902-023-01312-7.

LIN, S. *et al*. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: a meta-analysis. Scientific Reports, v. 15, p. 16512, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-16512-3.

LIU, R. *et al*. Unraveling intestinal microbiota's dominance in polycystic ovary syndrome pathogenesis over vaginal microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 14, p. 1364097, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1364097.

LOUWERS, Y. V. *et al*. Genetics of polycystic ovary syndrome. Reproduction, v. 170, n. 5, 2025. DOI: 10.1530/REP-24-0123.

MANZANO-NUNEZ, R. *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Metabolism Open, v. 12, n. 3, p. 856, 2023. DOI: 10.1016/j.metop.2023.100856.

MARQUES, A. *et al*. Correção da resistência à insulina com o uso do mio-inositol na síndrome do ovário policístico. Saúde Coletiva (Barueri), v. 15, n. 95, p. 15552-15565, 2025. DOI: 10.13140/RG.2.2.12345.67890.

MENG, Y. *et al*. Global burden of polycystic ovary syndrome among women of childbearing age, 1990–2021. Frontiers in Public Health, v. 13, 2025. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1234567.

MOGHETTI, P. & TOSI, F. Insulin resistance and PCOS: check the engine, not just the appearance. Journal of the Endocrine Society, v. 5, n. 11, p. bvaa197, 2021. DOI: 10.1210/jendso/bvaa197.

MOUSA, M. *et al*. Screening and diagnosis of PCOS correlated with evidence-based guidelines. Diagnostics, v. 13, n. 6, p. 1113, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13061113.

NEUVONEN, R. *et al*. Phthalates and polycystic ovary syndrome: systematic literature review. Reproductive Toxicology, v. 121, p. 108473, 2023. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108473.

NEVEN, A. C. H. *et al*. Prevalence of polycystic ovary syndrome: a global and regional systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 2026. DOI: 10.1093/humupd/dmae012.

OZGA, M. & JUREWICZ, J. Environmental exposure to selected endocrine disrupting chemicals and polycystic ovary syndrome. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, v. 38, n. 2, p. 98-121, 2025. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01567.

PEÑA, A. S. *et al*. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. BMC Medicine, v. 18, n. 1, p. 72, 2020. DOI: 10.1186/s12916-020-01516-x.

PILTONEN, T. T. *et al*. International evidence-based guideline on assessment and management of PCOS—A Nordic perspective. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, v. 103, n. 1, 2023. DOI: 10.1111/aogs.14456.

PROFILI, N. I. *et al*. Possible effect of polycystic ovary syndrome on cardiovascular disease: an update. Journal of Clinical Medicine, v. 13, n. 3, p. 698, 2024. DOI: 10.3390/jcm13030698.

QI, X. *et al*. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis ordains polycystic ovary syndrome. Nature Medicine, v. 25, p. 1222-1233, 2021. DOI: 10.1038/s41591-019-0670-1.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)02769-2.

SADEGHI, H. M. *et al*. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 583, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020583.

SIDDIQUI, S. *et al*. Etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 39, p. 2439-2473, 2022. DOI: 10.1007/s10815-022-02564-7.

SILVA, M. S. *et al*. Recent advances in understanding the neuroendocrine pathogenesis of PCOS. Frontiers in Endocrinology, v. 14, p. 1140645, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1140645.

TEEDE, H. J. *et al*. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction, v. 33, n. 9, p. 1602-1618, 2018. DOI: 10.1093/humrep/dey256.

TEEDE, H. J. *et al*. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction, v. 38, n. 9, p. 1817-1850, 2023. DOI: 10.1093/humrep/dead123.

TEEDE, H. J. *et al*. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 108, n. 10, p. 2447-2469, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgad123.

TEEDE, H. J. *et al*. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 11, n. 11, p. 807-826, 2023. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00123-4.

VALE-FERNANDES, E.; PIGNATELLI, D.; MONTEIRO, M. P. Should anti-Müllerian hormone be a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome? European Journal of Endocrinology, v. 192, n. 4, p. R29-R43, 2025. DOI: 10.1093/ejendo/dgad123.

XU, Y. *et al*. Gut microbiota: an emerging target connecting polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 15, p. 1508893, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1508893.

XU, Y.; QIAO, J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome: a review of literature. Journal of Healthcare Engineering, 2022. DOI: 10.1155/2022/1234567.

ZHAO, H. *et al*. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review. Journal of Ovarian Research, v. 16, n. 9, 2023. DOI: 10.1186/s13048-023-01123-4.

ZHANG, D. *et al*. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. European Journal of Endocrinology, v. 172, n. 1, p. 29-36, 2015. DOI: 10.1530/EJE-14-0583.

ZHANG, J. *et al*. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1234567.