



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

MARIANE DE OLIVEIRA GOMES

DOSAGEM SÉRICA DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO COMO MARCADOR
DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

UBERABA

2024



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

MARIANE DE OLIVEIRA GOMES

DOSAGEM SÉRICA DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO COMO MARCADOR
DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação de mestrado apresentado à
Universidade Federal do Triângulo Mineiro,
como requisito para defesa do mestrado no
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Paula Espindula
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Augusto
Lombardi

UBERABA

2024



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

G615d Gomes, Mariane de Oliveira
Dosagem sérica do hormônio anti-Mülleriano como marcador diagnós-
tico da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática com
metanálise / Mariane de Oliveira Gomes. – 2024.
114 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2024
Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Espindula
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Augusto Lombardi

1. Síndrome do ovário policístico - Diagnóstico. 2. Hormônio anti-
mülleriano. 3. Confiabilidade dos dados. I. Espindula, Ana Paula. II.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 618.11



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

MARIANE DE OLIVEIRA GOMES

DOSAGEM SÉRICA DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO COMO MARCADOR
DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação de mestrado apresentado à
Universidade Federal do Triângulo Mineiro,
como requisito para defesa do mestrado no
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde

_____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Ana Paula Espindula - Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. (Avaliador)

Prof. (Avaliador)



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Dedico esta dissertação à Deus, por não ter deixado eu desistir em 2022.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Prof^ª Dra. Ana Paula Espindula por me orientar durante esses dois anos de mestrado, por seu carinho, paciência e cuidado para comigo.

Ao Prof. Dr. Leonardo Augusto Lombardi pelas oportunidades de assistir suas aulas, mesmo após a conclusão da minha graduação, como também por me inspirar como professor de Anatomia.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela oportunidade e aprendizado.

A UFTM, pela oportunidade e experiências.

Aos órgãos de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq pelos recursos diretos e indiretos concedidos a pós-graduação e a UFTM.

A banca examinadora, pelas contribuições.

À Deus, por ter sido o meu melhor amigo nos momentos mais sombrios.

A minha mãe, por desempenhar o papel de pai e mãe e me dar carinho.

A minha irmã, por sempre ser presente em todos os momentos da minha vida, me amar, passear comigo e acreditar no meu potencial.

A minha melhor amiga Letícia, por ser minha irmã de outra mãe.

Aos técnicos do laboratório de Anatomia- Jonas, Felipe, Marcus e Marcelo - pela amizade e fofocas.

Aos professores de Anatomia – Daniel, Fernando e Luciano - pela amizade e parceria.

Aos demais que não foram citados, mas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino-metabólico que mais afeta mulheres em idade reprodutiva e possui diferentes métodos de diagnóstico. **Objetivos:** A dosagem sérica do hormônio anti-mulleriano (AMH) tem sido proposta pelos pesquisadores como um marcador diagnóstico dessa síndrome, mas há divergências sobre este na literatura. **Materiais e métodos:** Para resolver essas divergências, uma revisão sistemática da literatura (RS) com metanálise foi feita, sendo realizadas buscas eletrônicas e manuais nos bancos de dados Cochrane Library, Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus e Web of Science e na literatura cinzenta Google Scholar, com o objetivo de identificar todos os estudos, sem limitação de tempo e idioma, que respondessem à pergunta desta revisão: “A dosagem sérica do hormônio anti-Mulleriano pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal/abdominal?”. Foram executadas a seleção dos estudos, extração de dados, análise do risco de viés dos estudos incluídos e análise da certeza da evidência, por meio da ferramenta QUADAS-2 e GRADE, respectivamente, além da análise dos dados e metanálise. **Resultados:** No total, 45 estudos foram incluídos na presente RS. Os estudos apresentaram baixo risco de viés nos domínios “Padrão de referência” e “Fluxo e tempo”, mas apresentaram risco de viés moderado e alto risco de viés nos domínios “Seleção de pacientes” e “Teste índice”, respectivamente. A metanálise para os estudos caso-controle apresentou uma sensibilidade e especificidade de 81 e 82%, enquanto que a metanálise para os estudos transversais apresentou uma sensibilidade e especificidade de 80 e 85%. A análise da certeza da evidência foi “baixa”. **Conclusão:** Essa RS evidenciou que a dosagem sérica do hormônio anti-Mülleriano pode ser usado como marcador diagnóstico da SOP se a idade, padronização dos ensaios, fenótipos e IMC forem considerados. Caso o contrário, esse hormônio deverá ser utilizado como adjuvante aos critérios diagnósticos da SOP estabelecidos por consensos e/ou diretrizes. E conjuntamente a isso, as concentrações séricas do AMH refletiram a gravidade da SOP.

Palavras-chave: Acurácia diagnóstica. Hormônio Anti-Mülleriano. Síndrome dos ovários Policísticos.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the endocrine-metabolic disorder that most affects women of reproductive age and has different diagnostic methods. **Objectives:** The serum level of anti-Mullerian hormone (AMH) has been proposed by researchers as a diagnostic marker for this syndrome, but there is disagreement about this in the literature. **Materials and methods:** To resolve these divergences, a systematic review of the literature with meta-analyses was carried out, with electronic and manual searches being carried out in the Cochrane Library, Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus and Web of Science databases and in the Google Scholar gray literature, with the aim of identify all studies, without time and language limitations, that answered the question of this review: “Can serum anti-Mullerian hormone measurement be used as a diagnostic marker for PCOS compared to serum androgen measurement and transvaginal/transabdominal ultrasound?” . The selection of studies, data extraction, analysis of the risk of bias of the included studies and analysis of the certainty of the evidence were performed, using the QUADAS-2 and GRADE tools, respectively, in addition to data analysis and meta-analysis. **Results:** In total, 45 studies were included in the present systematic review (SR). The studies presented a low risk of bias in the “Reference standard” and “Flow and time” domains, but presented a moderate risk of bias and a high risk of bias in the “Patient selection” and “Index test” domains, respectively. The meta-analysis for case-control studies presented a sensitivity and specificity of 81 and 82%, while the meta-analysis for cross-sectional studies presented a sensitivity and specificity of 80 and 85%. The analysis of the certainty of the evidence was “low”. **Conclusion:** This SR showed that serum levels of anti-Müllerian hormone can be used as a diagnostic marker for PCOS if age, standardization of tests, phenotypes and BMI are considered. Otherwise, this hormone should be used as an adjuvant to the PCOS diagnostic criteria established by consensus and/or guidelines. And together with this, serum AMH concentrations reflected the severity of PCOS. **Keywords:** Diagnostic accuracy. Anti-Müllerian Hormone. Polycystic ovary syndrome.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Atuação do FSH na Foliculogênese.....	20
Figura 2 - Atuação do AMH na Foliculogênese.....	20
Figura 3 - Atuação do LH na Foliculogênese.....	21
Figura 4 - Anovulação crônica.....	22
Figura 5 - Hiperandrogenismo.....	23
Figura 6 - Morfologia Ovariana Policística.....	24
Figura 7 - Fluxograma do PRISMA.....	36
Figura 8 - Análise do Risco de Viés dos estudos incluídos.....	47
Figura 9 - Sumário do Risco de Viés.....	48 e 49
Figura 10 - Metanálise dos estudos caso-controle.....	50 e 51
Figura 11 - Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos caso-controle.....	52
Figura 12 - Gráfico da característica operacional de receptor sumarizado (SROC) para os estudos caso-controle.....	53
Figura 13 - Metanálise dos estudos transversais.....	54 e 55
Figura 14 - Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos transversais.....	56
Figura 15 - Gráfico da característica operacional de receptor sumarizado (SROC) para os estudos transversais.....	57



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.....	38- 44
Tabela 2 - Concentração sérica de AMH de acordo com os fenótipos da SOP.....	58
Tabela 3 - Análise a certeza da evidência dos estudos caso-controle.....	59
Tabela 4 - Análise a certeza da evidência dos estudos transversais.....	60



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

LISTA DE SIGLAS

AE-PCOS - *“Androgen Excess and PCOS Society”*

AMH - Hormônio Anti-Mülleriano

AMHR - Receptor do Hormônio Anti- Mülleriano

DOR - Razão de Chances Diagnóstica

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

FSHR - Receptor do Hormônio Foliculoestimulante

GnRH - Hormônio Liberador de Gonadotrofina

GRADE - *“Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group”*

IC - Intervalo de confiança

LH - Hormônio Luteinizante

MOP - Morfologia Ovariana Policística

NIH - *“National Institutes of Health”*

PRISMA - *“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”*

RS - Revisão Sistemática

SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos

SROC - Característica Operacional do Receptor Sumarizado



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO	17
1.2 FOLICULOGÊNESE E O AMH.....	18
1.3 RELAÇÃO DO AMH COM A SOP	21
1.3.1 Oligo/Anovulação	21
1.3.2 Hiperandrogenismo	22
1.3.3 Morfologia ovariana policística	24
1.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SOP	24
1.4.1 Critérios do National Institutes of Health (NIH) de 1990	25
1.4.2 Critérios de Rotterdam	25
1.4.3 Critérios “Androgen Excess and PCOS Society” (AE-PCOS)	25
1.4.4 Workshop de metodologia baseada em evidências sobre a SOP, de 2012 ...	26
1.4.5 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2013	26
1.4.6 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2018	26
1.4.7 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2023	27
2 JUSTIFICATIVA	28
3 HIPÓTESE	28
4 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA/SOCIAL	28
5 OBJETIVOS	29
5.1 OBJETIVOS GERAIS	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
6 MÉTODOS	30



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

6.1 DESENHO DO ESTUDO	30
6.2 PERGUNTA DA PESQUISA	30
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
6.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA	31
6.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	32
6.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS	32
6.8 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	33
6.9 ANÁLISE DOS DADOS E METANÁLISE	33
7 RESULTADOS	35
7.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	37
7.2 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	46
7.3 METANÁLISE	50
7.3.1 Metanálise dos estudos caso-controle	50
7.3.2 Metanálise dos estudos Transversais	54
7.4 RELAÇÃO DO AMH COM OS FENÓTIPOS DA SOP	58
7.5 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)	59
8 DISCUSSÃO	61
8.1 LIMITAÇÕES	67
9 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICE A – Registro da revisão sistemática na PROSPERO	79
APÊNDICE B – Estratégia de busca para cada Base de dados	80
APÊNDICE C – Artigos excluídos com a razão da exclusão	82



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE D – Metanálise dos estudos caso-controle sem os artigos com alto risco de viés.....	84
APÊNDICE E – Metanálise dos estudos transversais sem os artigos com alto risco de viés.....	85
ARTIGO.....	86



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino-metabólico mais comum, com prevalência variando entre 4 - 21%, que afeta mulheres em idade reprodutiva e possui sua etiologia incerta, acreditando-se que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos (Azziz, 2018; Belenkaia *et al.*, 2019; Patel, 2018). Por muito tempo, essa síndrome foi caracterizada pela presença de anovulação crônica e sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo, segundo os critérios do National Institutes of Health (NIH) de 1990. Mas, em 2003, em Rotterdam, uma reunião de consenso conjunta entre a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM) expandiu esses critérios, exigindo, assim, a presença de dois dos seguintes: hiperandrogenismo, morfologia ovariana policística (MOP) e anovulação crônica para o diagnóstico da SOP (Fauser *et al.*, 2004).

Para que aconteça a ovulação, é necessário que ocorra o processo de formação do folículo (foliculogênese), crescimento e maturação folicular, iniciando-se com a formação do folículo primordial e terminando com o folículo dominante. Esse processo é influenciado pelo eixo hipotálamo-hipofisário, onde o hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e este age sobre a hipófise, o que faz com que a mesma libere os hormônios foliculoestimulante e luteinizante (FSH e LH, respectivamente). Esses dois hormônios são importantes para as duas fases distintas do ciclo menstrual, pois o FSH estimula a maturação folicular e o LH, a ovulação. Na SOP, as concentrações dos dois hormônios se encontram alteradas: o FSH diminuído, devido a enorme quantidade de pequenos folículos pré-antrais e antrais (folículos secundários e terciários), responsáveis pelo aumento do hormônio anti-Mülleriano (AMH), o qual possui uma ação contrária ao do FSH, e o LH, que permanece com a concentração elevada durante todo o ciclo menstrual, e como consequência disso não há o pico hormonal necessário para que o folículo dominante libere o óvulo. Dessa forma, a maturação dos folículos é interrompida, o que causa a anovulação (Baerwald, *et al.*, 2012; Patel, 2018).

O hiperandrogenismo, caracterizado pela presença de hirsutismo (excesso de pelos terminais em padrão masculino pelo corpo) acne e alopecia, também é causado pela



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

desregulação dos hormônios citados acima, pois a mesma resulta no aumento da concentração sérica de andrógenos circulantes no organismo (Azziz, 2018). O AMH, hormônio produzido pelas células granulosas de folículos primários (tendo sua secreção máxima em folículos antrais), quando elevado, estimula a expressão do LH por meio dos receptores de AMH localizados no hipotálamo e na hipófise, o que aumenta a secreção androgênica das células da teca interna (células localizadas ao redor do folículo), pois o LH estimula essas células a produzir os andrógenos. Além disso, o AMH inibe a expressão de receptores do FSH nos folículos e a expressão de aromatase (enzima que converte andrógenos em estrogênios) o que impede o crescimento folicular e resulta no aumento da concentração sérica de andrógenos. Em contrapartida, o andrógeno elevado estimula a secreção de AMH das células da granulosa, direta e indiretamente, ao estimular a expressão folicular dos receptores de FSH, amplificar o efeito desse hormônio e promover o crescimento folicular. Portanto, AMH e andrógenos elevados promovem-se mutuamente, o que favorece a presença do hiperandrogenismo em mulheres com SOP (Dewailly *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2020).

Outro sinal presente na SOP, é a MOP, a qual é definida pela presença de 12 ou mais folículos antrais (ou seja, àqueles que podem ser visualizados como cistos no córtex ovariano) em cada ovário, medindo de 2 à 9 mm de diâmetro, e/ou volume ovariano aumentado (>10 ml). No entanto, apenas a presença de ovários policísticos não expressa as características da SOP (Azziz, 2018; Fauser *et al.*, 2004). Ainda, o consenso de Rotterdam estabeleceu quatro fenótipos para a SOP, baseados nos sinais e sintomas citados acima: Fenótipo A (disfunção ovulatória, MOP e hiperandrogenismo), Fenótipo B (hiperandrogenismo e disfunção ovulatória), Fenótipo C (hiperandrogenismo e MOP) e o Fenótipo D (disfunção ovulatória e MOP) sendo o primeiro o mais grave (Fauser *et al.*, 2004).

No que diz respeito aos meios diagnósticos da SOP, o uso da ultrassonografia transvaginal é muito utilizado na análise da MOP, enquanto que na investigação do hiperandrogenismo observa-se aumento da concentração da testosterona total sérica e a diminuição da proteína de ligação dos hormônios sexuais (Azziz, 2018; Belenkaia *et al.*, 2019). Além destes, por estar em altos níveis em mulheres com SOP, alguns autores defendem o uso da dosagem do AMH no diagnóstico dessa síndrome (Sathyapalan *et al.*, 2018).



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Ao realizarem uma investigação nos níveis séricos de AMH, em uma população geral de adolescentes, Hart *et al.*, (2010) não conseguiram demonstrar que esse hormônio é um preditor da SOP. No entanto, ao examinarem a relação entre o AMH e a gravidade do fenótipo dessa síndrome, Jacob *et al.*, (2017) constataram que, além de poder atuar como marcador diagnóstico, o valor de AMH aumenta com os fenótipos mais acentuados. E, por meio de uma análise de acurácia diagnóstica que associou as concentrações de AMH sérico com a de testosterona total e com o volume ovariano policístico, Yue *et al.*, (2018) também defenderam o uso da dosagem sérica desse hormônio no diagnóstico da SOP.

Em 2013, Iliodromiti *et al.*, (2013) realizaram uma revisão sistemática (RS) para avaliar se o AMH pode prever a SOP e o resultado do estudo sugeriu que esse hormônio possui potencial para tal. Porém, após onze anos, nota-se a necessidade de atualizar esses dados e verificar se o AMH ainda é sugerido como um potencial marcador diagnóstico para a SOP, justificando uma nova RS. Em razão disso, o objetivo desta é responder se a dosagem sérica do hormônio AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal e abdominal, pois nota-se a falta de uma RS atual discorrendo e respondendo a tal pergunta, concluindo-se que o presente estudo é necessário para nortear os profissionais da saúde e as próximas pesquisas sobre a temática.

1.1 HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO

O AMH é uma glicoproteína dimérica pertencente a superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF- β), foi descoberto em 1940 por Alfred Jost, o qual descreveu o papel desse hormônio na diferenciação de gênero na fase embrionária. O AMH possui este nome pois, entre a 6ª e 8ª semana de gestação, ao ser produzido pelas células de *Sertoli*, ele induz a degeneração dos ductos de *Müller*, sendo um dos fatores para que o gênero biológico do embrião seja masculino. Enquanto que no gênero feminino, pelas células de *Sertoli* estarem ausentes, os ductos de *Müller* persistem e posteriormente se desenvolvem nas tubas uterinas, útero e parte superior da vagina. Porém, ainda que no sexo feminino não haja a presença das células de *Sertoli*, as mulheres produzem o AMH por meio das células da



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

granulosa de folículos pré-antrais e antrais, que o liberam no fluido folicular e na corrente sanguínea, podendo ser mensurável até a menopausa (Bedenk, *et al.*, 2020).

O AMH possui dois receptores “AMHR1” “AMHR2”, sendo o último mais conhecido. O AMHR2 é expresso principalmente nas células da granulosa de folículos em crescimento, nas células da teca dos folículos pré-antrais e antrais, nas células epiteliais dos ovários, como também no hipotálamo, células gonadotrópicas da hipófise, mamas, útero e a placenta, o que influencia a ação do AMH na SOP. Sua principal ação é regular a foliculogênese (Di Clemente *et al.*, 2021).

1.2 FOLICULOGÊNESE E O AMH

A foliculogênese consiste em dois estágios, pré-antral e antral, e o AMH participa dos dois, enquanto que o FSH e LH participam apenas do segundo. Nesses estágios há cinco tipos de folículos: primordiais, primários, secundários (pré-antrais), terciários (antrais) e o dominante (de *Graaf*). Os folículos primordiais são formados na vida fetal e as mulheres já nascem com uma determinada quantidade deles. São constituídos de um ovócito primário circundado por uma camada de células da granulosa (ou células foliculares) achatadas; os folículos primários são constituídos de uma única camada de células foliculares cuboides ao redor do ovócito primário e há o início da formação da zona pelúcida; os folículos secundários contêm mais de uma camada de células foliculares cuboides em torno do ovócito, dá-se o começo da formação das tecas interna e externa e eles adquirem em sua superfície receptores de FSH (FSHR); os terciários contêm o antro folicular, além das características anteriores; o folículo de *Graaf* é único e é semelhante aos terciários, com as diferenças no tamanho, no número de células da granulosa, maior desenvolvimento da teca interna e aumento da sua vascularização. Uma determinada porção de folículos primordiais são recrutados para serem maturados, mas só aquele que responder melhor ao FSH é selecionado para se tornar dominante (Junqueira e Carneiro, 2023).

Durante essas transformações, as células do estroma, situadas ao redor do folículo, passam por modificações que resultam na formação das tecas interna e externa. A teca interna é composta por células produtoras de esteroides, sua superfície tem receptores de LH (LHR) e,

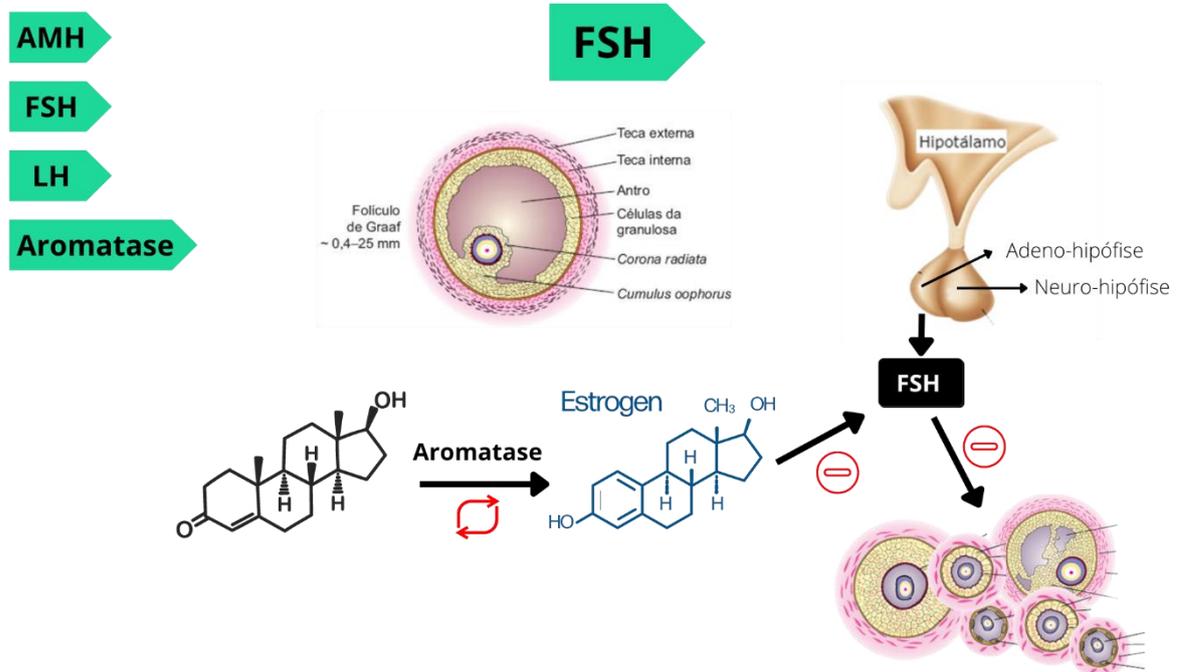


Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

quando estimuladas, essas células secretam andrógenos (androstenediona e testosterona) que se difundem para o interior do folículo e são convertidos em esteroides pelas células da granulosa. As células da teca externa são consideradas células musculares lisas que se organizam ao redor do folículo (Junqueira e Carneiro, 2023).

Para que a foliculogênese ocorra, a enzima aromatase e alguns hormônios entram em ação, como é o caso do FSH, AMH e LH. O FSH atua nos folículos até o ponto em que o folículo dominante seja selecionado, a aromatase transforma os andrógenos do folículo dominante em estrogênio e este fornece um *feedback* negativo à secreção hipofisária de FSH, a qual contribui, em partes, para a inibição dos outros folículos (Figura 1). Em contrapartida, quando o folículo dominante é selecionado, o AMH regula negativamente o recrutamento folicular inicial (ao exercer um efeito inibitório na transição do folículo primordial em folículo primário) e inibe o recrutamento cíclico dependente de FSH (ao dessensibilizar os FSHR dos folículos recrutados) desempenhando assim, um papel protetor aos folículos primordiais e contra a seleção prematura pelo FSH (Figura 2). Enquanto todo esse processo ocorre, os receptores de LH se formam nas células da granulosa do folículo dominante, o que faz com que este se torne mais responsivo ao LH do que ao FSH, e a produção de estradiol desse folículo atinja o pico que fornece um *feedback* positivo no hipotálamo e na hipófise, para estimular a onda de LH necessária para induzir a ovulação (Figura 3) (Baerwald *et al.*, 2012; Dewailly *et al.*, 2016; Pellatt *et al.*, 2011).

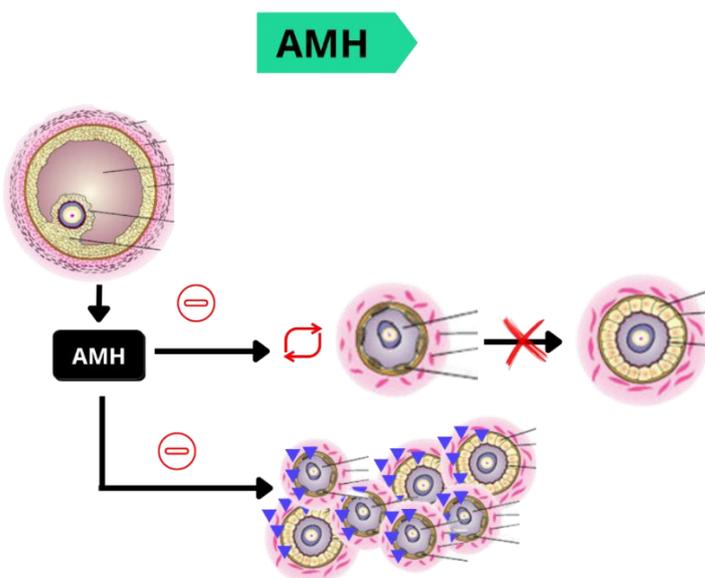
Figura 1 – Atuação do FSH na Foliculogênese



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.

Nota: AMH – Hormônio Anti-Mülleriano; FSH – Hormônio Folículo-estimulante; LH – Hormônio Luteinizante; Sinal positivo – estimulação; Sinal negativo – inibição; Duas flechas vermelhas curvadas - transformação

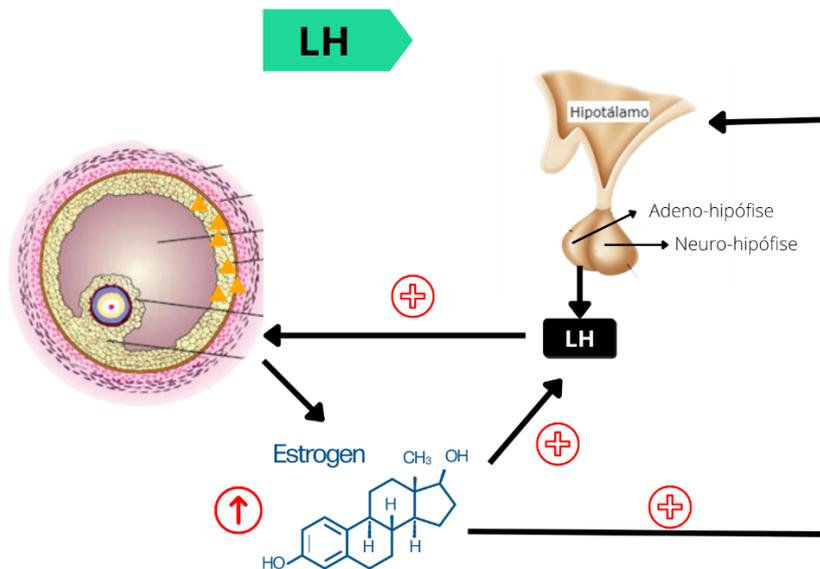
Figura 2 – Atuação do AMH na foliculogênese



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.

Nota: AMH – Hormônio Anti-Mülleriano; Sinal positivo – estimulação; Sinal negativo – inibição; Duas flechas vermelhas curvadas – transformação, Triângulos azuis – receptores do hormônio folículo-estimulante.

Figura 3 – Atuação do LH na foliculogênese



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.

Nota: LH – Hormônio Luteinizante; Sinal positivo – estimulação; Sinal negativo – inibição; Flecha vermelha para cima – aumento; Triângulos amarelos – receptores do hormônio folículo-estimulante.

1.3 RELAÇÃO DO AMH COM A SOP

Patologicamente, o AMH está envolvido nos três sinais e sintomas da SOP.

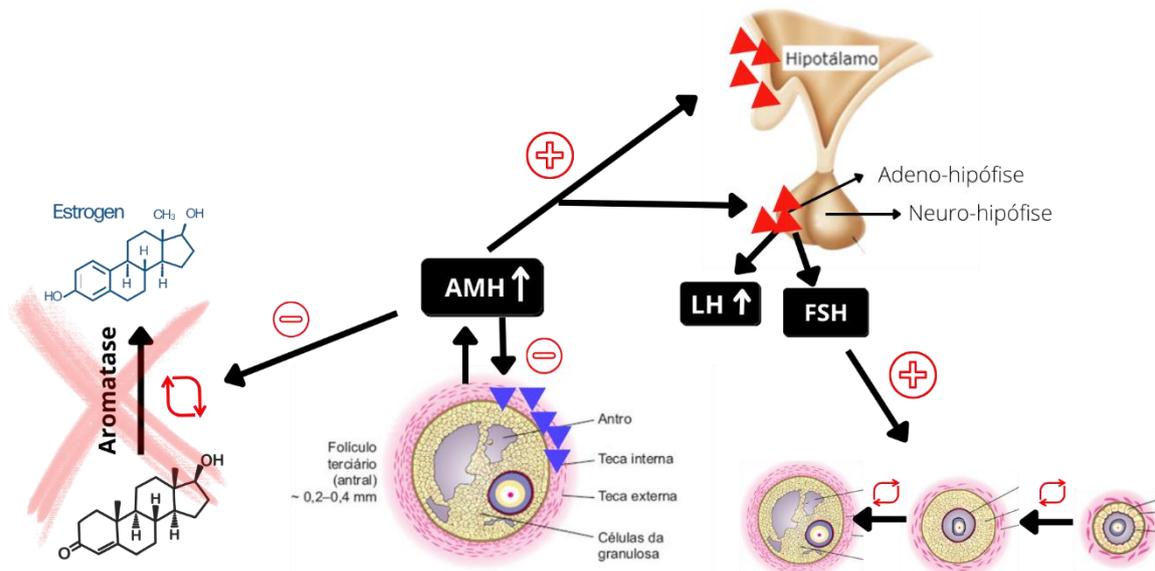
1.3.1 Oligo/Anovulação

A Oligoanovulação e a anovulação são definidas como a ovulação esporádica ou não ovulação, respectivamente, e elas estão intimamente relacionadas com o AMH (Figura 4). Fisiologicamente, os folículos pré-antrais e antrais produzem AMH em altas quantidades e conforme o folículo amadurece, a concentração sérica desse hormônio diminui e o de FSH aumenta, como dito anteriormente. Porém, na SOP, há um acúmulo de pequenos folículos desses tipos, o que proporciona um aumento acentuado na concentração sérica de AMH. Este, por sua vez, inibe a enzima aromatase, impedindo que os andrógenos produzidos por esses folículos sejam convertidos em estrogênio. Com isso, o *feedback* negativo que o estrogênio

enviaria para a secreção hipofisária de FSH não acontece e os folículos primários continuam sendo maturados para se tornarem folículos antrais. Em contrapartida, o aumento de AMH nesses folículos dessensibiliza seus FSHR, impedindo-os de se transformarem em folículos dominantes (Pellatt *et al.*, 2011; Rudnicka *et al.*, 2021).

O LH permanece em altos níveis na SOP e por consequência não sofre o pico necessário para que ocorra a ovulação. Uma explicação para isso é a estimulação hipotalâmica que o AMH realiza por meio de seus receptores AMHR2, o que possibilita um aumento da secreção de LH dependente de GnRH. Porém, essa hipótese ainda precisa ser elucidada com mais estudos (Cimino *et al.*, 2016).

Figura 4 – Anovulação crônica



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.

Nota: AMH – Hormônio Anti-Mülleriano; FSH – Hormônio Folículo-estimulante; LH – Hormônio Luteinizante; Sinal positivo – estimulação; Sinal negativo – inibição; Duas flechas vermelhas curvadas – transformação; Triângulos azuis- receptores do hormônio folículo-estimulante; Triângulos vermelhos – receptores do hormônio anti-Mülleriano.

1.3.2 Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo pode ser dividido em clínico e bioquímico. O primeiro é caracterizado pela presença de hirsutismo, ou seja, pelos em padrão masculino pelo corpo da mulher, acne e alopecia. Enquanto que o segundo baseia-se na medição de alguns andrógenos

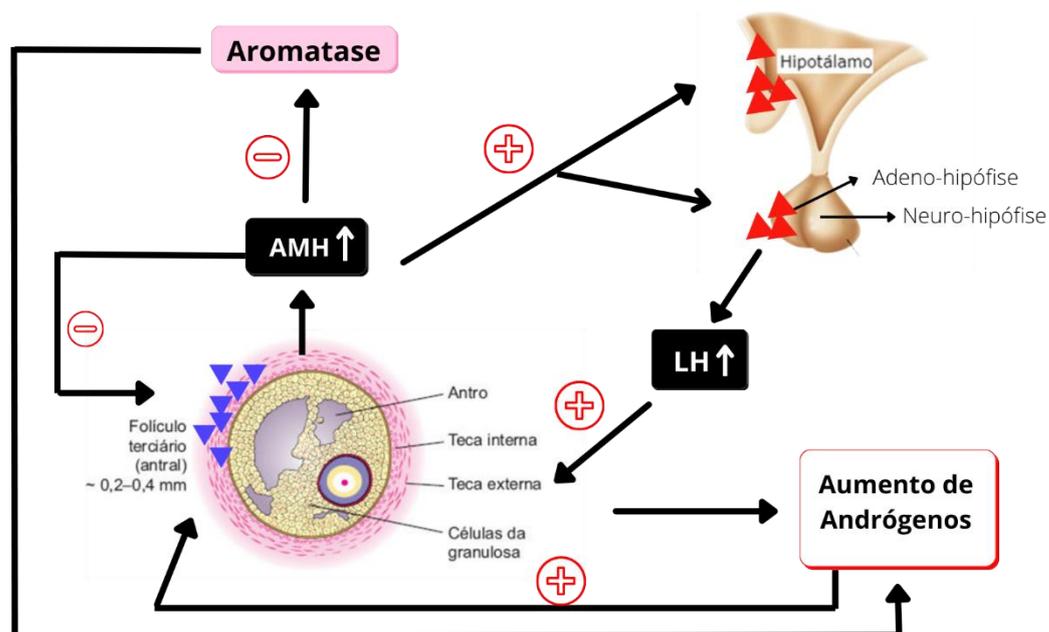
como testosterona, testosterona livre e androstenediona. Porém, outras doenças devem ser descartadas para determinar que o hiperandrogenismo é consequência da SOP (Teede *et al.*, 2023).

O AMH também detém um papel importante no hiperandrogenismo, por meio de três vias:

- 1 - A quantidade de pequenos folículos pré-antrais e antrais - estes possuem altos níveis de andrógenos em seu interior, como também de AMH;
- 2- O aumento das concentrações de LH por meio da estimulação hipotalâmica – O LH estimula as células da teca interna dos folículos a produzir mais andrógenos;
- 3- Inibição da aromatase - impede que haja a conversão desses andrógenos em estrogênio, o que causa o seu acúmulo.

Portanto, os andrógenos estimulam a expressão folicular de FSHR; o FSH promove o crescimento folicular, que é interrompido no estágio pré-antral e antral pela alta quantidade de AMH dos outros folículos; há o acúmulo de mais folículos nesses estágios e, por fim, o AMH elevado inibe a expressão da aromatase, o que impede a conversão de andrógenos em estrogênio (Figura 5) (Cimino *et al.*, 2016; LV *et al.*, 2020; Pellatt *et al.*, 2011).

Figura 5 – Hiperandrogenismo



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.



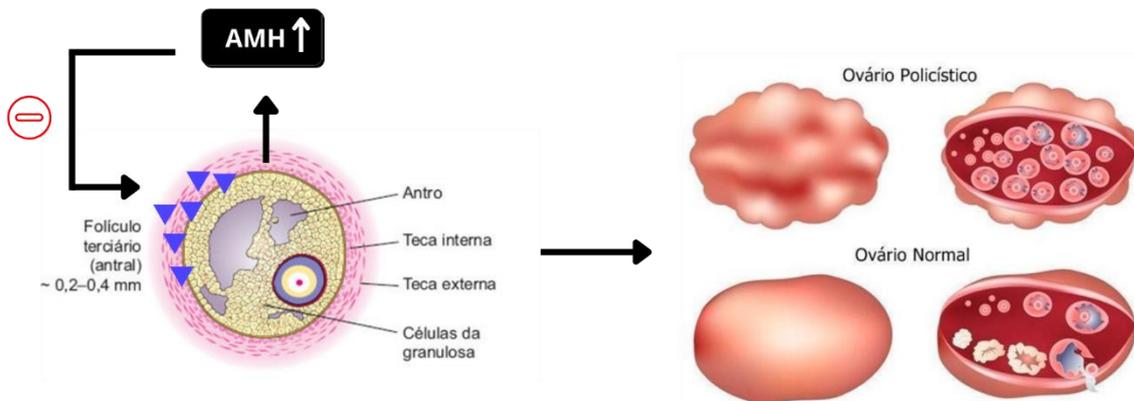
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Nota: AMH – Hormônio Anti-Mülleriano; LH – Hormônio Luteinizante; Sinal positivo – estimulação; Sinal negativo – inibição; Triângulos azuis- receptores do hormônio folículo-estimulante; Triângulos vermelhos – receptores do hormônio anti-Mülleriano.

1.3.3 Morfologia ovariana policística

O mecanismo da MOP foi explicado em grande parte por meios dos mecanismos da oligo/anovulação e hiperandrogenismo e também envolve o AMH. A concentração sérica alta de AMH inibe os FSHR, os folículos não terminam seu amadurecimento e se acumulam no estágio pré-antral e antral dentro dos ovários, dando a eles a característica de MOP (Figura 6). No entanto, a presença de ovários policísticos por si só não garante a SOP (Fauser *et al.*, 2004).

Figura 6 – Morfologia Ovariana Policística



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de Junqueira e Carneiro, 2023.

Nota: AMH – Hormônio Anti-Mülleriano; Sinal negativo – inibição; Triângulos azuis- receptores do hormônio folículo-estimulante.

1.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SOP

A SOP pode ser diagnosticada por meio de alguns critérios estabelecidos em consensos e diretrizes. Esses diferem nos esquemas diagnósticos, mas geralmente utilizam os mesmos recursos. Até o momento há três consensos, três diretrizes e um workshop estabelecidos (as), sendo eles (as), em ordem cronológica: Critérios do “National Institutes of Health” de 1990, de Rotterdam, do “Androgen Excess and PCOS Society”, do Workshop de



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

metodologia baseada em evidências sobre a SOP, da diretriz de 2013, da diretriz de 2018 e da diretriz de 2023.

1.4.1 Critérios do National Institutes of Health (NIH) de 1990

Os primeiros critérios de diagnóstico padrão da SOP surgiram dos anais de uma conferência de especialistas, em endocrinologia médica e reprodutiva, patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde Infantil e Doenças Humanas do NIH, em 1990. Os participantes votaram nas características que mais representavam essa síndrome, sendo elas em ordem de importância: hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e disfunção ovulatória, com exclusão de distúrbios secundários (Chang, *et al.*, 2021).

1.4.2 Critérios de Rotterdam

Em 2003, em Rotterdam, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM) realizaram uma reunião de consenso com especialistas, durante o qual a MOP foi adicionada aos critérios. Estes, por sua vez, exigiam que dois dos três critérios a seguir estivessem presentes para diagnosticar-se SOP: oligo e/ou anovulação, sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo e MOP. Assim como os critérios de NIH, distúrbios secundários também deveriam ser excluídos.

Nesses critérios, a MOP é definida pela presença de 12 ou mais folículos antrais (ou seja, aqueles que podem ser visualizados como cistos no córtex ovariano) em cada ovário medindo de 2 à 9 mm de diâmetro, e/ou volume ovariano aumentado (>10 ml). Além disso, o consenso de Rotterdam estabeleceu quatro fenótipos para SOP: Fenótipo A (disfunção ovulatória, MOP e hiperandrogenismo), Fenótipo B (hiperandrogenismo e disfunção ovulatória), Fenótipo C (hiperandrogenismo e MOP) e o Fenótipo D (disfunção ovulatória e MOP) sendo o primeiro o mais grave (Fauser *et al.*, 2004).

1.4.3 Critérios “Androgen Excess and PCOS Society” (AE-PCOS)



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

A AE-PCOS é uma organização dedicada a promover o conhecimento e a pesquisa clínica e básica em todos os aspectos dos distúrbios do excesso de andrógenos, como a SOP, hiperplasia adrenal não clássica, hirsutismo idiopático e adrenarca prematura. Em 2006, esse grupo convocou uma força-tarefa de especialista e recomendou que os hiperandrogenismos clínico e bioquímico são essenciais para o diagnóstico da SOP, a acne e a alopecia não poderiam ser utilizadas como sinais clínicos de hiperandrogenismo e a MOP passou de 12 para 25 folículos antrais por ovário (se a tecnologia mais recente de ultrassom com frequência de transdutor ≥ 8 MHz fosse utilizada), além de delimitar os fenótipos da SOP à três dos quatro critérios de Rotterdam: Fenótipos A, B e C. Porém os critérios da AE-PCOS não foram amplamente adotados (Azziz *et al.*, 2006).

1.4.4 Workshop de metodologia baseada em evidências sobre a SOP, de 2012

Em 2012, o NIH patrocinou um Workshop de metodologia baseada em evidência, com características de um consenso sobre a SOP, com o objetivo de revisar as atualizações da ciência na área. Eles propuseram o uso dos critérios de Rotterdam com especificação do fenótipo (Chang *et al.*, 2021).

1.4.5 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2013

Em 2013, as diretrizes baseadas em evidências, para o diagnóstico de SOP, substituíram os consensos. A diretriz de 2013 recomendou a utilização dos critérios de Rotterdam no diagnóstico da SOP, a utilização do hiperandrogenismo como base no diagnóstico de adolescentes, etc. Foi orientado também o uso de contraceptivos hormonais como tratamento de primeira linha para anomalias menstruais e prática de exercícios físicos para mulheres com SOP com sobrepeso (Legro *et al.*, 2013).

1.4.6 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2018



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

A diretriz de 2018 enfatizou que o critério diagnóstico para SOP em adolescentes continuaria sendo o hiperandrogenismo com a adição da disfunção ovulatória, porém o uso da ultrassonografia não foi recomendado nessa. Para mais, foi aconselhado o uso de ultrassom com tecnologia refinada no diagnóstico de mulheres adultas, o que fez o número de folículos antrais por ovário passar de 12 para 20 (Teede *et al.*, 2018).

1.4.7 Diretriz baseada em evidências sobre a SOP, de 2023

A última diretriz publicada, em agosto de 2023, recomendou que o diagnóstico da SOP deve ser realizado utilizando a diretriz internacional baseada em evidências de 2018, a qual se baseou nos critérios de Rotterdam, com a dosagem sérica do AMH sendo uma alternativa à ultrassom na análise da MOP. O AMH e a ultrassonografia ainda não são recomendados em adolescentes, devido a sua baixa especificidade, assim como a dosagem sérica do AMH como teste diagnóstico único para SOP. Ainda, é aconselhado que os profissionais da saúde sejam treinados na contagem cuidadosa e meticulosa dos folículos por ovário (Teede *et al.*, 2023).

Por mais que as diretrizes estejam atualizadas e haja um acompanhamento nas mudanças relacionadas ao diagnóstico da SOP, a qualidade das evidências, nas quais as diretrizes se basearam, foram consideradas moderadas a baixas, devido à escassez de estudos clínicos randomizados (Legro *et al.*, 2013; Teede *et al.*, 2018; Teede *et al.*, 2023). Dessa forma, constata-se a necessidade da realização de uma RS para responder se a dosagem sérica do hormônio AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal e abdominal.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

2 JUSTIFICATIVA

A utilização da dosagem sérica do hormônio AMH como marcador diagnóstico para SOP pode ser de extrema importância clínica e científica, pois o AMH sérico não é afetado pelo ciclo menstrual, e seus níveis podem refletir o número de folículos antrais, o que possibilita o uso da sua dosagem sérica em qualquer dia do ciclo menstrual, como também nos casos em que a ultrassonografia não for acessível (Sreuli *et al.*, 2008; Yue *et al.*, 2018).

Diante disso, nota-se que uma resposta por meio de uma RS, a qual está no topo da pirâmide da evidência científica, à questão do uso ou não da dosagem sérica do AMH como marcador diagnóstico da SOP, será de grande valia para o meio clínico e científico.

3 HIPÓTESE

Por se tratar de um trabalho secundário, a RS não possui uma hipótese a ser feita, mas possui uma questão de pesquisa baseada em uma hipótese feita em estudos primários (Delgado-Rodríguez *et al.*, 2018).

4 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA/SOCIAL

A presente pesquisa apresenta caráter relevante científico e social pois a SOP acomete grande parte das mulheres em idade reprodutiva, sendo de suma importância o seu diagnóstico, para posterior tratamento. Sendo assim, a dosagem sérica do AMH ser classificada como marcador diagnóstico da SOP possibilitaria o diagnóstico precoce de mais mulheres com essa síndrome, por meio de instrumentos mais acessíveis com relação ao custo e tempo.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma sistematização de dados reprodutível e transparente da literatura sobre a validade diagnóstica da dosagem sérica do hormônio AMH em mulheres com SOP.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Responder se a dosagem sérica do hormônio AMH comparada com a dosagem sérica da testosterona total e/ou com a análise da morfologia ovariana policística é um melhor marcador diagnóstico da SOP;
- Avaliar a validade diagnóstica do AMH no diagnóstico da SOP;
- Analisar se os níveis de AMH refletem a gravidade da SOP.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma RS e essa é um tipo de investigação focada em uma questão bem definida, com o objetivo de identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis (Galvão *et al.*, 2014). Por essa razão, foi realizado o registro desta RS na base de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) (PROSPERO, 2011), com o número de registro CRD42022346465, a fim de garantir transparência, reprodutibilidade e evitar duplicação de esforços. O registro do protocolo na PROSPERO se encontra no Apêndice A.

6.2 PERGUNTA DA PESQUISA

A dosagem sérica do hormônio anti-Mülleriano pode ser usada como marcador diagnóstico da Síndrome dos ovários policísticos comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal/abdominal?

Estratégia adotada: PIRD (**P**articipantes, **I** teste a ser avaliado [*index test*], **R** teste de referência/padrão ouro [*reference test*], **D** diagnóstico de interesse)

P: Mulheres com SOP

I: Dosagem sérica do AMH

R: Dosagem sérica de testosterona total e/ou ultrassonografia transvaginal/
abdominal

D: Validade diagnóstica para a SOP

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para realizar essa revisão, foram incluídos estudos feitos em seres humanos, publicados em todos os idiomas até o período de agosto de 2023 e que respondessem à



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

pergunta da pesquisa. Além disso, só foram incluídos os artigos que utilizassem os critérios de Rotterdam (2003) ESHRE/ASMR, os da “National Institutes of Health” de 1990, do “Androgen Excess and PCOS Society”, das “Diretrizes baseadas em evidências sobre SOP” de 2013, 2018 e 2023 para diagnosticar mulheres com SOP (Azziz *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2021; Fauser *et al.*, 2004; Legro *et al.*, 2013; Teede *et al.*, 2018, 2023).

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

1. Artigos que não respondessem a pergunta da RS;
2. Estudos feitos em adolescentes, pois estas possuem imaturidade ovariana e por consequência disso, a avaliação da morfologia ovariana policística não é recomendada (Teede *et al.*, 2023);
3. Poster, resumo de congresso ou conferência e *short communication*;
4. Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas;
5. Estudos que contivessem participantes que possuíssem alguma outra patologia;
6. Artigos que avaliassem a substituição da análise da morfologia ovariana policística pela dosagem do AMH;
7. Artigos em que o objetivo era combinar a dosagem do AMH com a de outros hormônios no diagnóstico da SOP;
8. Estudos em que as participantes foram submetidas a estimulação ovariana;
9. Estudos em que foram utilizados critérios diferentes dos de Rotterdam, NIH, AE-PCOS ou das diretrizes baseadas em evidências sobre SOP de 2013, 2018 e 2023;
10. Artigos que utilizassem a dosagem do AMH para avaliar algum método estatístico.

6.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED; COCHRANE LIBRARY, EMBASE, LILACS, SCOPUS e WEB OF SCIENCE. Além disso, foi efetuada uma busca na literatura cinzenta *Google Scholar*, como também um rastreio manual da lista de referências de cada estudo incluído e consulta a especialistas na temática. A remoção dos artigos duplicados foi realizada por meio do gerenciador de referências EndNote Web.

A estratégia de busca desenvolvida para a base de dados Pubmed foi considerada padrão e foi adequada para as outras bases de dados de acordo com seus critérios. As estratégias de buscas para cada base de dados constam no Apêndice B.

6.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Duas revisoras independentes (MOG e JOG) selecionaram os artigos incluídos em duas fases. Fase I, as duas revisoras avaliaram os títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade; Fase II, leitura completa dos textos seguindo os critérios da fase I; em seguida, as informações encontradas foram cruzadas. As discordâncias foram resolvidas por uma terceira revisora (APE) e esta participou antes que a decisão final fosse tomada de ambas as fases.

6.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Duas revisoras independentes (MOG e JOG) coletaram os dados dos artigos selecionados. Uma vez selecionados, as informações recuperadas foram cruzadas com a terceira revisora (APE). As informações coletadas foram: autor; tipo de estudo; ano de publicação; país; características das participantes (tamanho da amostra, sexo, idade e IMC); tipo de ensaio para o AMH, pontos de cortes do AMH e sensibilidade e especificidade destes. Os desacordos foram discutidos entre as revisoras.

O Software Ryyan (Ouzzani *et al.*, 2016) foi usado para coletar referências e realizar as fases I e II.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

6.8 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Para a análise do risco de viés individual dos estudos incluídos foi utilizada a ferramenta QUADAS – 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (Whiting *et al.*, 2011), a qual dispunha de quatro domínios: seleção dos pacientes, teste índice, padrão referência e fluxo e tempo. Os estudos foram caracterizados como: “alto risco de viés”, quando o estudo atingiu 49% de pontuação de “sim”; “risco de viés moderado”, quando o estudo atingiu de 50% a 69% de pontuação de “sim” e “baixo risco de viés”, quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuação “sim”. As divergências foram resolvidas entre as revisoras. A inspeção do gráfico de semáforo ou de barras, que foi construído por meio do software RevMan, verificou a existência de viés de publicação para cada estudo adicionado. Os gráficos simétricos indicam um “baixo risco”, enquanto os gráficos assimétricos indicam um “alto risco” de viés de publicação.

6.9 ANÁLISE DOS DADOS E METANÁLISE

Foi realizada a síntese dos dados por meio da análise estatística sobre a validade diagnóstica da dosagem sérica do AMH em mulheres com SOP. A metanálise foi conduzida usando o software Meta-DiSc 1.4. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi examinada por meio da estatística I^2 . As evidências de heterogeneidade foram consideradas significativas quando uma estatística I^2 grande (I^2 75%) foi encontrada. Nesse caso, foi realizada a meta-regressão, para identificar os possíveis fatores da alta heterogeneidade, como também foi realizada a análise de sensibilidade, considerando o risco de viés dos estudos incluídos.

O método GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) foi utilizado para a análise da certeza da evidência, aplicado a testes diagnósticos, para os desfechos encontrados, ou seja, o quanto de certeza essa RS tem de que a estimativa final está próxima da realidade (Guyatt *et al.*, 2009). Assim a certeza da evidência poderia ser classificada como: alta, é pouco provável que futuras pesquisas alterem a confiança da estimativa do efeito; certeza moderada, é provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante da confiança na estimativa do efeito, podendo até mesmo



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

alterar a estimativa; certeza baixa, é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa do efeito, potencialmente alterando a estimativa ; certeza muito baixa, qualquer estimativa do efeito é muito incerta, ou seja, há pouca certeza que a estimativa do efeito corresponda a realidade. O GRADE considerou o risco de viés, evidência indireta, inconsistência dos resultados, imprecisão das estimativas, viés de publicação, efeito de grande magnitude e potenciais fatores de confusão. As tabelas de resumo dos resultados foram produzidas com o auxílio do software on-line GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2013).

Os resultados foram apresentados em formato de tabela com síntese narrativa. Foram incluídos na metanálise os desenhos de estudos que apresentaram mais de dois artigos, como também aqueles que expressaram os dados de sensibilidade e especificidade. Gráficos de característica operacional de receptor sumarizado (SROC) e gráficos em floresta foram desenvolvidos com auxílio do software Meta-DiSc 1.4.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

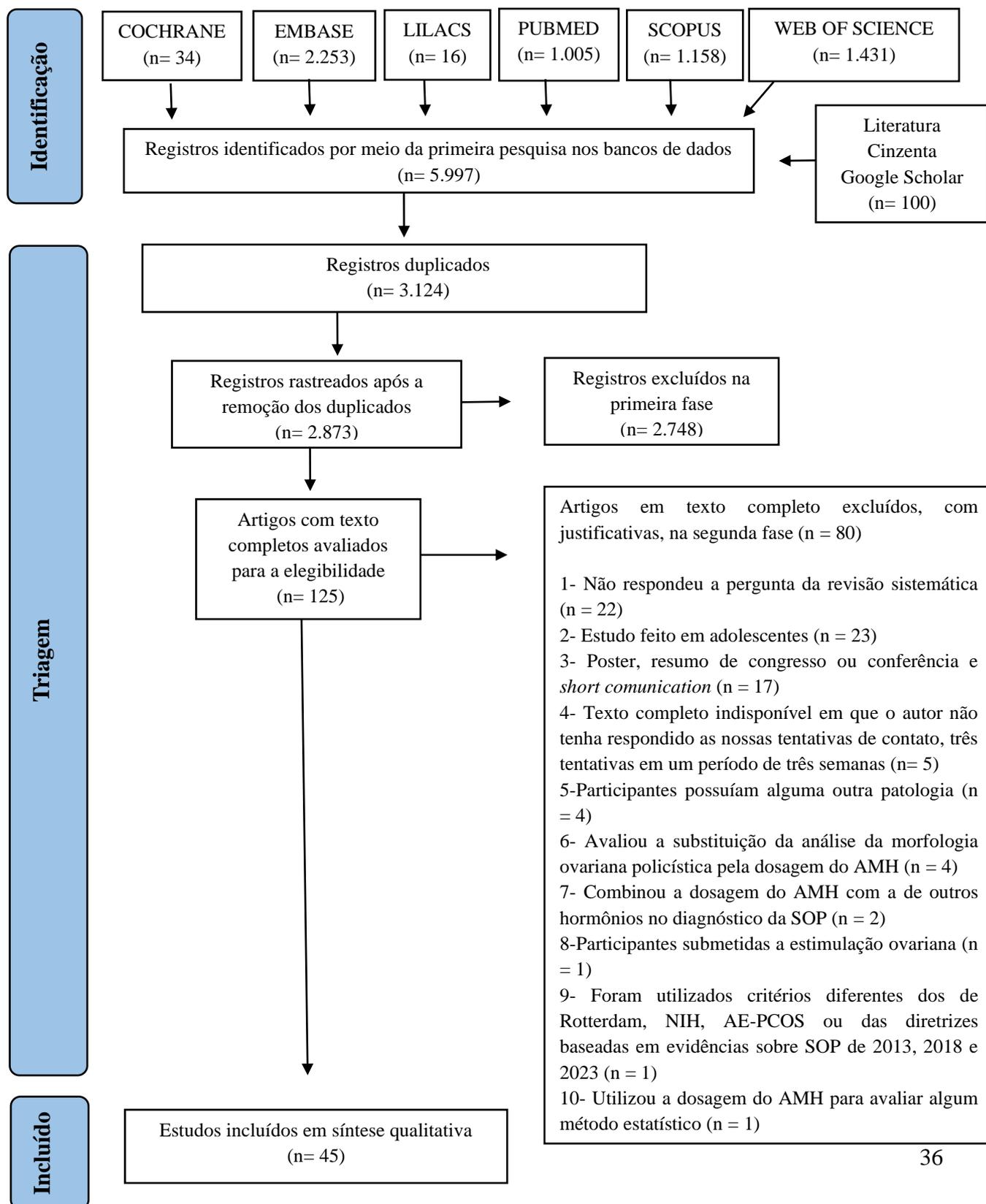
7 RESULTADOS

A busca nas bases de dados e na literatura cinzenta gerou 5997 artigos. Desses, 3124 eram duplicados, e ao excluir os mesmos, restaram 2873 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos de cada estudo, 2748 registros foram excluídos por não se adequarem ao tema, e com isso, 125 artigos foram considerados eleitos e lidos na íntegra. Da leitura dos textos completos, 45 se adequaram aos critérios de inclusão (Figura 7). Os artigos excluídos após a leitura do texto completo e seu respectivo motivo de exclusão se encontram no Apêndice C.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 7 – Fluxograma do PRISMA





Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado de PRISMA (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”) (Page *et al.*, 2020).

7.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os dados coletados dos artigos com as características de cada estudo, para responder a pergunta de interesse, se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Critérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
1. Abbara, A. <i>et al.</i> (2019) Reino Unido	Coorte	85 (Rotterdam) 107 (2018 International Criteria)	97 (Rotterdam) 75 (2018 International Criteria)	31,0 ±4,6 (Participantes com SOP)	23,7 ±5,1	Rotterdam e 2018 International Criteria	Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,84	0,7	-	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
2. Ahmed, N. <i>et al.</i> (2019) Arábia Saudita	Caso - Controle	98	98	21±3,5 (controles) 23±9 (casos)	23±5,94 (controles) 25,1±6,98 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,72	0,7	3,19	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
3. Alhassan, S. <i>et al.</i> (2023) Sudão	Transversal	300	300	28,9 ±5,9	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático ASYS	0,99	1	3,95	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
4. Bahadur, K. <i>et al.</i> (2020) Paquistão	Transversal	-	140 pacientes com suspeita de SOP	26,73 ±5,07	30,43 ±4,83	Rotterdam	Imunoensaio de quimioluminescência Architect ci 8200	0,918	0,747	4,9	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
5. Baker, E. <i>et al.</i> (2018) Egito	Transversal	17	53	26,24 ±4,90 (controles) 25,96 ±5,70 (casos)	25±4,7 (controles) 29,94±5,20 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,59	0,82	5,97	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
6. Bozdog, G. <i>et al.</i> (2019) Turquia	Transversal	190	78 (Rotterdam); 24 (NIH); 60 (AE-PCOS)	-	-	Rotterdam, NIH e AE-PCOS	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH (AE-PCOS)	0,385 (Rotterdam); 0,5 (NIH) e 0,333 (AE-PCOS)	0,911 (Rotterdam); 0,932 (NIH) e 0,91 (AE-PCOS)	4,17 (Rotterdam); 5,00 (NIH); 4,38 (AE-PCOS)	O AMH tem validade fraca a razoável para diagnosticar SOP, exceto para pacientes com todas as três características da síndrome (fenótipo A).
7. Carmina, E. <i>et al.</i> (2016) Sicília	Caso - Controle	47	113	23 ±4,3 (casos)	27,9 ±7,3	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,79 (para todos os indivíduos) 0,79 (para indivíduos anovulatórios)	0,91 (para todos os indivíduos) 0,96 (para indivíduos anovulatórios)	4,5 (para todos os indivíduos); 4,7 (para indivíduos anovulatórios)	O AMH não é útil como critério diagnóstico em todos os indivíduos com suspeita de SOP, mas pode ser útil em indivíduos anovulatórios



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Crítérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
8. Jacob, S.L. <i>et al.</i> (2017) Reino Unido	Transversal	109	102	33,2 ±4,3 (controles) 29,6 ±4,8 (casos)	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,881	0,732	4,06	O AMH é útil no diagnóstico de SOP, mas possui melhor desempenho se usado em substituição de um dos três critérios de Rotterdam
9. Jamil, S.A. <i>et al.</i> (2016) Iraque	Caso - Controle	263	263	29,02 ±6,04 (controles) 26,78 ±4,95 (casos)	69,25 ±12,83 (controles) 76,11 ±14,29 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,863	0,741	3,375	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP e esteve em maior quantidade no fenótipo A, o que reflete a gravidade dessa síndrome
10. Kalkkad, V. <i>et al.</i> (2020) Índia	Caso controle	488	200	31,27 ±4,77 (controles) 29,35 ±3,72 (casos)	25,84 ±4,44 (controles) 27,25 ±4,58 (casos)	Rotterdam	Imunoensaio quimioluminescente Access AMH	0,671 (20 à 29 anos) 0,852 (30 à 40 anos)	0,812 (20 à 29 anos) 0,726 (30 à 40 anos)	5,46 (para a faixa etária de 20 a 29 anos) e 3,46 (para a faixa etária de 30 a 39)	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP quando houver algum dilema nos critérios de Rotterdam
11. Königer, A. <i>et al.</i> (2014) Alemanha	Caso - Controle	48	80 (59 SOP grave e 21 SOP leve)	34,0 ±5,5 (controles) 27,1 ±5,8 (SOP grave) 29,3 ±5,8 (SOP leve)	24,3 ±4,4 (controles) 29,1 ±7,4 (SOP grave) 26,7 ±7,0 (SOP leve)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,847 (SOP grave) 0,714 (SOP leve)	0,896 (SOP grave e leve)	3,5	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, especialmente nos casos em que ultrassonografia transvaginal não for viável ou em pacientes sem hiperandrogenismo
12. Kumari, A. <i>et al.</i> (2018) Índia	Caso - Controle	80	80	28 ±4,66 (controles) 26 ±4,5 (casos)	23,73 ±4,37 (controles) 25,65 ±5,22 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AMH-EIA Beckman Coulter	0,9125	0,95	5	AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
13. Leome, L. <i>et al.</i> (2007) França	Caso - Controle	18	42	29,1 ±1,2 (controles) 22,1 ±0,6 (casos)	23,4 ±0,7 (controles) 22,1 ±0,6 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AMH-EIA Beckman Coulter	-	-	-	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, especialmente em mulheres com sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Critérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
14. Li, Y. <i>et al.</i> (2012) China	Caso - Controle	61	130 (62 SOP hiperandrogênica e 69 SOP não hiperandrogênica)	30,31 ± 3,83 (controles) 29,95 ± 4,13 (SOP hiperandrogênica) 29,22 ± 4,07 (SOP não hiperandrogênica)	20,52 ± 1,58 (controles) 20,1 ± 5,76 (SOP hiperandrogênica) 23,35 ± 5,22 (SOP não hiperandrogênica)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático DSL	0,65 (para todos os tipos de SOP) 0,82 (SOP hiperandrogênica) 0,64 (SOP não hiperandrogênica)	0,62 (para todos os tipos de SOP) 0,64 (SOP hiperandrogênica) 0,62 (SOP não hiperandrogênica)	3,92 (para todos os tipos de SOP) 4,23 (SOP hiperandrogênica) 3,76 (SOP não hiperandrogênica)	O AMH não é adequado para o diagnóstico de todos os tipos de SOP, mas é adequado apenas para o subtipo que possui o hiperandrogenismo
15. Mahran, A. (2015) Egito	Transversal	-	200	29,7	28,6	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático USCAN	-	-	-	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
16. Malhotra, N. <i>et al.</i> (2023) Índia	Caso - Controle	538	608	30,33 ± 3,8 (controles) 28,29 ± 3,8 (casos)	24,44 ± 3,2 (controles) 26,33 ± 4,1 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,9145	0,9071	6,06	O AMH é útil no diagnóstico de SOP, mas possui melhor desempenho se usado como substituto da morfologia ovariana policística
17. Matsuzaki, T. <i>et al.</i> (2017) Japão	Caso - Controle	95	114	28,2 ± 7,9 (controles) 30 ± 6,4 (casos)	21,6 ± 2,8 (controles) 23,9 ± 6,3 (casos)	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimoluminescência Elecsys AMH	0,447	0,768	7,33	O AMH sozinho não possui um bom potencial para prever SOP, mas pode ser usado como substituto da morfologia ovariana policística
18. Moursi, M.O. <i>et al.</i> (2023) Catar	Caso - Controle	100	100	32,96 (controles) 31,75 (casos)	29,37 (controles) 29,59 (casos)	Rotterdam	-	0,79	0,81	3,75	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, podendo ser usado como teste de triagem ou adjuvante aos critérios de Rotterdam
19. Okcu, N.T. <i>et al.</i> (2018) Turquia	Transversal	50	50	29,56 ± 4,92 (controles) 26,2 ± 4,89 (casos)	23,9 (controles) 25,7 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Sunred Biological Technology (China)	0,84	0,8	4,1	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, especialmente nos casos em que a ultrassonografia transvaginal não for viável ou em pacientes sem hiperandrogenismo



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Crterios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
20. Quinn, M.M. <i>et al.</i> (2017) EUA	Transversal	245	391	33,3 (controles) 29,3 (casos)	24,5 (controles) 32,6 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,84	0,77	7,75	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, especialmente se for ajustado por idade
21. Ramezani Tehrani F. <i>et al.</i> (2021) Irã	Caso-controle	500	303	33,1 ±4,6 (controles) 27,9 ±4,6 (casos)	26,5 ±4,5 (controles) 26,7 ±5,7 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	-	-	4,54 (método Bayesiano) e 4,60 (método PSI)	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
22. Ran, Y. <i>et al.</i> (2021) China	Caso-controle	631	1.631	-	-	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Beckman DXI800	-	-	-	O AMH não tem potencial como biomarcador diagnóstico devido sua variação nas concentrações entre os diferentes subgrupos de SOP, no entanto ele poderia ajudar a diferenciar os subgrupos clínicos
23. Rashidi, B.H. <i>et al.</i> (2016) Irã	Coorte	197	595	29,96 ±5,91 (controles) 26,94 ±4,57 (casos)	25,83 ±4,45 (controles) 22,27 ±4,91 (casos)	Rotterdam	Radioimunoensaio Abbott Laboratories S.A	0,728	0,784	3,77	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
24. Saadullah, S.M. e Sulaiman, D.M. (2018) Iraque	Caso - Controle	40	50	27,57 ±6,45 (controles) 26,88 ±6,76 (casos)	24,18 ±3,21 (controles) 27,17 ±5,24 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AnshLabs	-	-	-	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
25. Sadiq, I. <i>et al.</i> (2018) Paquistão	Transversal	50	51	33,3 ±0,4 (controles e casos)	27,0 ±0,6 (controles) 26,6 ±0,6 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático disponíveis comercialmente	-	-	-	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP, se usado como teste adjuvante aos critérios de Rotterdam
26. Sahnay, S. <i>et al.</i> (2013a) Turquia	Transversal	-	251	-	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático DSL	-	-	-	As concentrações de AMH possuem um papel diagnóstico na gravidade da SOP



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Critérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
27. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2013b) Turquia	Transversal	151	419	26,62 ±5 (controles) 25,82 ±5,3 (casos)	25,43 ±4,6 (controles) 25,43 ±4,6 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático DSL	0,8	0,898	3,94	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
28. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2014) Turquia	Transversal	-	606 [228 (Rotterdam) 195 (AE-PCOS) 164 (NIH)]	31,2±4,9 e 27,4±5,4 (controles e casos) 25,5±4,6 (controles Rotterdam) 31,1±5,1 e 27,1±4,9 (controles e casos) 30,1±5,1 e 26,2±5,2 (controles e casos) 25,9±4,6 (controles NIH)	26,3±6,4 e 26,2±7,5 e 25,7±4,6 (controles e casos AE-PCOS) 26,1±6,9 e 25,9±4,6 (controles e casos NIH)	Rotterdam, NIH e AE-PCOS	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,816 (Rotterdam) 0,8 (AE-PCOS) 0,807 (NIH)	0,851 (Rotterdam) 0,802 (AE-PCOS) 0,747 (NIH)	3,8	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP e está correlacionado com critérios diagnósticos convencionais. Entretanto, a combinação do nível sérico de AMH com o hiperandrogenismo e/ou oligoovulação aumenta a capacidade diagnóstica da SOP
29. Saikumar, P. <i>et al.</i> (2013) Índia	Caso-controle	60	60	30,9 ±2,79 (controles) 33,4 ±4,1 (casos)	25,0 ±3,3 (controles) 27,5 ±2,65 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Immunoeh-Beckman	0,98	0,93	3,34	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
30. Sathiyapalan, T. <i>et al.</i> (2018) Reino Unido	Transversal	65	105	30,2 ± 6,30 (controles) 27,7 ±6,3 (casos)	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,41 (para 46 pmol/l) 0,55 (para 35 pmol/l)	0,86 (para 46 pmol/l) 0,79 (para 35 pmol/l)	6,44 (46 pmol/L) 4,9 (35 pmol/L)	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP se usado como marcador que complementa a dosagem de andrógenos
31. Saxena, U. <i>et al.</i> (2018) Índia	Caso - Controle	45	45	25,47 (controles) 24,49 (casos)	24,13 (controles) 24,56 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Immunoconcept bio-detect	0,7778	0,6889	3,44	O AMH por si só não provou ser uma ferramenta diagnóstica eficaz como marcador único independente, sendo necessário ser usado como complemento aos critérios de rotterdam
32. Sharma, P. <i>et al.</i> (2019) Índia	Transversal	45	45	25,2 ±4,6 (controles) 24,1 ±4,7 (casos)	22,9 ±2,9 (controles) 25,0 ±5,2 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Anshl-abs	0,822	0,933	3,98	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Critérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
33. Shi, X. <i>et al.</i> (2018) China	Transversal	52	56	-	20,88 ±2,4 (controles) 22,07 ±2,89 (casos)	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH e Roche Cobas e411	0,88	0,88	609	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
34. Singh, S. <i>et al.</i> (2020) Índia	Caso - Controle	50	50	30,48 ±2,76 (controles) 26,26 ±4,44 (casos)	24,98 ±1,64 (controles) 25,29 ±1,92 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático por biodeteção	0,92	1	422	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
35. Song, D.K. <i>et al.</i> (2016) Coreia do Sul	Caso - Controle	220	207	-	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,71	0,93	10	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP e estava associado ao hiperandrogenismo
36. Song, J. <i>et al.</i> (2021) Coreia do Sul	Caso - controle	347	440	32,5 ±8,9 (controles) 26,2 ±6,3 (casos)	-	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	-	-	-	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP se utilizado de acordo com as faixas etárias das participantes
37. Sumji, S. <i>et al.</i> (2023) Índia	Caso - controle	75	113	24,21 ±3,18 (controles) 23,43 ±3,43 (casos)	22,23 ±2,97 (controles) 23,26 ±3,76 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático AnstLabs	0,867	0,627	3,76	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP se usado como adjuvante aos critérios de Rotterdam
38. Timur, H.T. <i>et al.</i> (2023) Turquia	Transversal	94	93	27,78 ±4,40 (controles) e casos	-	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Beckman DXI800 (para todas as idades)	0,8065 (21 à 25 anos), 0,7419 (26 à 30 anos), 0,8387 (31 à 35 anos) 0,7634 (para todas as idades)	0,75 (21 à 25 anos) 0,7007 (26 à 30 anos) 0,8387 (31 à 35 anos) 0,7447 (para todas as idades)	5,56 (21 à 25 anos) 4,01 (26 à 30 anos) 3,42 (31 à 35 anos) 4,37 (para todas as idades)	O AMH não é um bom biomarcador diagnóstico por si só para SOP
39. Tremellen, K. <i>et al.</i> (2015) Austrália	Transversal	113	43	-	-	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH e Roche Cobas e411	0,837	0,823	5,04	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP se utilizado de acordo com as faixas etárias das participantes
40. Vural, F. <i>et al.</i> (2022) Turquia	Transversal	247 (105 com ovários policísticos e 142 sem ovários policísticos)	154	25,6 ±5,4 (controles) 25,2 ±3,9 (morfologia ovariana policística) 25,7 ±4,6 (casos)	-	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH Cobas AMH, Cobas 6000, e601, Roche Diagnostics	0,849 (rotterdam) 0,844 (AE-PECOS) 0,833 (NIH)	0,724 (rotterdam) 0,72 (AE-PECOS) 0,664 (NIH)	4	O AMH sozinho não possui um bom potencial para prever SOP, mas pode ser usado como substituto da morfologia ovariana policística



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Tabela 1 – Continuação

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Crítérios de diagnóstico de SOP	Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	Conclusão
41. Wiveko, B. <i>et al.</i> (2014) Indonésia	Caso - Controle	71	71	31,86 ±3,88 (controles) 29,55 ±3,94 (casos)	-	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,761	0,746	44,5	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
42. Wongwananuruk, T. <i>et al.</i> (2015) Tailândia	Transversal	63	55	29,7 ±7,2 (controles) 25,1 ±5,3 (casos)	23,5 ±5,1 (controles) 25,3 ±6,3 (casos)	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,8	0,778	4,7	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
43. Woo, H.Y. <i>et al.</i> (2012) Coreia do Sul	Caso - Controle	53	87	27,8 (controles) 25,3 (casos)	20,1 (controles) 21,3 (casos)	Rotterdam	Ensaio imunoenzimático Immunotech-Beckman	0,759	0,868	7,82	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
44. Yue, Y.C. <i>et al.</i> (2018) China	Caso - Controle	118	653	-	-	Rotterdam	Imunoensaio UNTON	0,784 (20 à 29 anos) 0,826 (30 à 39 anos)	0,809 (20 à 29 anos) 0,798 (30 à 39 anos)	8,16 (20 à 29 anos) e 5,89 (30 à 39 anos)	O AMH tem potencial como biomarcador para o diagnóstico de SOP
45. Zhang, M. <i>et al.</i> (2023) China	Transversal	9.316	3.775	29,19 ±2,98 (controles) 28,05 ±3,073 (casos)	22,36 ±3,06 (controles) 22,85 ±3,31 (casos)	Rotterdam	Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,787	0,856	4,405	O AMH é útil no diagnóstico de SOP, mas possui melhor desempenho se usado associado ao IMC, já que se correlacionou negativamente com ele

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Nota: % - Percentagem; - = artigos não continham a informação; AE-PCOS - “*Androgen Excess and PCOS Society*” ; AMH - Hormônio Anti-Mülleriano; IMC - Índice de massa corpórea; Kg/m² - quilogramas por metro ao quadrado; N° - número; Ng/ml - Nanogramas por mililitros; NIH - “*National Institutes of Health*” ; SOP - Síndrome dos ovários Policísticos.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

No total, 28.716 mulheres participaram dos estudos, sendo 13.281 a quantidade de participantes com SOP e 15.435 sem SOP. Os imunoensaios “Elecsys” e “GEN II” foram os mais utilizados, seguido do “Anshlabs”, e os desenhos de estudos mais frequentes foram caso-controle e transversal. Os critérios mais utilizados, como padrão referência, no diagnóstico da SOP foram os de Rotterdam (utilizados pelos 45 artigos), seguido dos NIH e AE-PCOS.

Os estudos foram publicados entre o período de 2007 e 2023, sendo a maioria deles (36) realizados nos países da Ásia. Contudo, a etnia das participantes não foi divulgada em aproximadamente 90% dos artigos. O ponto de corte da dosagem sérica do AMH para diagnóstico de SOP variou de 3,19 à 10 ng/ml e a sensibilidade e a especificidade desses pontos variaram de 33,3 à 99% e de 62 à 100%, respectivamente.

Dos artigos incluídos, 22 (Abbara *et al.*, 2019; Ahmed *et al.*, 2019; Alhassan *et al.*, 2023; Bahadur *et al.*, 2023; Bakeer *et al.*, 2018; Jamil *et al.*, 2016; Kumari *et al.*, 2018; Mahran, 2016; Ramezani Tehrani *et al.*, 2021; Rashidi *et al.*, 2016; Saadullah *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2013b, 2013a; Saikumar *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2017; Wiweko *et al.*, 2014; Wongwananuruk *et al.*, 2018; Woo *et al.*, 2012; Yue *et al.*, 2018) foram totalmente favoráveis ao uso do AMH como marcador diagnóstico da SOP. Os autores ressaltaram que as mulheres com características predominantes de SOP possuíam o AMH mais elevado e que este poderia ser uma ferramenta adicional independente do fenótipo dessa síndrome. Além disso, o AMH se correlacionou positivamente com o LH, testosterona total, volume ovariano e número de folículos antrais e negativamente com o FSH, na maioria dos estudos.

Em contrapartida, 22 estudos (Bozdag *et al.*, 2019; Carmina *et al.*, 2016; Jacob *et al.*, 2017; Kakkad *et al.*, 2021; Köninger *et al.*, 2014; Leonte, 2007; Li *et al.*, 2012; Malhotra *et al.*, 2023; Matsuzaki *et al.*, 2017; Moursi *et al.*, 2023; Quinn *et al.*, 2017; Ran *et al.*, 2021; Sadiq *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2014; Sathyapalan *et al.*, 2019; Saxena *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2021; Sumji *et al.*, 2023; Tanridan okcu *et al.*, 2017; Tremellen *et al.*, 2015; Vural *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023) foram parcialmente favoráveis a inclusão do AMH como critério diagnóstico, o que evidencia que o uso isolado da medição do AMH não era um bom marcador diagnóstico da SOP, caso a idade, o IMC e os critérios de Rotterdam, NIH ou AE-PCOS não fossem considerados. Isso porque, segundo os estudos, o AMH teve uma



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

correlação negativa com a idade, o que exige um valor diagnóstico de AMH para cada idade, e, ao ser usado como substituto ou adjuvante a um dos critérios diagnósticos da SOP, sua sensibilidade e especificidade aumentou, comparada ao seu uso isolado. Além disso, foi aconselhado que a dosagem sérica do AMH fosse usada em mulheres com altos níveis de hiperandrogenismo, por este ter uma correlação positiva com aquele. Outro fator destacado nesses estudos parcialmente a favores, foi a correlação positiva do AMH com a contagem de folículos antrais e volume ovariano, o que reforça sua utilização como substituto da ultrassonografia, ao invés de substituir todos os três critérios de diagnóstico.

No entanto, um artigo (Timur *et al.*, 2023) foi totalmente contra o uso isolado do AMH como marcador diagnóstico da SOP, pois a concentração sérica desse hormônio fornece informações enquanto o paciente está sendo testado para SOP, sendo insuficiente como marcador diagnóstico.

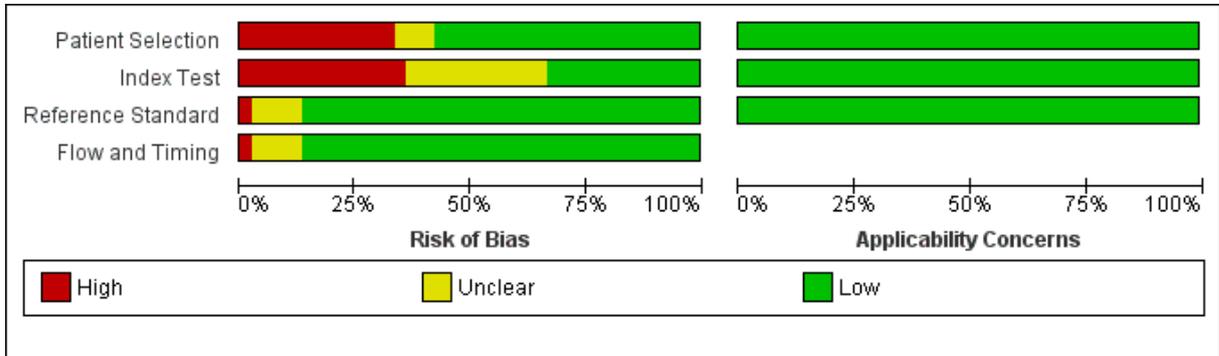
7.2 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

O gráfico e sumário do risco de viés e as preocupações de aplicabilidade para cada pergunta (Figuras 8 e 9, respectivamente) indicaram que os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés no que concerne aos domínios “Padrão de referência” e “Fluxo e tempo”, os quais reportam ao teste referência e ao fluxo de pacientes. A principal limitação metodológica dos estudos relacionou-se com os domínios “Seleção de pacientes” e “Teste índice”, pois a maioria dos estudos não incluiu uma amostra consecutiva ou aleatória de participantes e são do tipo Caso -Controle, ou seja, por incluírem participantes com e sem a doença conhecida, podem exagerar na precisão do diagnóstico (Whiting *et al.*, 2011). Além disso, os resultados do teste índice foram interpretados com o conhecimento dos resultados do padrão de referência, o que pode ter influenciado o teste índice.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 8 – Gráfico do Risco de Viés e Preocupações de aplicabilidade



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019). Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 9 – Sumário do Risco de Viés e Preocupações de aplicabilidade

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Abbara, A. et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Ahmed, N. et al. (2019)	-	-	+	?	+	+	+
Alhassan, S. et al. (2023)	+	?	+	+	+	+	+
Bahadur, K. et al. (2020)	+	-	+	+	+	+	+
Bakeer, E. et al. (2018)	+	?	+	?	+	+	+
Bozdog, G. et al. (2019)	+	-	+	+	+	+	+
Carmina, E. et al. (2016)	-	?	+	+	+	+	+
Jacob, S.L. et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+
Jamil, S.A. et al. (2016)	-	+	+	+	+	+	+
Kakkad, V. et al. (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Köninger, A. et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+
Kumari, A. et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Leonte, L. et al. (2007)	?	-	+	+	+	+	+
Li, Y. et al. (2012)	?	?	+	+	+	+	+
Mahran, A. (2015)	+	-	+	+	+	+	+
Malhotra, N. et al. (2023)	-	?	?	?	+	+	+
Matsuzaki, T. et al. (2017)	-	-	+	+	+	+	+
Moursi, M.O. et al. (2023)	-	-	+	+	+	+	+
Okcu, N.T. et al. (2018)	+	-	-	+	+	+	+
Quinn, M.M. et al (2017)	-	?	+	-	+	+	+
Ramezani Tehrani F. et al. (2021)	-	-	?	+	+	+	+



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 9 – Continuação

Ran, Y. et al. (2021)	?	-	+	+	+	+	+
Rashidi, B.H. et al. (2016)	+	?	+	+	+	+	+
Saadullah, S.M. e Sulaiman, D.M. (2018)	-	?	+	?	+	+	+
Sadiq, I. et al. (2018)	+	-	+	+	+	+	+
Sahmay, S. et al. (2013a)	+	+	+	+	+	+	+
Sahmay, S. et al. (2013b)	+	+	+	+	+	+	+
Sahmay, S. et al. (2014)	+	-	?	+	+	+	+
Saikumar, P. et al. (2013)	-	+	+	+	+	+	+
Sathyapalan, T. et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Saxena, U. et al. (2018)	-	+	+	+	+	+	+
Sharma, P. et al (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Shi, X. et al. (2018)	?	-	+	+	+	+	+
Singh, S. et al. (2020)	-	?	+	+	+	+	+
Song, D.K. et al. (2016)	+	-	+	+	+	+	+
Song, J. et al. (2021)	+	?	?	+	+	+	+
Sumji, S. et al. (2023)	+	+	+	+	+	+	+
Timur, H.T. et al. (2023)	+	?	+	+	+	+	+
Tremellen, K. et al. (2015)	+	+	?	?	+	+	+
Vural, F. et al. (2022)	+	?	+	+	+	+	+
Wiweko, B. et al. (2014)	+	?	+	+	+	+	+
Wongwananuruk, T. et al. (2015)	-	-	+	+	+	+	+
Woo, H.Y. et al. (2012)	-	?	+	+	+	+	+
Yue, Y.C. et al. (2018)	-	-	+	+	+	+	+
Zhang, M. et al. (2023)	+	+	+	+	+	+	+

High
 Unclear
 Low

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019). Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.



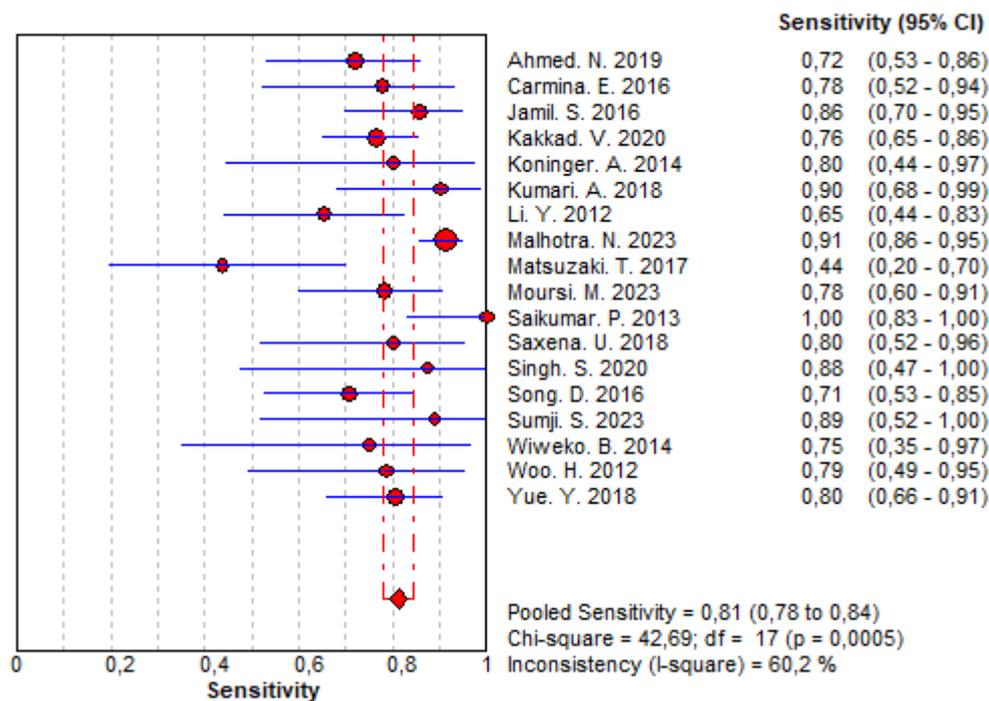
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

7.3 METANÁLISE

Uma metanálise para os estudos do tipo caso-controle e outra para os transversais foram realizadas. Artigos com desenho do tipo coorte (Abbara *et al.*, 2019; Rashidi *et al.*, 2016) foram excluídos da metanálise, pois a quantidade destes foi insuficiente para construir a curva SROC. Também foram excluídos oito estudos (Leonte, 2007; Mahran, 2016; Ramezani tehrani *et al.*, 2021; Ran *et al.*, 2021; Saadullah *et al.*, 2018; Sadiq *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2013a; Song *et al.*, 2021) que não apresentarem dados quantitativos necessários, como a sensibilidade e especificidade. Portanto, ao todo, 35 estudos foram metanalisados.

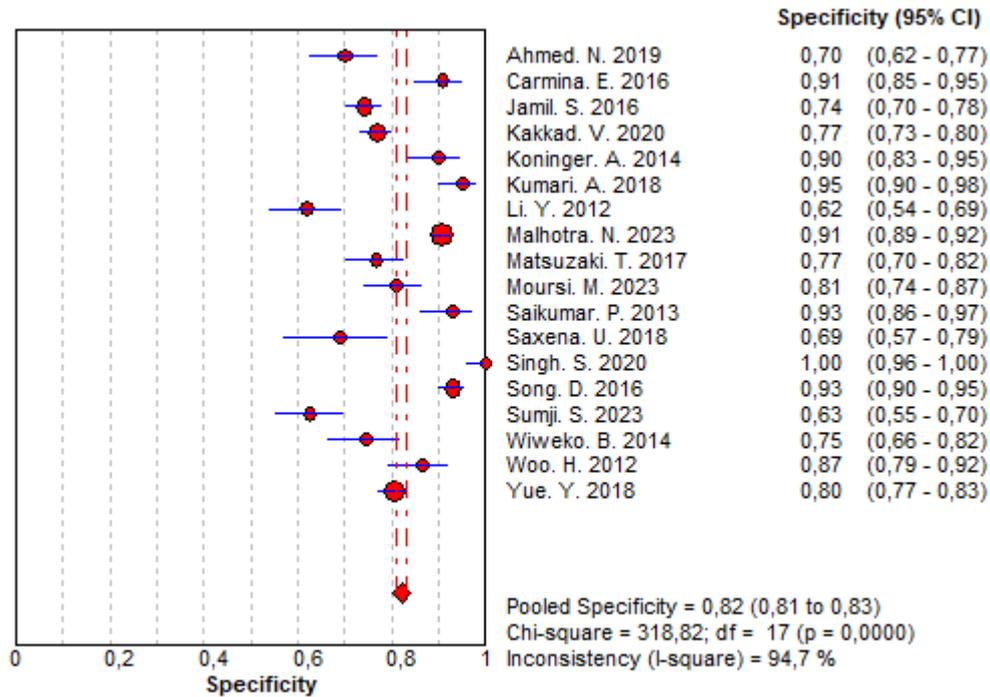
7.3.1 Metanálise dos estudos caso-controle

Figura 10 – Metanálise dos estudos caso-controle





Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS



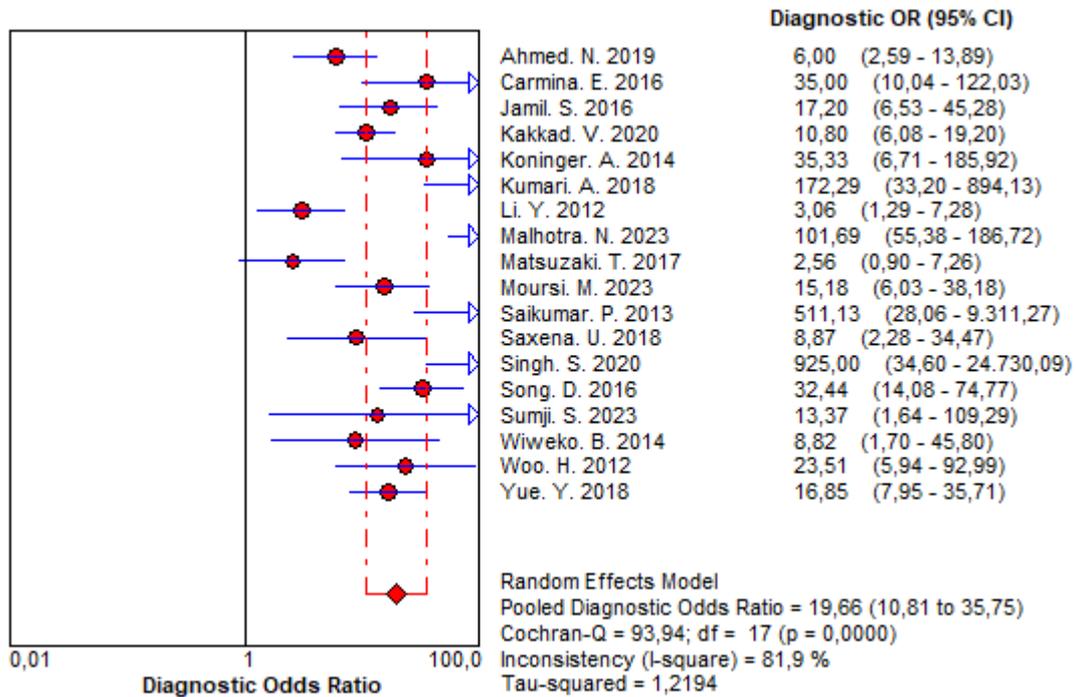
Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A metanálise dos estudos caso-controle (Figura 10) demonstrou acurácia diagnóstica do AMH na SOP, onde apresentou uma sensibilidade de 81% (intervalo de confiança (IC) 95% = 78 - 84%), a qual indica que o teste possui boa capacidade de identificar os verdadeiros positivos. A especificidade do AMH apresentou o valor de 82% (IC 95% = 81 - 83%), o que demonstra capacidade do teste para identificar os verdadeiros negativos. Além disso, a razão de chances diagnóstica (DOR) (figura 11) e uma curva SROC (figura 12) foram realizadas para permitir a representação gráfica dos resultados.



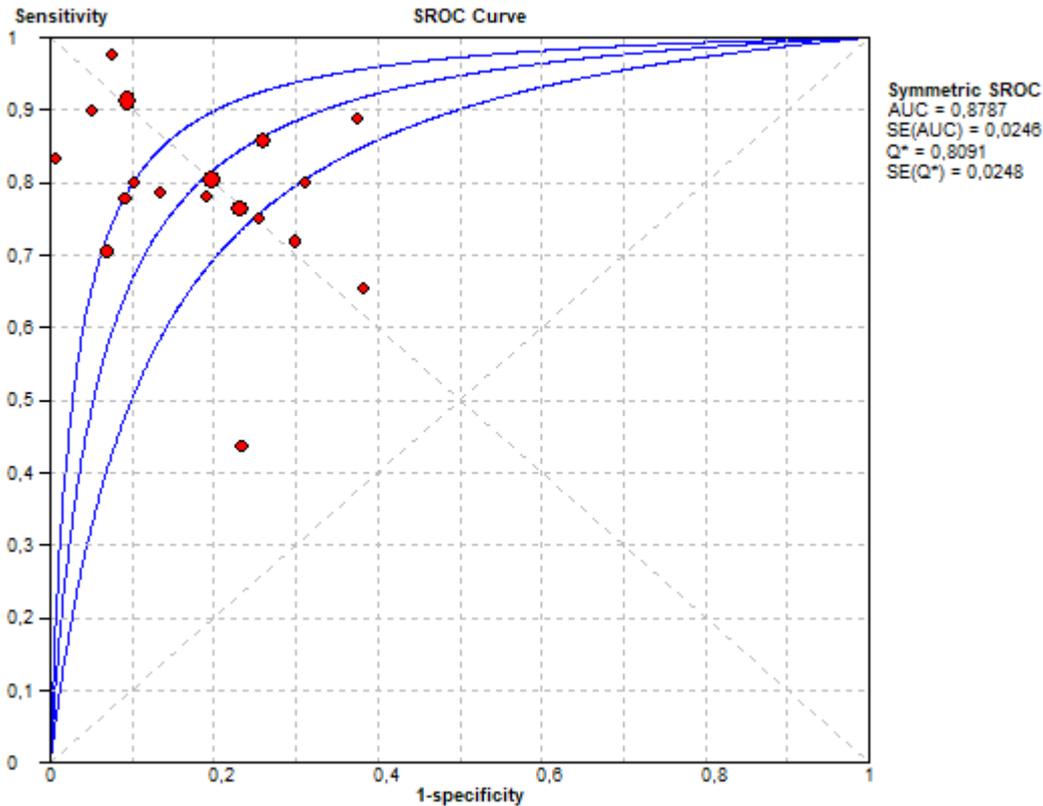
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 11 – Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos caso-controlle



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Figura 12 – Gráfico da característica operacional de receptor sumarizado (SROC) para os estudos caso-controle



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A DOR foi de 19,66 (IC 95% = 10,81 - 35,65), o que mostra que o AMH possui 19,66 vezes de chances de obter um resultado positivo em uma pessoa com a SOP do que em uma pessoa sem a doença. Com relação a curva SROC, a medida Q sumarizada foi escolhida para avaliar globalmente o teste, ao invés da área sob a curva, visto que o valor de Q não varia conforme a heterogeneidade e equivale ao ponto de simetria da curva de característica operacional do receptor (ROC). O valor de Q foi 0,80, o que aponta um bom desempenho do teste, uma vez que está próximo de 1 (Sousa; Ribeiro, 2009).

Contudo, os estudos incluídos apresentaram uma alta heterogeneidade na especificidade ($I^2 = 94,7\%$), o que demonstra que algum parâmetro entre os estudos diferiu. Para identificar qual (quais) parâmetro (s) foi (foram) esse (s), uma meta-regressão foi idealizada, porém, a quantidade de estudos que analisaram os fatores levantados por esta RS (como as mensurações do AMH por idade, do AMH por fenótipo da SOP e AMH por IMC),



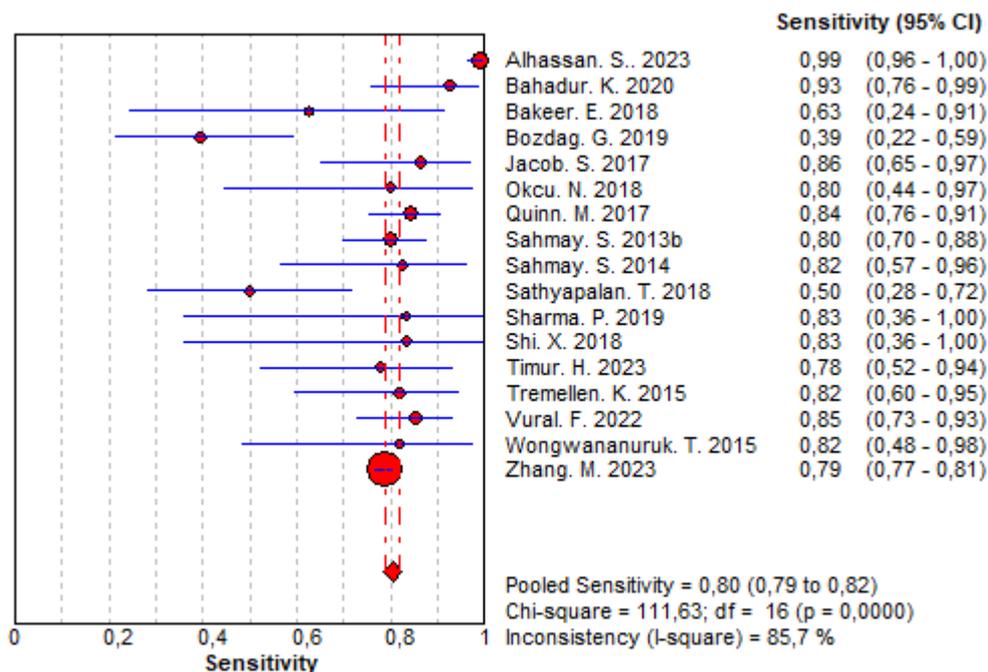
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

que possivelmente interferem na acurácia diagnóstica do AMH, foram insuficientes, impossibilitando assim, a realização da meta-regressão.

Com isso, a análise de sensibilidade foi feita para identificar o possível fator da alta heterogeneidade. Nela, os estudos com alto risco de viés (Ahmed *et al.*, 2019; Malhotra *et al.*, 2023), identificados com “alto risco” ou risco “pouco claro” em no mínimo três domínios, com base na pontuação de avaliação da ferramenta QUADAS-2 (Whiting *et al.*, 2011), foram excluídos da metanálise. Assim, constatou-se que a sensibilidade e a especificidade, do AMH no diagnóstico da SOP, diminuíram ligeiramente (a primeira variou de 81 para 78% e a segunda de 82% para 80%), em contraste com a heterogeneidade da sensibilidade que diminuiu consideravelmente (variou de 60,2 para 44,1%) e com a heterogeneidade da especificidade que diminuiu ligeiramente (variou de 94,7 para 93,7%), o que indica que esses estudos com baixa qualidade metodológica influenciaram na heterogeneidade (Apêndice D).

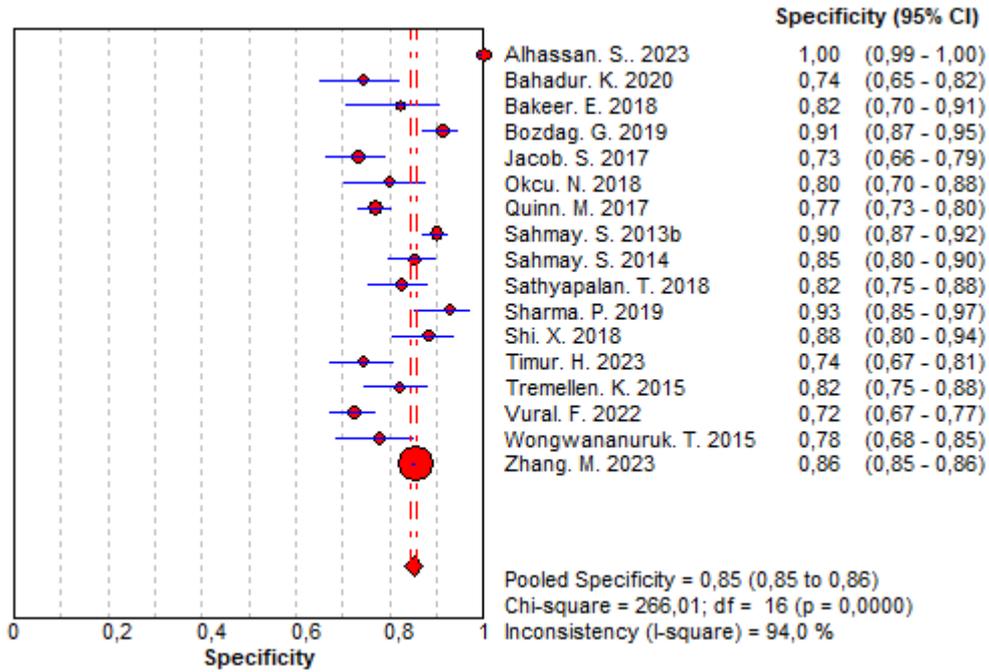
7.3.2 Metanálise dos estudos Transversais

Figura 13 – Metanálise dos estudos transversais





Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS



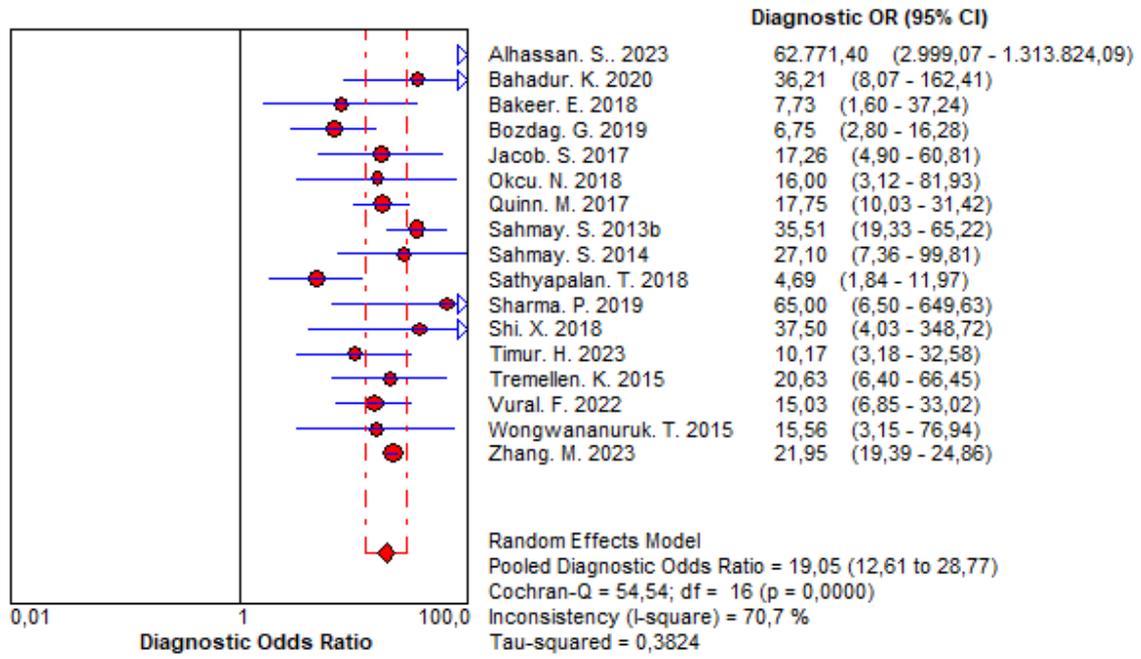
Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O agrupamento de todos os estudos transversais na metanálise (figura 13) resultou em uma sensibilidade de 80% (IC 95% = 79 - 82%), uma especificidade de 85% (IC 95% = 85 - 86%) e uma DOR de 19,05 (IC 95% = 12,61 - 28,77%) (figura 14). Além disso, o valor de Q da curva SROC foi de 0,82 (figura 15), o que aponta um bom desempenho do teste, uma vez que está próximo de 1. Todos esses fatores mostram que a validade diagnóstica do AMH, quando este é utilizado de forma isolada, no diagnóstico da SOP é eficaz.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 14 – Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos transversais

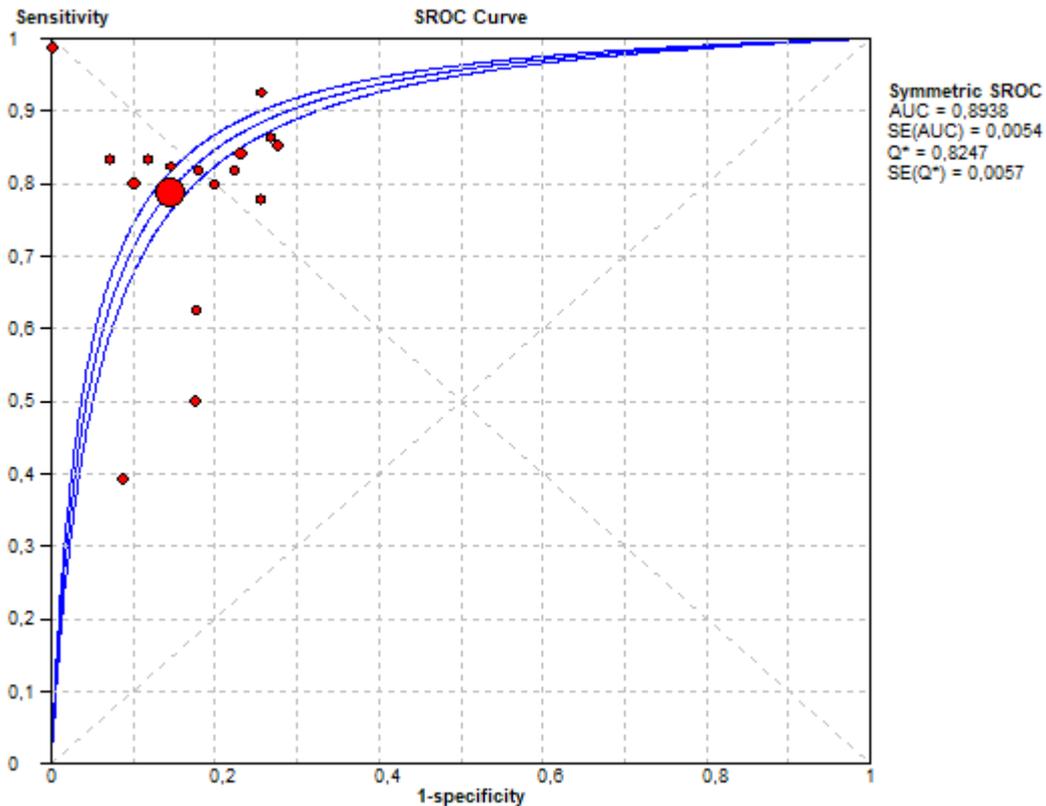


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Figura 15 – Gráfico da característica operacional de receptor sumarizado (SROC) para os estudos transversais



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

No entanto, assim como os estudos caso-controle, a sensibilidade e especificidade apresentaram alta heterogeneidade (85,7% e 94% respectivamente), e com isso, a análise da sensibilidade também foi realizada. Ao realiza-la, o artigo de (Quinn *et al.*, 2017) apresentou alto risco de viés, segundo os mesmos critérios utilizados na análise do risco de viés dos estudos caso-controle, assim, ao retirá-lo da metanálise, a sensibilidade e a especificidade não variaram. Em contrapartida, a heterogeneidade da sensibilidade aumentou de 85,7 para 86,4% e a da especificidade diminuiu de 94 para 93,8% (Apêndice E). Esses resultados indicam que a baixa qualidade do estudo retirado não interferiu na heterogeneidade, externando que o valor alto desta vem de outros fatores.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

7.4 RELAÇÃO DO AMH COM OS FENÓTIPOS DA SOP

Nos oito estudos selecionados na Tabela 2, o AMH refletiu a gravidade da SOP, pois permaneceu em níveis elevados no fenótipo A, que é a forma mais grave dessa síndrome. Além disso, (Jamil *et al.*, 2016; Shamay *et al.*, 2013^a; Sumji *et al.*, 2023; Vural *et al.*, 2023) afirmaram que o AMH também reflete a MOP, pois este foi o único sintoma distintivo ao comparar o fenótipo A com o B em seus estudos. Por fim, ao avaliar a acurácia diagnóstica do AMH por fenótipos da SOP, (Bozdag *et al.*, 2019; Carmina *et al.*, 2016) relataram que o AMH obteve melhor desempenho no fenótipo A, por este possuir as três características dessa doença.

Tabela 2 – Concentração sérica de AMH de acordo com os fenótipos da SOP

Autor/Ano/País	Controles/ AMH (ng/ml)	Fenótipo A/ AMH (ng/ml)	Fenótipo B/ AMH (ng/ml)	Fenótipo C/ AMH (ng/ml)	Fenótipo D/ AMH (ng/ml)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)
1. Bozdag, G. <i>et al.</i> (2019) Turquia	190 / 3,24	20 / 5,64	4 / 2,2	36 / 3,2	18 / 3,1	A: 4,35; B: 2,62; C: 4,19; D: 4,33
2. Carmina, E. <i>et al.</i> (2016) Sicília	47 / 2,9± 0,8	78 / 10,8 ±4,7	5 (por serem poucas, foram agrupadas no fenótipo A)	20 / 5,5± 1,8	15 / 5,4± 2,5	A: 4,7
3. Jamil, S.A. <i>et al.</i> (2016) Iraque	263 / 2,41± 1,72	139 / 5,62± 1,89	10 / 3,01± 1,70	36 / 5,53± 2,19	78 / 5,25± 2,03	-
4. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2013a) Turquia	-	119 / 9,5± 6,1	26 / 3,06± 2,4	45 / 6,12± 3,6	61 / 8,02± 6,2	-
5. Singh, S. <i>et al.</i> (2020) Índia	50 / 2,4	24 / 8,44	6 / 6,28	4 / 5,84	18 / 5,72	-
6. Sumji, S. <i>et al.</i> (2023) Índia	75 / 3,23± 1,56	41 / 12,67± 3,46	17 / 7,28± 1,6	21 / 8,91± 3,21	34 / 11,87± 3,4	-
7. Vural, F. <i>et al.</i> (2022) Turquia	142 / 25,6± 5,4	54 / 7,8± 4,6	35 / 5,7± 2,2	44 / 5,8± 2,0	21 / 5,5± 3,0	-
8. Wiweko, B. <i>et al.</i> (2014) Indonésia	71 / 3,53± 1,95	11,1 ± 5,6	11,5	8,72 ± 2,4	6,1	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Nota: AMH - Hormônio Anti-Mülleriano; ng/ml - Nanograma por mililitro.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

7.5 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

Para realizar a avaliação geral da evidência gerada por esta RS, a análise da certeza da evidência foi feita por meio do método GRADE. Somente os artigos metanalisados foram incluídos nesta análise, pois possuíam dados quantitativos necessários para realizar a avaliação. O GRADE foi realizado duas vezes, uma para os estudos caso-controle (Tabela 3) e outra para os transversais (Tabela 4).

Tabela 3 – Análise a certeza da evidência dos estudos caso-controle

Questão: Deve-se usar a dosagem sérica do hormônio Anti-Mülleriano (AMH) para diagnosticar a síndrome dos ovários policísticos (SOP)?								
Sensibilidade: 0.81 (95% CI: 0.78 para 0.84) Especificidade: 0.82 (95% CI: 0.81 para 0.83)								
Desfecho	Nº de estudos (nº de pacientes)	Desenho do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência				Viés de publicação	Acurácia do Teste / Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão		
Verdadeiros positivos (pacientes com SOP)							Todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Falsos negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo SOP)	18 estudos 683 pacientes		Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave		
		Estudo de acurácia do tipo caso-controle						
Verdadeiros negativos (pacientes sem SOP)							Todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Falsos positivos (Pacientes classificados incorretamente como tendo SOP)	18 estudos 6.365 pacientes		Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave		

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2013).



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Nota: a- O domínio teste índice apresentou alto risco de viés, enquanto o domínio seleção dos pacientes apresentou um risco de viés moderado. Em contrapartida os domínios "teste referência e "fluxo e tempo" apresentaram baixo risco de viés. b- A heterogeneidade da metanálise dos estudos caso-controle foi alta >80%; Uma bola preenchida - Certeza da evidência muito baixa; Duas bolas preenchidas - Certeza da evidência baixa; Três bolas preenchidas - Certeza da evidência moderada ; Quatro bolas preenchidas - Certeza da evidência alta.

Tabela 4 – Análise a certeza da evidência dos estudos transversais

Questão: Deve-se usar a dosagem sérica do hormônio Anti-Mülleriano (AMH) para diagnosticar a síndrome dos ovários policísticos (SOP)?								
Sensibilidade: 0.80 (95% CI: 0.79 para 0.82)								
Especificidade: 0.85 (95% CI: 0.85 para 0.86)								
Desfecho	Nº de estudos (nº de pacientes)	Desenho do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência				Viés de publicação	Acurácia do Teste / Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão		
Verdadeiros positivos (pacientes com SOP)	17 estudos	Estudo de acurácia do tipo transversal	Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Falsos negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo SOP)	2.439 pacientes							
Verdadeiros negativos (pacientes sem SOP)	17 estudos	Estudo de acurácia do tipo transversal	Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Falsos positivos (Pacientes classificados incorretamente como tendo SOP)	14.703 pacientes							

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2013).
 Nota: a- O domínio teste índice apresentou alto risco de viés, enquanto o domínio seleção dos pacientes apresentou um risco de viés moderado. Em contrapartida os domínios "teste referência e "fluxo e tempo" apresentaram baixo risco de viés. b- A heterogeneidade da metanálise dos estudos caso-controle foi alta >80%; Uma bola preenchida - Certeza da evidência muito baixa; Duas bolas preenchidas - Certeza da evidência baixa; Três bolas preenchidas - Certeza da evidência moderada ; Quatro bolas preenchidas - Certeza da evidência alta.

De acordo com os critérios GRADE, tanto os artigos caso-controle como os transversais apresentaram a confiança na evidência cumulativa “baixa”, por terem o risco de



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

viés e a inconsistência classificadas como “grave” e “muito grave”, respectivamente. Com isso, é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito, potencialmente alterando a estimativa, ou seja, há pouco certeza de que a estimativa de efeito corresponda a realidade (De Luca Canto, 2020).

8 DISCUSSÃO

Nesta RS, a acurácia diagnóstica da dosagem sérica do AMH em comparação com a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal e abdominal, no diagnóstico da SOP, foi avaliada. Quarenta e cinco estudos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e responderam a pergunta norteadora. No geral, foi observado que a dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP, se alguns fatores como a idade, gravidade da síndrome e IMC forem considerados. Ainda, o seu uso é mais eficaz se empregado como adjuvante aos critérios diagnósticos da SOP, mas não isoladamente.

Uma metanálise para os estudos caso-controle e outra para os transversais foram realizadas para avaliar a validade diagnóstica do AMH. Por meio das sensibilidades e especificidades (81 e 82% para os estudos caso-controle e 80 e 85% para os estudos transversais), foi evidenciado que o AMH utilizado isoladamente possui boa acurácia diagnóstica para SOP. No entanto, as duas apresentaram alta heterogeneidade.

A relação da gravidade da SOP com o AMH também foi analisada e os estudos demonstraram que quanto mais grave a doença, ou seja, quanto mais características da síndrome a participante tinha, mais elevado era a concentração sérica de AMH. Além disso, este hormônio possuiu o melhor desempenho diagnóstico no fenótipo A, o qual comporta todos os atributos da SOP.

Aproximadamente metade dos artigos incluídos nessa RS defenderam o uso isolado da dosagem sérica do AMH no diagnóstico de SOP, visto que esse hormônio se correlacionou positivamente com a contagem de folículos antrais na maioria dos estudos. Isso acontece não só por causa do excesso desses folículos, responsáveis pela produção desse hormônio, mas também pelo aumento da produção de AMH por folículo antral (Bhide *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2019). Porém, essa correlação defende o seu uso como substituto da MOP, do que de



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

todos os critérios diagnósticos da SOP, o que foi acordado recentemente na “Diretriz baseada em evidências sobre a SOP”, de 2023 (Teede *et al.*, 2023).

Bahadur *et al.*, (2023) realizaram um estudo para defender a dosagem isolada do AMH no diagnóstico da SOP, ao avaliarem mulheres em idade reprodutiva. Eles observaram que esse hormônio foi considerado uma ferramenta útil, assim como nos estudos de Sharma *et al.*, (2019) e Shi *et al.*, (2019), onde além de encontrarem resultados semelhantes, ao notarem que a acurácia diagnóstica do AMH foi superior ao da ultrassonografia, relação do LH com FSH, volume ovariano e contagem de folículos antrais. No entanto, Saxena *et al.*, (2018) foram contrários a esses resultados, ao demonstrarem que a dosagem sérica do AMH, usada com os critérios de Rotterdam, apresentou a sensibilidade e especificidade superiores ao uso isolado do AMH. Os critérios de Rotterdam foram utilizados pelos 45 artigos incluídos nesta RS e isso se deve ao fato de que após a criação destes, nenhum outro conseguiu servir de padrão ouro no diagnóstico da SOP, ratificando estudos como o de Saxena *et al.*, (2018) (Azziz *et al.*, 2006; Teede *et al.*, 2023).

Além do mais, para o uso isolado do AMH no diagnóstico da SOP, a idade, o fenótipo dessa síndrome e a padronização dos ensaios devem ser considerados. A idade, por possuir uma correlação negativa com o AMH, exigiria um ponto de corte para cada faixa etária; o fenótipo, pela gravidade da SOP se correlacionar positivamente com o AMH, também exigiria um ponto de corte para cada; e os ensaios precisariam ser padronizados (além de cada laboratório definir o seu valor de referência), para que os pontos de cortes não destoem entre si (Bozdag *et al.*, 2019; Kakkad *et al.*, 2021; Nelson *et al.*, 2015).

O estabelecer de pontos de cortes de AMH por faixa etária, no diagnóstico de SOP, está de acordo com o estudo de Tremellen *et al.*, (2015), onde constatou-se que um único determinante de AMH para todas as idades não seria o ideal, visto que esse hormônio diminui com o avançar da idade. Em contrapartida, Timur *et al.*, (2023) apontou que mesmo se estabelecer esse limite para o diagnóstico da SOP, ainda sim o AMH não é suficiente como único teste diagnóstico.

O papel da idade na determinação dos intervalos normais para as concentrações de AMH é muito negligenciado na literatura sobre SOP, tendo em vista o declínio desse hormônio ao longo da vida (Tremellen *et al.*, 2015). As publicações disponíveis na literatura,



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

que retratam o AMH por faixa etária em controle e pacientes, não as analisam estatisticamente, não sugerindo, assim, limiares específicos por idade, que distinguem as participantes com e sem SOP, sendo este o fator principal para a não realização da meta-regressão, na metanálise, deste estudo. Além disso, a não determinação de limiares específicos por idade tendem a gerar muitos falsos positivos em mulheres mais jovens e falsos negativos em mulheres mais velhas com SOP (Quinn *et al.*, 2017).

Com relação a padronização dos ensaios, “GEN II” e “Elecsys” foram os mais utilizados nos estudos incluídos e eles foram comparados por Van Helden *et al.*, (2015), com o ensaio “Acess”. Os autores comprovaram que os dois ensaios automatizados (Elecsys e Acess) exibiram desempenho analítico superior ao “GEN II” (manual) e alta correlação com o número de folículos antrais, tornando-os adequados para uso rotineiro no laboratório. Os ensaios automatizados usam o mesmo par de anticorpos que o “GEN II”, no entanto a comparação direta dos valores de AMH obtidos por estes ensaios são discrepantes, onde o GEN II gera resultados inferiores aos esperados, com uma mudança de aproximadamente 70% nos valores, devido à interferência do complemento (Gassner *et al.*, 2014; Moolhuijsen *et al.*, 2020).

Pelo fato de a clássica via de ativação do complemento normalmente ser desencadeada por anticorpos, a ligação do complemento na porção Fc da subclasse IgG2a do anticorpo de captura de AMH, revestido nos poços de ensaio, pode ter interferido na ligação do ensaio GEN II com o AMH, por meio do bloqueio dos locais de ligação do anticorpo, o que resulta em uma supressão de valores de AMH. Porém, isso não acontece com o ensaio automatizado Elecsys, pois o anticorpo de captura e o de detecção gerador de sinal reagem com o AMH livre na solução para formar o complexo sanduíche, não havendo, assim, interferência do sistema complemento (Gassner *et al.*, 2014). Esse pode ter sido um dos motivos pelo qual houve vários pontos de corte de AMH, destoantes entre si, nos estudos incluídos desta RS (tabela 1). Assim, esses fatos corroboram por uma padronização internacional dos ensaios, pois o custo global dos testes seria reduzido e a segurança das pacientes seria aperfeiçoada, dado que grandes diferenças nas calibrações podem levar a interpretações errôneas, quando diferentes ensaios são utilizados (Nelson *et al.*, 2015).



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Ahmed *et al.*, (2019) demonstraram que o AMH isolado possui força diagnóstica independente do fenótipo, porém, como mencionado, os fenótipos da SOP também devem ser considerados ao estabelecer o AMH como marcador diagnóstico, pois, além de refletir a gravidade da SOP (estando em altos níveis no fenótipo A) ele também revela a MOP. Sumji *et al.*, (2023) ratificaram esse dado ao evidenciar que esse hormônio estava em maiores concentrações no fenótipo A do que no B, onde o único sinal distintivo entre esses dois grupos era a MOP.

Alguns estudos relataram que a concentração de AMH foi maior nos fenótipos em que o hiperandrogenismo esteve presente (Leonte *et al.*, 2007; Ozay *et al.*, 2020). Isso pode ser explicado pelas altas concentrações de LH, em mulheres com SOP, que estimulam as células da teca interna dos folículos a produzir mais andrógenos. Estes, por sua vez, estimulam a expressão folicular de FSHR e o FSH promove o crescimento folicular, que é interrompido nos estágios antrais, os quais possuem muito AMH em seu interior (Cimino *et al.*, 2016; LV *et al.*, 2020; Pellatt *et al.*, 2011). Ainda, ao dividir as participantes em hiperandrogênicas e não hiperandrogênicas em seu estudo, Li *et al.*, (2012) revelou que a sensibilidade diagnóstica do AMH para o primeiro grupo aumentou consideravelmente. No entanto, considerar o hiperandrogenismo como o protagonista da classificação da SOP por fenótipos, como os critérios AE-PECOS consideram, vai de encontro com os critérios de Rotterdam, excluindo assim o fenótipo D da SOP e por consequência gerando um sub-diagnóstico (Azziz *et al.*, 2006). Isso é validado por Jamil *et al.*, (2016), que demonstraram, em sua análise, que o fenótipo D foi o segundo mais prevalente, atrás somente do fenótipo A.

O terceiro objetivo dessa RS era avaliar se as concentrações séricas do AMH refletiam a gravidade da SOP, isto foi feito e debatido acima. Porém, não foi possível realizar uma análise estatística dos limiares de AMH por fenótipo, pois apenas um artigo realizou essa análise (Bozdog *et al.*, 2019), enquanto alguns outros (Ran *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2017) apresentaram divergências nas classificações dos fenótipos, onde a classificação dos fenótipos segundo os critérios de Rotterdam não foi utilizada.

Mesmo não sendo um dado apresentado em aproximadamente 90% dos estudos incluídos, a etnia é um fator que necessita ser ponderado, pois segundo Nelson *et al.*, (2020) a concentração sérica desse hormônio foi menor em mulheres chinesas do que em europeias.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Segundo a literatura, as concentrações de AMH em mulheres saudáveis diferem de acordo com a etnia, sendo um fator importante a ser considerado nas análises clínicas que envolvam AMH. Gromski *et al.*, (2022) confirmaram esse dado ao demonstrarem que mulheres indianas saudáveis têm concentrações de AMH significativamente mais baixas, em todas as idades, comparadas as mulheres europeias. E por meio de sua análise, Gleicher *et al.*, (2012) também evidenciaram dados semelhantes, onde foi apontado que mulheres africanas, comparadas as asiáticas e caucasianas, possuem maiores declínios de AMH à medida que envelhecem. Porém, estudos que analisam o AMH por etnia são escassos na literatura, com alguns ponderando que se deve analisar fatores como os ambientais, tabagismo e prevalência da SOP no país, para assim afirmar que a etnia influencia nas concentrações do AMH (Bhide *et al.*, 2015b).

Além da etnia, o IMC também deve receber atenção. Na literatura não há um consenso sobre o IMC afetar o AMH e a maior parte dos relatos são de correlações negativas ou nenhuma correlação entre os dois (Kloos *et al.*, 2022). Em seu estudo Albu; Albu, (2019) expos uma associação positiva entre o IMC e as concentrações de AMH em participantes inférteis, onde a presença de sobrepeso e obesidade foi relacionada a concentrações mais elevadas de AMH em comparação com participantes normais e com baixo peso. Em contrapartida, Zhang *et al.*, (2023) relataram, em suas análises, que o IMC estava negativamente associado ao AMH, ou seja, com o aumento do IMC, o valor de corte do AMH para diagnóstico de SOP diminui gradativamente. Uma possível explicação para a correlação negativa entre o IMC e o AMH é que mulheres obesas secretam menos adiponectina do que mulheres com peso normal (Parida *et al.*, 2019) e essa proteína reduz a atividade da enzima aromatase (Ledoux *et al.*, 2006), o que aumenta a proporção estrogênio-andrógeno, e interfere na produção do AMH (Steiner *et al.*, 2010). Assim, essa discordância na literatura demonstra que a relação do AMH com IMC deve ser melhor analisada, como também observada em posterior uso clínico desse hormônio.

Como dito anteriormente, a maioria dos estudos foram realizados em países pertencentes a região da Ásia e isso pode ter relação com a prevalência da SOP nesses países. Os países que mais apresentaram estudos foram a Índia, com prevalência dessa síndrome com variação de 3,7 à 22,5%, Turquia, com a prevalência de 6,1 à 15,3%, e a China com 7,8%



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

(Ganie *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022; Yildiz *et al.*, 2012). Porém, a falta de consistência e clareza entre os critérios diagnósticos afeta a comparabilidade e padronização de todos os resultados de pesquisas sobre SOP, principalmente os de prevalência (Wolf *et al.*, 2018). Um exemplo disso é a pesquisa feita por Yildiz *et al.*, (2012) onde eles avaliaram a prevalência da SOP em 392 mulheres, em sua maioria caucasianas, que trabalhavam em um instituto governamental localizado na Turquia. Este estudo descobriu que a prevalência foi mais baixa com os critérios NIH (6,1%), seguida pelos critérios AE-PCOS (15,6%) e Rotterdam (19,9%).

Acerca dos resultados da metanálise, a de estudos caso-controle apresentou uma sensibilidade de 81%, especificidade de 82%, área sob a curva SROC de 87,87% e DOR de 19,66, enquanto que a de estudos transversais demonstrou uma sensibilidade, especificidade, curva SROC e DOR de 80%, 85%, 89,38% e 19,05 respectivamente. Ambas as sensibilidades foram maiores do que as das três metanálises, com a mesma temática, publicadas na literatura pesquisada (Anand *et al.*, 2022; Iliodromiti *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2019), enquanto que as especificidades foram maiores somente do que a da primeira metanálise publicada (Iliodromiti *et al.*, 2013). Na primeira divulgada, (Iliodromiti *et al.*, 2013), foram incluídos 10 estudos, os valores de sensibilidade e especificidade foram 82,8% e 79,4%, respectivamente, e o valor da área sob a curva SROC foi de 87%. Na segunda (Zhao *et al.*, 2019) foram incluídos 27 estudos com a mesma temática, os valores de sensibilidade, especificidade, área sob a curva SROC e DOR foram 76%, 86%, 88% e 20 respectivamente. E na terceira (Anand *et al.*, 2022) foram incluídos 41 estudos com os valores de sensibilidade, especificidade, área sob a curva SROC e DOR de 78%, 87%, 89%, 24, respectivamente. No entanto, todos os três artigos incluíram em uma mesma metanálise desenhos de estudos diferentes, e isso não é recomendado, visto que cada desenho avalia situações e contextos distintos (De Luca Canto, 2020). Além disso, os três estudos incluíram artigos referentes a adolescentes em suas análises, o que pode ter interferido em seus resultados, uma vez que adolescentes possuem imaturidade ovariana e, por consequência disso, a avaliação da morfologia ovariana policística não é recomendada. Assim, os critérios de Rotterdam, utilizados nos estudos relativos a adolescentes, incluídos nessas revisões sistemáticas, não são sensíveis a aquelas, o que pode ter gerado um sobrediagnóstico (Asanidze *et al.*, 2021).



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Outras diferenças do presente estudo comparado com os três artigos de RS encontrados na literatura são: o idioma não foi limitado ao inglês, para, assim, reduzir o risco de viés, dado que existe o risco de que estudos elegíveis sejam perdidos em países onde uma determinada doença de interesse é mais comum; e os bancos de dados incluídos foram mais do que três, além da literatura cinzenta, como é recomendado (Higgins *et al.*, 2023).

No que se refere aos pontos de corte do AMH, os resultados desta RS apresentaram uma variação de 3,19 à 10 ng/ml, com a sensibilidade e a especificidade desses pontos variando de 33,3 à 99% e de 62 à 100%, respectivamente. Como mencionado, essa variação é causada pelos diferentes tipos de ensaios de AMH, faixa etária, IMC e fenótipos (Tabelas 1 e 2). No entanto, na literatura, algumas metanálises chegaram a valores de corte de 4,7 e 4,8, o que demonstra, que talvez, as pesquisas estejam chegando a um consenso (Anand *et al.*, 2022; Iliodromiti *et al.*, 2013).

A análise da certeza da evidência desta RS foi considerada “baixa”, ou seja, é muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na estimativa de efeito, potencialmente alterando-a. Isso está de acordo com os resultados obtidos por esta revisão, pois a certeza da evidência foi muito influenciada, principalmente, pela alta heterogeneidade dos estudos incluídos, a qual foi possivelmente causada pelos fatores como idade, fenótipos da SOP e IMC.

8.1 LIMITAÇÕES

As limitações desta RS se baseiam na falta da padronização dos dados coletados das participantes nos estudos incluídos, pois a maioria não coletou o IMC das participantes, assim como idade média e etnia. Além disso, a literatura carece de artigos com a análise da acurácia diagnóstica do AMH por idade e fenótipos da SOP (estes de acordo com os critérios de Rotterdam), pois sem esses dados a meta-regressão, para avaliar o motivo da heterogeneidade, não pode ser realizada. Ainda, a maioria da literatura sobre essa temática não cita qual o desenho do estudo executado, o que pode gerar interpretações errôneas sobre os resultados, além de dificultar a reprodutibilidade dos dados.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

9 CONCLUSÃO

Essa RS com metanálise evidenciou que a dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP se a idade, a padronização dos ensaios, os fenótipos e o IMC forem considerados. Caso contrário, esse hormônio deverá ser utilizado como adjuvante aos critérios diagnósticos da SOP, estabelecidos por consensos e/ou diretrizes. Mesmo com ótimas sensibilidade e especificidade, a metanálise dos estudos caso-controle e transversais ratificaram essas constatações por meio das altas heterogeneidades encontradas nelas. E, conjuntamente a isso, as concentrações séricas do AMH refletiu a gravidade da SOP.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

REFERÊNCIAS

ABBARA, A.; ENG, P.C.; PHYLACTOU, M.; CLARKE, S.A.; HUNJAN, T., ROBERTS, R.; VIMALESVARAN, S.; CHRISTOPOULOS, G.; ISLAM, R.; PURUGGANAN, K.; COMNINOS, A.N.; TREW, G.H.; SALIM, R.; HRAMYKA, A.; OWENS, L.; KELSEY, T.; DHILLO, W.S. Anti-müllerian hormone (AMH) in the diagnosis of menstrual disturbance due to polycystic ovarian syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. SEP, p. 1–11, 2019.

AHMED, N.; BATARFI, A.A.; BAJOUH, O.S.; BAKHASHAB, S. Serum anti-müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in association with clinical symptoms. **Diagnostics**, v. 9, n. 4, 2019.

ALBU, D.; ALBU, A. The relationship between anti-Müllerian hormone serum level and body mass index in a large cohort of infertile patients. **Endocrine**, v. 63, n. 1, p. 157–163, 2019.

ALHASSAN, S.; ELMUGADAM, A.; ELFADIL, G.A.; ABUBAKER, N.; ELFAKI, E.M.; HAMZA, A.; ABDALHABIB, E.K.; KARAR, T. Diagnostic Performance of Anti-Müllerian Hormone, Luteinizing Hormone to Follicle-Stimulating Hormone Ratio, Testosterone, and Prolactin to Predict Polycystic Ovary Syndrome Among Sudanese Women. **International Journal of Women's Health**, v. 15, n. May, p. 837–843, 2023.

ANAND, S.; KUMAR, A.; PRASAD, A.; TRIVED, K. Updated meta-analysis on the diagnostic accuracy of serum anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome involving 13 509 subjects. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 48, n. 8, p. 2162–2174, 2022.

ASANIDZE, E., KRISTESASHVILI, J.; PARUNASHVILI, N.; KARELISHVILI, N.; ETSADASHVILI, N. Challenges in diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 9, p. 819–822, 2021.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W.; JANSSEN, O.E.; LEGRO, R.S.; NORMAN, R.J.; TAYLOR, A.E.; WITCHEL, S.F. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4237–4245, 2006.

AZZIZ, R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v. 132, n. 2, p. 321–336, 2018.

BAERWALD, A. R.; ADAMS, G. P.; PIERSON, R. A. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: A review. **Human Reproduction Update**, v. 18, n. 1, p. 73–91, 2012.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

BAHADUR, K.; IJAZ, A.; BAQAI, S.; ASIF, N. Diagnostic Accuracy of Anti-Müllerian Hormone for Polycystic Ovary Syndrome. **Pak Armed Forces Med J**, v. 73, n. 2, p. 329–332, 2023.

BAKEER, E.; RADWAN, R.; MANDOURY, A.E.; RAHMAN, A.A.E.; GAD, M.; MAKSOUD, S.A.E. Anti-Müllerian Hormone as a Diagnostic Marker in Egyptian Infertile Polycystic Ovary Syndrome Females: Correlations with Vitamin D, Total Testosterone, Dyslipidemia and Anthropometric Parameters. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 37, n. 4, p. 448–455, 2018.

BEDENK, J.; VRTAČNIK-BOKAL, E.; VIRANT-KLUN, I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, n. 1, p. 89–100, 2020.

BELENKAIA, L. V.; LAZAREVA, L.M.; WALKER, W.; LIZNEVA, D.V.; SUTURINA, L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. **Minerva Ginecologica**, v. 71, n. 3, p. 211–225, 2019.

BHIDE, P.; DILGIL, M.; GUDI, A.; SHAH, A.; AKWAA, C.; HOMBURG, R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: An observational cross-sectional study. **Fertility and Sterility**, v. 103, n. 2, p. 537–541, 2015a.

BHIDE, P.; GUDI, A.; SHAH, A.; HOMBURG, R. Serum anti-Müllerian hormone levels across different ethnic groups: A cross-sectional study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 122, n. 12, p. 1625–1629, 2015b.

BOZDAG, G.; MUMUSOGLU, S.; COSKUN, Z.Y.; YARALI, H.; YILDIZ, B.O. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 39, n. 3, p. 522–529, 2019.

CARMINA, E.; CAMPAGNA, A.M.; FRUZZETTI, F.; LOBO, R.A. Amh Measurement Versus Ovarian Ultrasound in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Different Phenotypes. **Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 22, n. 3, p. 287–293, 2016.

CHANG, S.; DUNAIF, A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 50, n. 1, p. 11–23, 2021.

CIMINO, I.; CASONI, F.; LIU, X.; MESSINA, A.; PARKASH, J.; JAMIN, S.P.; CATTEAU-JONARD, S.; COLLIER, F.; BARONCINI, M.; DEWAILLY, D.; PIGNY, P.; PRESCOTT, M.; CAMPBELL, R.; HERBISON, A.E.; PREVOT, V.; GIACOBINI,



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

P. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. **Nature Communications**, v. 7, p. 1–12, 2016.

DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Systematic review and meta-analysis. **Medicina Intensiva**, v. 42, n. 7, p. 444–453, 2018.

DE LUCA CANTO, G. **Revisões sistemáticas da Literatura: guia prático**. 1ªed. Curitiba: Brazil Publishing, p. 108, 2020.

DEWAILLY, D.; ROBIN, G.; PEIGNE, M.; DECANter, C.; PIGNY, P.; CATTEAU-JONARD, S. Interactions between androgens, FSH, anti-Mullerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. **Human Reproduction Update**, v. 22, n. 6, p. 709–724, 2016.

DEWAILLY, D.; BARBOTIN, A.; DUMONT, A.; CATTEAU-JONARD, S.; ROBIN, G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 2020.

DI CLEMENTE, N.; RACINE, C.; PIERRE, A.; TAIEB, J. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. **Endocrine Reviews**, v. 42, n. 6, p. 753–782, 2021.

FAUSER, B. C. J. M. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**, v. 19, n. 1, p. 41–47, 2004.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.

GANIE, M.A.; VASUDEVAN, V.; WANI, I.A.; BABA, M.S.; ARIF, T.; RASHID, A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. **Indian J Med Res**, v.150, n.4, p. 333-344, 2019.

GASSNER, D.; JUNG, R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 8, p. 1143–1152, 2014.

GLEICHER, N.; KIM, A.; WEGHOFER, A.; BARAD, D.H. Differences in ovarian aging patterns between races are associated with ovarian genotypes and sub-genotypes of the FMR1 gene. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 1, 2012.

GROMSKI, P. S.; PATIL, R.S.; CHOUGULE, S.M.; BHOMKAR, D.A.; JIRGE, P.R.; NELSON, S.M. Ethnic discordance in serum anti-Müllerian hormone in European and Indian healthy women and Indian infertile women. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 45, n. 5, p. 979–986, 2022.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H.J.; GRADE WORKING GROUP. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **Chinese Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 9, n. 1, p. 8–11, 2009.

HART, R.; DOHERTY, D.A.; NORMAN, R.J.; FRANKS, S.; DICKINSON, J.E.; HICKEY, M.; SLOBODA, D.M. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 3, p. 1118–1121, 2010.

HIGGINS, J.P.T. THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M.J.; WELCH, V.A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). **Cochrane**, 2023. Disponível em < www.training.cochrane.org/handbook >.

ILIODROMITI, S.; KELSEY, T.W.; ANDERSON, R.A.; NELSON, S.M. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 8, p. 3332–3340, 2013.

JACOB, S. L. FIELD, H.P.; CALDER, N.; PICTON, H.M.; BALEN, A.H.; BARTH, J.H. Anti-Müllerian hormone reflects the severity of polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 86, n. 3, p. 395–400, 2017.

JAMIL, A. S. ALALAF, S.K.; AL-TAWIL, N.G.; AL-SHAWAF, T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 447–456, 2016.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 14ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 470-473, 2023.

KAKKAD, V.; REDDY, N.S.; NIHLANI, H.; GUNDEWAR, T. Age-related diagnostic threshold of anti-Müllerian hormone for polycystic ovarian syndrome. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 153, n. 3, p. 443–448, 2021.

KLOOS, J.; COYNE, K.; WEINERMAN, R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body mass index and weight loss: A review of the literature. **Clinical Obesity**, v. 12, n. 6, p. 1–11, 2022.

KÖNINGER, A.; KOCH, L.; EDIMIRIS, P.; ENEKWE, A.; NAGARAJAH, J.; KASIMIR-BAUER, S.; KIMMIG, R.; STROWITZKI, T.; SCHMIDT, B. Anti-Müllerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 290, n. 5, p. 1023–1030, 2014.

KUMARI, A.; MITRA, S.; TIWARI, H.C.; SRIVASTAV, R. Comparative evaluation of



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

diagnostic efficacy of serum Anti-Müllerian hormone and ultrasound in polycystic ovarian syndrome. **Journal of SAFOG**, v. 10, n. 2, p. 98–103, 2018.

LEDOUX, S.; CAMPOS, D.B.; LOPES, F.L.; DOBIAS-GOFF, M.; PALIN, M.F.; MURPHY, B.D. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. **Endocrinology**, v. 147, n. 11, p. 5178–5186, 2006.

LEGRO, R. S.; ARSLANIAN, S.A.; EHRMANN, D.A.; HOEGER, K.M.; MURAD, M.H.; PASQUALI, R.; WELT, C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4565–4592, 2013.

LEONTE, L.; COCULESCU, M.; RADIAN, S.; FICA, S.; CARAGHEORGHEOPOL, A.; MARINESCU, B. Anti-Mullerian Hormone (AMH) as a Useful marker in Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2007.

LI, Y.; MA, Y.; CHEN, X.; WANG, W.; LI, Y.; ZHANG, Q.; *et al.* Different diagnostic power of anti-Mullerian hormone in evaluating women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 29, n. 10, p. 1147–1151, 2012.

LV, P. P.; JIN, M.; RAO, J.P.; CHEN, J.; WANG, L.Q.; HUANG, C.C. YANG, S.Q.; YAO, Q.P.; FENG, L.; SHEN, J.M.; FENG, C. Role of anti-Müllerian hormone and testosterone in follicular growth: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2020.

MAHRAN, A. The relationship between Anti-müllerian hormone and the clinical, biochemical and sonographic parameters in women with polycystic ovarian syndrome. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 21, n. 1, p. 11–15, 2016.

MALHOTRA, N.; MAHEY, R.; CHELUVARAJU, R.; RAJASEKARAN, K.; PATKAR, D.; PRABHAKAR, P.; RAJPUT, M.; UPADHYAY, A. Serum Anti-Mullerian Hormone (AMH) Levels Among Different PCOS Phenotypes and Its Correlation with Clinical, Endocrine, and Metabolic Markers of PCOS. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 8, p. 2554–2562, 2023.

MATSUZAKI, T.; MUNKHZAYA, M.; IWASA, T.; TUNGALAGSUV, A.; YANO, K.; MAYILA, Y.; YANAGIHARA, R.; TOKUI, T.; KATO, T.; KUWAHARA, A.; MATSUI, S.; IRAHARA, M. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. **Endocrine Journal**, v. 64, n. 5, p. 531–541, 2017.

MOOLHUIJSEN, L. M. E.; VISSER, J. A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 105, n. 11, p. 3361–3373, 2020.

MOURSI, M. O.; SALEM, H.; IBRAHIM, A.R.; MARZOUK, S.; AL-MERAGHI, S.; AL-



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

AJMI, M.; AL-NAIMI, A.; ALANSARI, L. The role of anti-Mullerian hormone and other correlates in patients with polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, v. 39, n. 1, 2023.

NELSON, S. M.; PASTUSZEK, E.; KLOSS, G.; MALINOWSKA, I.; LISS, J.; LUKASZUK, A.; PLOCIENNIK, L.; LUKASZUK, K. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 4, p. 1016- 1021.e6, 2015.

NELSON, S. M.; AIJUN, S.; LING, Q.; TENGDA, X.; WEI, X.; YAN, D.; YANFANG, W.; ZENGHUI, T.; XINQI, C.; FRASER, A.; CLAYTON, G.L. Ethnic discordance in serum anti-Müllerian hormone in healthy women: a population study from China and Europe. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 40, n. 3, p. 461–467, 2020.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.

OZAY, A. C.; OZAY, O. E.; GULEKLI, B. Comparison of Anti-müllerian Hormone (AMH) and Hormonal Assays for Phenotypic Classification of Polycystic Ovary Syndrome. **Ginekologia Polska**, v. 91, n. 11, p. 661–667, 2020.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PARIDA, S.; SIDDHARTH, S.; SHARMA, D. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 1–27, 2019.

PATEL, S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 182, n. April, p. 27–36, 2018.

PELLATT, L.; RICE, S.; DILAVER, N.; HESHRI, A.; GALEA, R.; BRINCAT, M.; BROWN, K.; SIMPSON, E.R.; MASON, H.D. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 5, p. 1246- 1251.e1, 2011.

QUINN, M. M.; KAO, C.N.; AHMAD, A.K.; HAISENLEDER, D.J.; SANTORO, N.; EISENBERG, E.; LEGRO, R.S.; CEDARS, M.I.; HUDDLESTON, H.G.; NIH/NICHD REPRODUCTIVE MEDICINE NETWORK. Age-stratified thresholds of anti-Müllerian



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

hormone improve prediction of polycystic ovary syndrome over a population-based threshold. **Clinical Endocrinology**, v. 87, n. 6, p. 733–740, 2017.

RAMEZANI TEHRANI, F.; RAHMATI, M.; MAHBOOBIFARD, F.; FIROUZI, F.; HASHEMI, N.; AZIZI, F. Age-specific cut-off levels of anti-Müllerian hormone can be used as diagnostic markers for polycystic ovary syndrome. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2021.

RAN, Y.; YI, Q.; LI, C. The relationship of anti-mullerian hormone in polycystic ovary syndrome patients with different subgroups. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 14, n. 05, p. 1419–1424, 2021.

RASHIDI, B. H.; GORGINZADEH, M.; AALIPOUR, S.; SILLS, E.S. Age related endocrine patterns observed in polycystic ovary syndrome patients vs. ovulatory controls: Descriptive data from a university based infertility center. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 5, p. 486–491, 2016.

RUDNICKA, E.; KUNICKI, M.; CALIK-KSEPKA, A.; SUCHTA, K.; DUSZEWSKA, A.; SMOLARCZYK, K.; SMOLARCZYK, R. Anti-müllerian hormone in pathogenesis, diagnostic and treatment of PCOS. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 22, 2021.

SAADULLAH, S.; SULAIMAN, D. Anti-müllerian hormone level in patients with polycystic ovary syndrome. **Medical Journal of Babylon**, v. 15, n. 4, p. 295, 2018.

SADIQ, I.; QAMAR, M.; JANJUA, Q. M. Anti-mullerian hormone (AMH) levels in women with and without polycystic ovary syndrome (PCOS). **Pakistan Journal of Medical and Health Sciences**, v. 12, n. 2, p. 564–566, 2018.

SAHMAY, S.; ATAKUL, N.; ONCUL, M.; TUTEN, A.; AYDOGAN, B.; SEYISOGLU, H. Serum anti-mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 157–161, 2013a.

SAHMAY, S.; ATAKUL, N.; AYDOGAN, B.; AYDIN, Y.; IMAMOGLU, M.; SEYISOGLU, H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 12, p. 1369–1374, 2013b.

SAHMAY, S.; AYDIN, Y.; ONCUL, M.; SENTURK, L.M. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 2, p. 213–220, 2014.

SAIKUMAR, P. SELVI, V.K.; PRABHU, K.; VENKATESH, P.; KRISHNA, P. Anti mullerian hormone: A potential marker for recruited non growing follicle of ovarian pool in



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

women with polycystic ovarian syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 9, p. 1866–1869, 2013.

SATHYAPALAN T, AL-QAISSI A, KILPATRICK ES, DARGHAM SR, ATKIN SL. Anti-Müllerian hormone measurement for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. **ClinEndocrinol (Oxf)**. v. 88, n. 2, p. 258-262, 2018.

SAXENA, U.; RAMANI, M.; SINGH, P. Role of AMH as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 68, n. 2, p. 117–122, 2018.

SCHÜNEMANN, H.; BROŽEK, J.; GUYATT, G.; OXMAN, A. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013.** The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: < guidelinedevelopment.org/handbook >.

SHARMA, P.; CHAWLA, R.; AHUJA, R.; GUPTA, U. Anti-müllerian hormone as a surrogate marker for hormonal dysfunction and sonographic pattern in polycystic ovarian syndrome. **Journal of SAFOG**, v. 11, n. 3, p. 175–180, 2019.

SHI, X.; PENG, D.; LIU, Y.; MIAO, X.; YE, H.; ZHANG, J. Advantages of Serum Anti-Müllerian Hormone as a Marker for Polycystic Ovarian Syndrome. **Lab Medicine**, v. 50, n. 3, p. 236–242, 2019.

SINGH, S. FIRDAUS, A.; CHAUDHARY, R.; DHAMA, V. Role of anti-mullerian hormone as a diagnostic tool for polycystic ovary syndrome. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 9, n. 9, p. 3730, 2020.

SONG, D. K. OH, J.Y.; LEE, H.; SUNG, Y.A. Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 4, p. 690–698, 2017.

SONG, J. PARK, Y.; CHO, H.W.; LEE, S.G.; KIM, S.; LIM, J.B. Age-group-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone and its diagnostic performance for polycystic ovary syndrome in a Korean population. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 7, 2021.

SOUSA, M. R. DE; RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241–251, 2009.

STEINER, A. Z.; STANCZYK, F.Z.; PATEL, S.; EDELMAN, A. Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. **Contraception**, v. 81, n. 3, p. 245–248, 2010.

STREULI, I.; FRAISSE, T.; PILLET, C.; IBECHOLE, V.; BISCHOF, P.; DE ZIEGLER, D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. **Fertility and Sterility**, v. 90, n. 2, p. 395–400, 2008.

SUMJI, S.; BHAT, A.; RASHID, A.; BASHIR, R.; WANI, I.A.; VASUDEVAN, V.; SEHAR, T.; GANIE, M.A. Efficacy of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels for prediction of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with clinical, biochemical and hormonal parameters. **Indian J Clin Biochem**, v. 38, n. 4, p.457-765, 2023.

TANRIDAN OKCU, N.; NAZIK, H.; AKDUMAN, A.T.; UNCU, G. The relation between serum anti-Mullerian hormone levels and follicle count in polycystic ovary syndrome. **The European Research Journal**, p. 32–37, 2017.

TEEDE, H. J.; MISSO, M.L.; COSTELLO, M.F.; DOKRAS, A.; LAVEN, J.; MORAN, L.; PILTONEN, T.; NORMAN, R.J.; INTERNATIONAL PCOS NETWORK. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 110, n. 3, p. 364–379, 2018.

TEEDE, H. J.; TAY, C.T.; LAVEN, J.; DOKRAS, A.; MORAN, L.J.; PILTONEN, T.T.; COSTELLO, M.F.; BOIVIN, J.; REDMAN, L.M.; BOYLE, J.A.; NORMAN, R.J.; MOUSA, A.; JOHAM, A.E. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 108, n. 10, p. 2447–2469, 2023.

THE COCHRANE COLLABORATION. **RevMan 5**. 2019. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>>. Acesso em: 03 dez. 2023

TIMUR, H. T.; CIMRIN, D.; GURSOY DORUK, O.; DOGAN, O.E. Determining the age group-based cut-off values of serum anti-Mullerian hormone concentrations to diagnose polycystic ovary syndrome. **Current Medical Research and Opinion**, v. 39, n. 6, p. 855–863, 2023.

TREMELLEN, K.; ZANDER-FOX, D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 55, n. 4, p. 384–389, 2015.

VAN HELDEN, J.; WEISKIRCHEN, R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. **Human Reproduction**, v. 30, n. 8, p. 1918–1926, 2015.

VURAL, F.; VURAL, B.; KARDAŞ, E.; ERTÜRK COŞKUN, A.D.; YILDIRIM, İ. The diagnostic performance of antimullerian hormone for polycystic ovarian syndrome and polycystic ovarian morphology. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 307, n. 4, p. 1083–1090, 2023.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

WHITING, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 4, p. 529–536, 2011.

WIWEKO, B.; MAIDARTI, M.; PRIANGGA, M.D.; SHAFIRA, N.; FERNANDO, D.; SUMAPRAJA, K.; NATADISASTRA, M.; HESTIANTORO, A. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 10, p. 1311–1316, 2014.

WOLF, W. M.; WATTICK, R.A.; KINKADE, O.N.; OLFERT, M.D. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 11, p. 1–13, 2018.

WONGWANANURUK, T.; PANICHYAWAT, N.; INDHAVIVADHANA, S.; RATTANACHAIYANONT, M.; ANGSUWATHANA, S.; TECHATRAISAK, K.; PRATUMVINIT, B.; SA-NGA-AREEKUL, N. Accuracy of anti-Müllerian hormone and total follicles count to diagnose polycystic ovary syndrome in reproductive women. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 4, p. 499–506, 2018.

WOO, H. Y.; KIM, K.H.; RHEE, E.J.; PARK, H.; LEE, M.K.; Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. **Endocrine Journal**, v. 59, n. 9, p. 781–790, 2012.

YANG, R.; LI, Q.; ZHOU, Z.; QIAN, W.; ZHANG, J.; WU, Z.; JIN, L.; WU, X.; ZHANG, C.; ZHENG, B.; TAN, J.; HAO, G.; LI, S.; TIAN, T.; HAO, Y.; ZHENG, D.; WANG, Y.; NORMAN, R.J.; LI, R.; LIU, P.; QIAO, J. Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**, v. 25, p. 1–10, 2022.

YILDIZ, B. O.; BOZDAG, G.; YAPICI, Z.; ESINLER, I.; YARALI, H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. **Human Reproduction**, v. 27, n. 10, p. 3067–3073, 2012.

YUE, C. Y.; LU, L.K.; LI, M.; ZHANG, Q.L.; YING, C.M. Threshold value of anti-Müllerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, p. 1–10, 2018.

ZHANG, M.; LIU, X.; XU, X.; LI, J.; BU, Z.; YANG, Q.; SHI, H.; NIU, W.; DAI, S.; LIANG, Y.; GUO, Y. The reference value of anti-Müllerian hormone to diagnose polycystic ovary syndrome is inversely associated with BMI: a retrospective study. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2023.

ZHAO, Y.; ZHAO, Y.; WANG, C.; LIANG, Z.; LIU, X. Diagnostic value of anti-Müllerian hormone as a biomarker for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis update. **Endocrine Practice**, v. 25, n. 10, p. 1056–1066, 2019.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE A – Registro da revisão sistemática na PROSPERO



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Serum dosage of Anti-Mullerian hormone as a diagnostic marker of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analysis

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Mariane de Oliveira Gomes, Juliane de Oliveira Gomes, Leonardo Augusto Lombardi, Ana Paula Espíndula. Serum dosage of Anti-Mullerian hormone as a diagnostic marker of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2022 CRD42022346465 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022346465

Review question

Can serum anti-Mullerian hormone levels be used as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome compared to serum dosage androgen levels and transvaginal/abdominal ultrasound?

Searches

For the bibliographic survey, the following databases will be used: PubMed; Cochrane Library, EMBASE, LILACS and Scopus. In addition, a search will be carried out in the Google Scholar and OpenGrey gray literature, as well as a manual screening of the reference list of each included study and consultation with specialists in the subject. The Controlled Vocabulary (MeSH terms), synonyms, related terms and free terms will be used for the elaboration of the search strategy.

Types of study to be included

Observational and randomized studies

Condition or domain being studied

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine-metabolic disorder that affects women of reproductive age, with different means of diagnosis. The serum dosage of anti-Mullerian hormone (AMH), for the diagnosis of this syndrome, has been proposed by researchers as an alternative or aid to ultrasound. However, it is not yet known whether or not the dosage of this hormone could be used as a diagnostic marker of PCOS.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE B – Estratégia de busca para cada Base de dados

Bases de Dados	Estratégia de Busca
Cochrane Library	Polycystic Ovary Syndrome AND Anti-Mullerian Hormone
Embase	ovary polycystic disease'/exp OR (cystic ovary) OR (micropolycystic ovary) OR (multiple follicle cyst) OR (ovary polycystic syndrome) OR (ovary, micropolycystic) OR (ovary, polycystic) OR (polycystic ovarian disease) OR (polycystic ovary) OR (polycystic ovary disease) OR (polycystic ovary syndrome) OR (stein cohen leventhal syndrome) OR (stein leventhal disease) OR (Stein Leventhal syndrome) OR (syndrome stein leventhal) 'Muellerian inhibiting factor'/exp OR (anti mullerian hormone) OR (anti-mullerian hormone) OR (antimuellerian hormone) OR (antimullerian hormone) OR (muellerian inhibiting substance) OR (muellerian inhibitor) OR (Mullerian inhibiting factor) OR (mullerian inhibiting substance) OR (mullerian inhibitor) mh:"Síndrome do Ovário Policístico" OR (Síndrome do Ovário Policístico) OR (Síndrome de Stein-Leventhal) OR (Polycystic Ovary Syndrome) OR (Ovarian Degeneration, Sclerocystic) OR (Ovarian Syndrome, Polycystic) OR (Ovary Syndrome, Polycystic) OR (Ovary, Sclerocystic) OR (Polycystic Ovarian Syndrome) OR (Polycystic Ovary Syndrome 1) OR (Sclerocystic Ovarian Degeneration) OR (Sclerocystic Ovaries) OR (Sclerocystic Ovary) OR (Sclerocystic Ovary Syndrome) OR (Stein Leventhal Syndrome) OR (Stein-Leventhal Syndrome) OR (Syndrome, Polycystic Ovary) OR (Syndrome, Stein-Leventhal) OR (Síndrome del Ovario Poliquístico) OR (Síndrome de Stein-Leventhal) OR mh:C04.182.612.765\$ OR mh:C12.050.351.500.056.630.580.765\$ OR mh:C12.100.250.056.630.580.765\$ OR mh:C19.391.630.580.765\$
Lilacs	mh:"Hormônio Antimülleriano" OR (Hormônio Antimülleriano) OR (Fator Anti-Muelleriano) OR (Fator Anti-Mulleriano) OR (Fator Antimulleriano) OR (Fator Inibidor Mulleriano) OR (Fator de Regressão Mulleriano) OR (Hormônio Anti-Muelleriano) OR (Hormônio Anti-Mulleriano) OR (Hormônio Anti-Mülleriano) OR (Hormônio Inibidor Mulleriano) OR (Hormônio Inibidor Mülleriano) OR (Substância Inibidora Muelleriana) OR (Substância Inibidora Mulleriana) OR (Anti-Mullerian Hormone) OR (Anti Muellerian Hormone) OR (Anti Mullerian Factor) OR (Anti Mullerian Hormone) OR (Anti-Muellerian Hormone) OR (Anti-Mullerian Factor) OR (Antimullerian Hormone) OR (Hormone, Anti-Muellerian) OR (Mullerian Inhibiting Factor) OR (Mullerian Inhibiting Hormone) OR (Mullerian Inhibiting Substance) OR (Mullerian Inhibitory Substance) OR (Mullerian Regression Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Hormone) OR (Mullerian-Inhibitory Substance) OR (Hormona Antimülleriana) OR (Factor Anti-Muelleriano) OR (Factor Anti-Mulleriano) OR (Factor Antimulleriano) OR (Factor Inibidor Mulleriano) OR (Factor de Regresión Mulleriano) OR (Fator Anti-Mulleriano) OR (Hormona Anti Mülleriana) OR (Hormona Anti-Muelleriana) OR (Hormona Anti-Mulleriana) OR (Hormona Anti-Mülleriana) OR (Hormona Inibidora Muleriana) OR (Hormona Inibidora Mulleriana) OR (Hormona Inibidora Mülleriana) OR (Hormona Inibidora de los Conductos Paramesonéfricos) OR (Hormona Inibidora de los Conductos de Müller) OR (Substância Inibidora Muelleriana) OR (Substância Inibidora Mulleriana) OR mh:D06.472.334.984.500\$ OR mh:D09.400.430.625\$ OR mh:D12.776.395.089\$



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE B – Continuação

Bases de Dados	Estratégia de Busca
Pubmed	"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR (Polycystic Ovary Syndrome) OR (Ovary Syndrome, Polycystic) OR (Syndrome, Polycystic Ovary) OR (Stein-Leventhal Syndrome) OR (Stein Leventhal Syndrome) OR (Syndrome, Stein-Leventhal) OR (Sclerocystic Ovarian Degeneration) OR (Ovarian Degeneration, Sclerocystic) OR (Sclerocystic Ovary Syndrome) OR (Polycystic Ovarian Syndrome) OR (Ovarian Syndrome, Polycystic) OR (Polycystic Ovary Syndrome 1) OR (Sclerocystic Ovaries) OR (Ovary, Sclerocystic) OR (Sclerocystic Ovary) "Anti-Mullerian Hormone"[Mesh] OR (Anti-Mullerian Hormone) OR (Anti Mullerian Hormone) OR (Mullerian-Inhibiting Factor) OR (Mullerian Inhibiting Factor) OR (Anti-Mullerian Factor) OR (Anti Mullerian Factor) OR (Mullerian-Inhibitory Substance) OR (Mullerian Inhibitory Substance) OR (Mullerian Inhibiting Hormone) OR (Mullerian Inhibiting Substance) OR (Mullerian Regression Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Hormone) OR (Anti-Muellerian Hormone) OR (Anti Muellerian Hormone) OR (Hormone, Anti-Muellerian) OR (Antimullerian Hormone)
Scopus	"Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Ovary Syndrome, Polycystic" OR "Syndrome, Polycystic Ovary" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Syndrome, Stein-Leventhal" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovarian Syndrome" OR "Ovarian Syndrome, Polycystic" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovaries" OR "Ovary, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary" "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti Mullerian Hormone" OR "Mullerian-Inhibiting Factor" OR "Mullerian Inhibiting Factor" OR "Anti-Mullerian Factor" OR "Anti Mullerian Factor" OR "Mullerian-Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibiting Hormone" OR "Mullerian Inhibiting Substance" OR "Mullerian Regression Factor" OR "Mullerian-Inhibiting Hormone" OR "Anti-Muellerian Hormone" OR "Anti Muellerian Hormone" OR "Hormone, Anti-Muellerian" OR "Antimullerian Hormone"
Web Of Science	"Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Ovary Syndrome, Polycystic" OR "Syndrome, Polycystic Ovary" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Syndrome, Stein-Leventhal" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovarian Syndrome" OR "Ovarian Syndrome, Polycystic" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovaries" OR "Ovary, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary" "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti Mullerian Hormone" OR "Mullerian-Inhibiting Factor" OR "Mullerian Inhibiting Factor" OR "Anti-Mullerian Factor" OR "Anti Mullerian Factor" OR "Mullerian-Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibiting Hormone" OR "Mullerian Inhibiting Substance" OR "Mullerian Regression Factor" OR "Mullerian-Inhibiting Hormone" OR "Anti-Muellerian Hormone" OR "Anti Muellerian Hormone" OR "Hormone, Anti-Muellerian" OR "Antimullerian Hormone"
Literatura Cinzenta	
Google Scholar	allintitle:Polycystic Ovary Syndrome Anti-Mullerian Hormone



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE C – Artigos excluídos com a razão da exclusão

Autor / Ano	Motivos para exclusão
ABDELGHAFAR, S. et al. 2019	2
AYDOGMUS, H. et al. 2018	5
BOTHOU, A. et al. 2017	1
BRADBURY, R.A. et al. 2017	5
BUTT, M.S. et al. 2022	2
CAANEN, M. et al. 2016	2
CASADEI, L. et al. 2013	6
CENGIZ, H. et al. 2014	2
CORTES, C.I. et al. 2021	3
DABADGHAO, P. et al. 2017	2
DEWAILLY, D. et al. 2003	3
DIETZ DE LOOS, A. et al. 2019	3
EILERTSEN, T.B. et al. 2012	6
EVLIYAGLU, O. et al. (2020)	1
FAROOQ, S. et al. 2022	2
INDRAN, I. R. et al. (2018)	6
HART, R. et al. 2010	2
HWANG, Y.I. et al. 2013	1
JIANG, L. et al. 2023	1
JIRGE, P.R. et al. 2017	3
KHASHCHENKO, E. et al. 2020	2
KIM, J.Y. et al. 2016	2
KIM, J.Y. et al. 2017	2
KOCAAY, P. et al. 2018	2
KORKMAZ, Ö. et al. 2016	2
KUSHNIR, V.A. et al. 2015	1
LAVEN, J.S. et al. 2004	1
LE, M.T. et al. 2019	1
LEONHARDT, H. et al. 2014	1
LI, H.W.R. et al. 2010	3
LI, H.W.R. et al. 2020	10
LI, L. et al. 2010	2
LI, M. et al. 2022	2
LIE FONG, S. et al. 2011	1
LIM, J.W. 2019	3
LIU, X. et al. 2020	3
LOHOKARE, R. et al. 2018	3



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE C – Continuação

Autor / Ano	Motivos para exclusão
LV, P.P. et al.2020	1
MAHAJAN, N. et al. 2019	8
MIRJANIC-AZARIC, B. et al. 2019	3
MIYAKE, N. et al. 2023	3
MOHAISEN, I. K. et al. 2019	5
NAIDUKOVA, A.A. et al. 2017	4
NAYDUKOVA, A.A. et al. 2017	4
NICHOLAS, S.L. et al.2014	3
OUESLATI, I. et al. 2022	5
OZAY, A.C. et al. 2020	1
PARAHULEVA, N. et al. 2013	4
PARAHULEVA, N. et al. 2014	4
PELLEGRINI, A. et al. 2016	3
PIZZI, R. et al. 2015	1
PIGNY, P. et al. 2003	1
PIGNY, P. et al. 2006	3
PILTONEN, T.T. et al. 2023	6
PINOLA, P. et al. 2014	2
PIOUKA, A. et al. 2009	1
QUINN, M. et al. 2016	3
SAGILI, H. et al. 2016	2
SANTHIYA, R. et al. 2021	1
SAVAS-ERDEVE, S. et al. 2016	2
SATHYAPALAN, T. et al. 2018	7
SAYARI, N. et al. 2016	3
SHIN, Y.J. et al. 2020	1
SLOW, Y. et al. 2005	2
SKALBA, P. et al. 2011	1
SOPHER, A.B. et al. 2013	2
SOPHER, A.B. et al. 2014	2
SOROKMAN, T.V. et al. 2022	2
RICCIARDI, L. et al. 2012	3
TAL, R. et al. 2014	1
TANG, L.L. et al. 2020	9
TIAN, X. et al. 2014	1
TOKMAK, A. et al. 2015	2
TOLA, H. 2018	7
TUNC, S. et al. 2021	2
TUTEN, A. et al. 2014	1
VERMA, A.K. et al. 2016	1
ZADEHMODARRES, S. et al. 2015	3
ZHANG, Q. et al. 2019	1
ZHANG, Q.L. et al. 2022	4

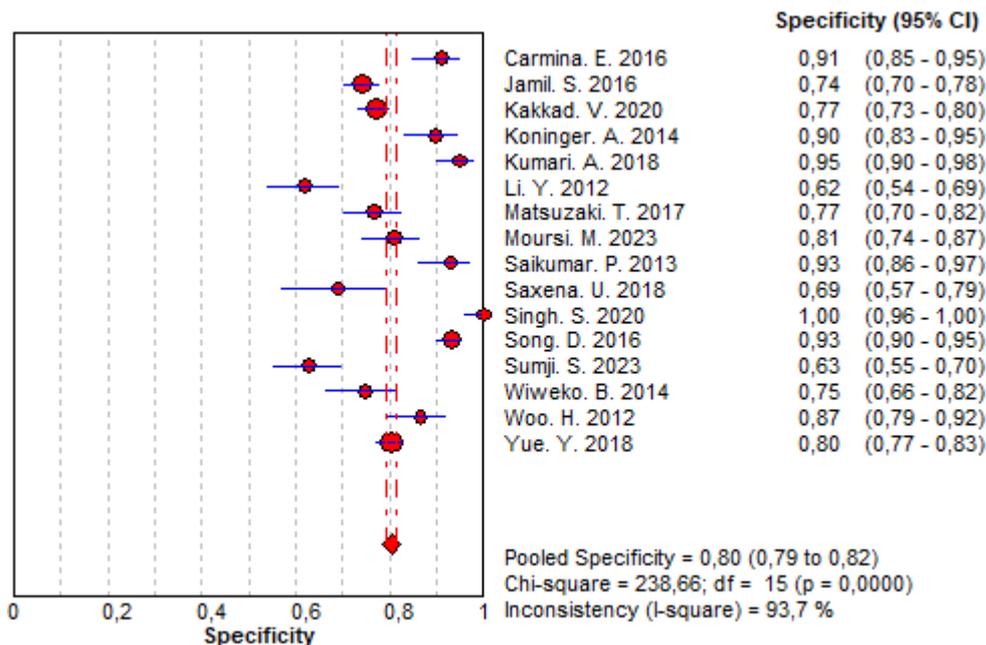
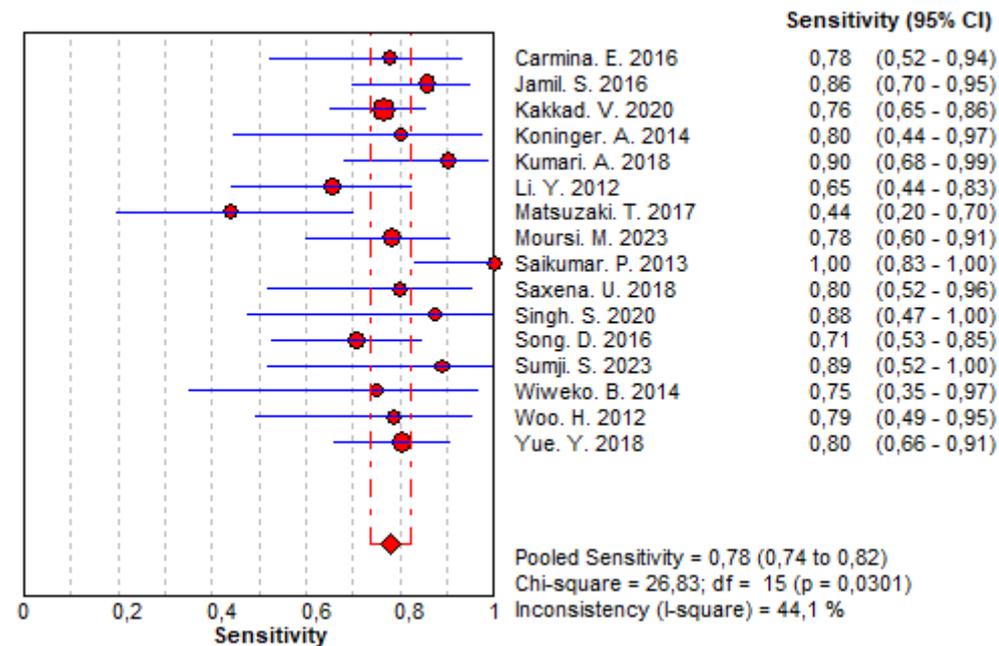


Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Notas: 1- Não responde a pergunta da revisão sistemática. 2- Estudo feito em adolescentes. 3- Poster, resumo de congresso ou conferência e short communication. 4- Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas. 5-Pacientes possuíam alguma outra patologia. 6-Avalia a substituição da análise da morfologia ovariana policística pela dosagem do AMH. 7- Combina a dosagem do AMH com a de outros hormônios no diagnóstico da SOP. 8-Pacientes submetidas a estimulação ovariana. 9- Foram utilizados critérios diferentes dos de Rotterdam, NIH, AE-PCOS ou das diretrizes baseadas em evidências sobre SOP de 2013, 2018 e 2023 não foram utilizados. 10- Utiliza a dosagem do AMH para avaliar algum método estatístico

APÊNDICE D – Metanálise dos estudos caso-controlé sem os artigos com alto risco de viés

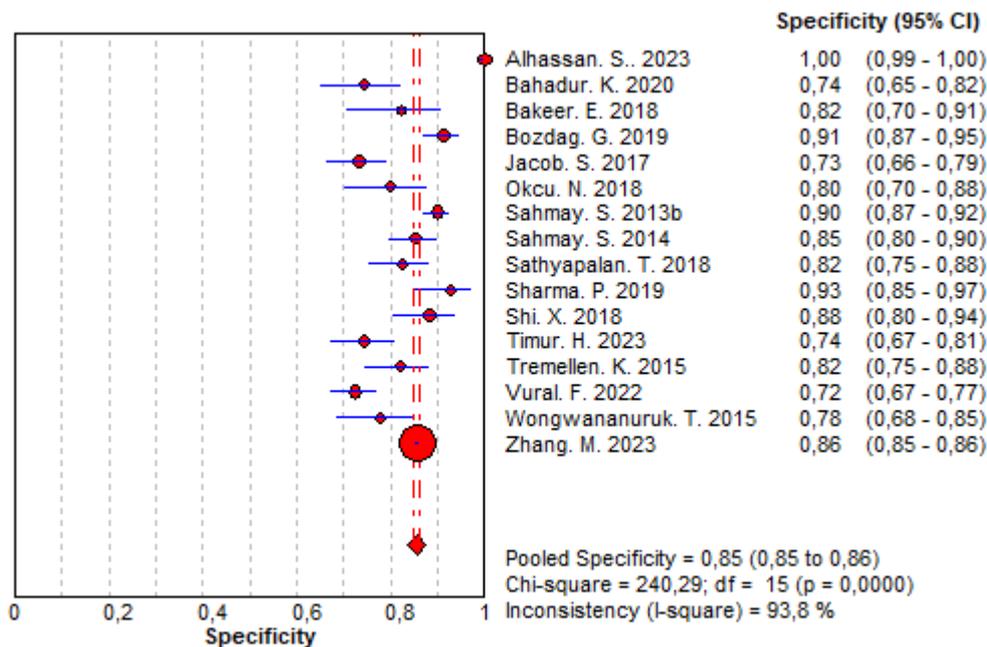
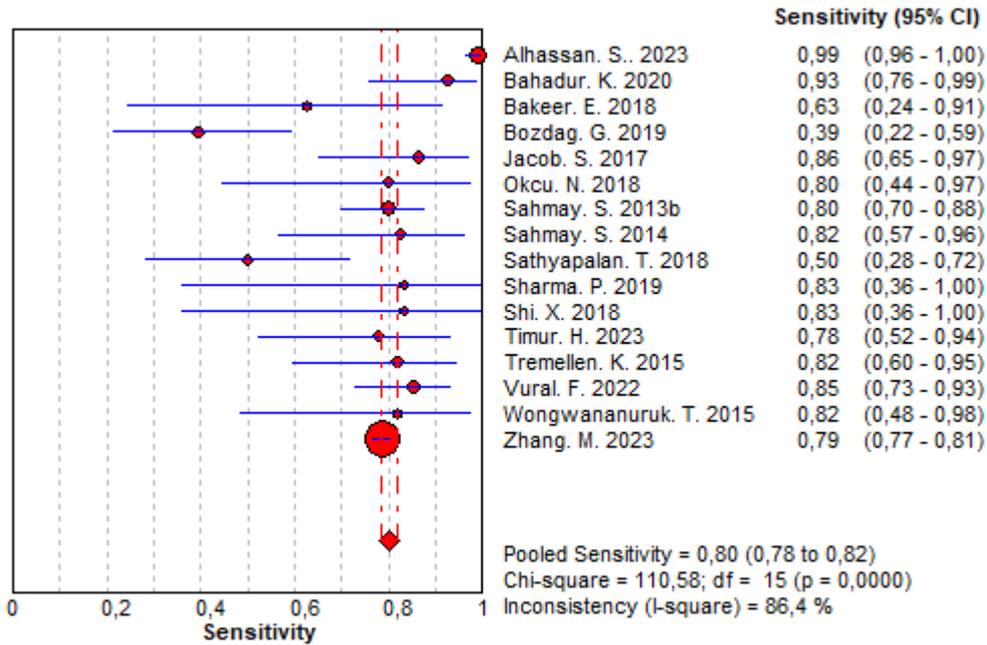




Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024

APÊNDICE E – Metanálise dos estudos transversais sem os artigos com alto risco de viés





Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

ARTIGO

DOSAGEM SÉRICA DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

SERUM DOSAGE OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE AS A DIAGNOSTIC MARKER OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Autores: Mariane de Oliveira Gomes, Juliane de Oliveira Gomes, Lucas Fernandes Ananias, Leonardo Augusto Lombardi, Fernando Seiji da Silva, Ana Paula Espindula.

RESUMO

Objetivo: Responder se a dosagem sérica do hormônio anti-Mulleriano (AMH) pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal/abdominal. Materiais e Métodos: Cochrane Library, Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science e a literatura cinzenta Google Scholar foram pesquisadas eletronicamente. Dois revisores independentes selecionaram os estudos, extraíram e analisaram os dados. As ferramentas QUADAS-2 e GRADE foram utilizadas na análise do risco de viés e análise da certeza da evidência Resultados: 45 estudos foram incluídos na revisão sistemática (RS). Os estudos apresentaram baixo risco de viés nos domínios “Padrão de referência” e “Fluxo e tempo”, mas apresentaram risco de viés moderado e alto risco de viés nos domínios “Seleção de pacientes” e “Teste índice”, respectivamente. A metanálise para os estudos caso-controlé apresentou uma sensibilidade e especificidade de 81 e 82%, enquanto que a metanálise para os estudos transversais apresentou uma sensibilidade e especificidade de 80 e 85%. A análise da certeza da evidência foi “baixa”. Conclusão: A dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP se a idade, padronização dos ensaios, fenótipos e IMC forem considerados.

Palavras-chave: Acurácia diagnóstica. Hormônio Anti-Mülleriano. Síndrome dos ovários Policísticos.

ABSTRACT

Objective: To answer whether serum anti-Mullerian hormone (AMH) measurement can be used as a diagnostic marker for PCOS compared to serum androgen measurement and transvaginal/abdominal ultrasound. Materials and Methods: Cochrane Library, Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science and Google Scholar gray literature were searched electronically. Two independent reviewers selected the studies, extracted and analyzed the data. The QUADAS-2 and GRADE tools were used to analyze the risk of bias and analyze the certainty of the evidence. Results: 45 studies were included in the systematic review (RS). The studies presented a low risk of bias in the “Reference standard” and “Flow and time” domains, but presented a moderate risk of bias and a high risk of bias in the “Patient selection” and “Index test” domains, respectively. The meta-analysis for case-control studies presented a sensitivity and specificity of 81 and 82%, while the meta-analysis for cross-sectional studies presented a sensitivity and specificity of 80 and 85%. The analysis of the certainty of the evidence was “low”. Conclusion: Serum AMH measurement can be used as a diagnostic marker for PCOS if age, standardization of assays, phenotypes and BMI are considered.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone. Diagnostic accuracy. Polycystic ovary syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino-metabólico mais comum, com prevalência entre 4 - 21%, que afeta mulheres em idade reprodutiva e possui sua etiologia incerta,



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

acreditando-se que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos (Azziz, 2018; Belenkaia et al., 2019; Patel, 2018). Por muito tempo, essa síndrome foi caracterizada pela presença de anovulação crônica e sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo, segundo os critérios do National Institutes of Health (NIH) de 1990. Mas, em 2003, em Rotterdam, uma reunião de consenso conjunta entre a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM) expandiu esses critérios, exigindo, assim, a presença de dois dos seguintes: hiperandrogenismo, morfologia ovariana policística (MOP) e anovulação crônica para o diagnóstico da SOP. Ainda, o consenso de Rotterdam estabeleceu quatro fenótipos para a SOP, baseados nos sinais e sintomas citados acima: Fenótipo A (disfunção ovulatória, MOP e hiperandrogenismo), Fenótipo B (hiperandrogenismo e disfunção ovulatória), Fenótipo C (hiperandrogenismo e MOP) e o Fenótipo D (disfunção ovulatória e MOP) sendo o primeiro o mais grave (Fauser et al., 2004).

Dentre os meios diagnósticos da SOP, a ultrassonografia transvaginal é muito utilizada na análise da MOP enquanto que na investigação do hiperandrogenismo observa-se o aumento da concentração da testosterona total sérica e a diminuição da proteína de ligação dos hormônios sexuais (Azziz, 2018; Belenkaia et al., 2019). Além destes, por estar em altos níveis em mulheres com SOP e se relacionar direta e indiretamente com seus sinais e sintomas, alguns autores defendem o uso da dosagem sérica do hormônio Anti-Mülleriano (AMH) no diagnóstico dessa síndrome (Sathyapalan et al., 2018).

O AMH estabelece relação com os três sinais e sintomas da SOP mediante a: dessensibilização dos receptores do hormônio foliculoestimulante (FSH) nos folículos pré-antrais e antrais; o aumento das concentrações do hormônio luteinizante (LH) por todo o ciclo menstrual, por meio do estímulo dos seus receptores hipotalâmicos; inibição da enzima aromatase, a qual é responsável pela transformação de andrógenos em estrogênios. A dessensibilização dos receptores de FSH nos folículos pré-antrais e antrais impede a transformação destes em dominantes, o que resulta em seu acúmulo dentro dos ovários, dando a estes a característica de MOP. O aumento de LH por todo ciclo menstrual dificulta o pico necessário desse hormônio para a ovulação, o que sucede na anovulação crônica. A inibição da enzima aromatase impossibilita a transformação de andrógenos em estrogênios, o que decorre no hiperandrogenismo. Além disso, o hiperandrogenismo também é resultado do estímulo do LH nas células da teca interna, o que causa uma maior produção de andrógenos por essas (Dewailly et al., 2020; LV et al., 2020).

Ao realizarem uma investigação nos níveis séricos de AMH, em uma população geral de adolescentes, Hart *et al.*, (2010) não conseguiram demonstrar que esse hormônio é um preditor da SOP. No entanto, ao examinarem a relação entre o AMH e a gravidade do fenótipo dessa síndrome, Jacob *et al.*, (2017) constataram que, além de poder atuar como marcador diagnóstico, o valor de AMH aumenta com os fenótipos mais acentuados. E, por meio de uma análise de acurácia diagnóstica que associou as concentrações de AMH sérico com a de testosterona total e com o volume ovariano policístico, Yue *et al.*, (2018) também defenderam o uso da dosagem sérica desse hormônio no diagnóstico da SOP.

Assim, visto que essa questão ainda está em debate no meio científico, uma revisão sistemática (RS) com metanálise, para responder se a dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP, comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal e abdominal se faz necessária, justificando essa RS.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Esta RS foi registrada na base de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) (PROSPERO, 2011), com o número de registro CRD42022346465, a fim de garantir transparência, reprodutibilidade e evitar duplicação de esforços.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos feitos em seres humanos, publicados em todos os idiomas até o período de agosto de 2023 e que respondessem à pergunta da pesquisa. Além disso, só foram incluídos os artigos que utilizassem os critérios de Rotterdam (2003) ESHRE/ASMR, os da “National Institutes of Health” de 1990, do “Androgen Excess and PCOS Society”, das “Diretrizes baseadas em evidências sobre SOP” de 2013, 2018 e 2023 para diagnosticar mulheres com SOP (Azziz *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2021; Fauser *et al.*, 2004; Legro *et al.*, 2013; Teede *et al.*, 2018, 2023).

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

1. Artigos que não respondessem a pergunta da RS;
2. Estudos feitos em adolescentes, pois estas possuem imaturidade ovariana e por consequência disso, a avaliação da morfologia ovariana policística não é recomendada (Teede *et al.*, 2023);
3. Poster, resumo de congresso ou conferência e *short communication*;
4. Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas;
5. Estudos que contivessem participantes que possuíssem alguma outra patologia;
6. Artigos que avaliassem a substituição da análise da morfologia ovariana policística pela dosagem do AMH;
7. Artigos em que o objetivo era combinar a dosagem do AMH com a de outros hormônios no diagnóstico da SOP;
8. Estudos em que as participantes foram submetidas a estimulação ovariana;
9. Estudos em que foram utilizados critérios diferentes dos de Rotterdam, NIH, AE-PCOS ou das diretrizes baseadas em evidências sobre SOP de 2013, 2018 e 2023;
10. Artigos que utilizassem a dosagem do AMH para avaliar algum método estatístico.

Estratégia de busca

Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED; COCHRANE LIBRARY, EMBASE, LILACS, SCOPUS e WEB OF SCIENCE. Além disso, foi efetuada uma busca na literatura cinzenta *Google Scholar*, como também um rastreio manual da lista de referências de cada estudo incluído e consulta a especialistas na temática. A remoção dos artigos duplicados foi realizada por meio do gerenciador de referências EndNote Web. As estratégias de buscas para cada base de dados constam no Apêndice A.

Pergunta da pesquisa

A dosagem sérica do hormônio anti-Mülleriano pode ser usada como marcador diagnóstico da Síndrome dos ovários policísticos comparada a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal/abdominal?

Estratégia adotada: PIRD

Participantes (P): Mulheres com SOP; Teste a ser avaliado (I): Dosagem sérica do AMH; Teste referência (R): Dosagem sérica de testosterona total e/ou ultrassonografia transvaginal/abdominal; Diagnóstico de interesse (D): Validade diagnóstica para a SOP.

Seleção dos estudos

Duas revisoras independentes selecionaram os artigos incluídos em duas fases. Fase I, as duas revisoras avaliaram os títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade; Fase II, leitura completa dos textos seguindo os critérios da fase I; em seguida, as informações encontradas foram



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

cruzadas. As discordâncias foram resolvidas por uma terceira revisora e esta participou antes que a decisão final fosse tomada de ambas as fases.

Extração dos dados

Duas revisoras independentes coletaram os dados dos artigos selecionados. Uma vez selecionados, as informações recuperadas foram cruzadas com a terceira revisora. As informações coletadas foram: autor; tipo de estudo; ano de publicação; país; características das participantes (tamanho da amostra, sexo, idade e IMC); tipo de ensaio para o AMH, pontos de cortes do AMH e sensibilidade e especificidade destes. Os desacordos foram discutidos entre as revisoras.

O Software Ryyan (Ouzzani *et al.*, 2016) foi utilizado para coletar referências e realizar as fases I e II.

Análise do risco de viés

Para a análise do risco de viés individual dos estudos incluídos foi utilizada a ferramenta QUADAS – 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (Whiting *et al.*, 2011), a qual dispunha de quatro domínios: seleção dos pacientes, teste índice, padrão referência e fluxo e tempo. Os estudos foram caracterizados como: “alto risco de viés”, quando o estudo atingiu 49% de pontuação de “sim”; “risco de viés moderado”, quando o estudo atingiu de 50% a 69% de pontuação de “sim” e “baixo risco de viés”, quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuação “sim”. As divergências foram resolvidas entre as revisoras. O gráfico de barras, que foi construído por meio do software RevMan, apresentou o resultado do risco de viés para cada estudo adicionado. Os gráficos simétricos indicam um “baixo risco”, enquanto os gráficos assimétricos indicam um “alto risco” de viés de publicação.

Análise dos dados – metanálise e GRADE

Foi realizada a síntese dos dados por meio da análise estatística sobre a validade diagnóstica da dosagem sérica do AMH em mulheres com SOP. A metanálise foi conduzida por meio do software Meta-DiSc 1.4. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi examinada por meio da estatística I^2 . As evidências de heterogeneidade foram consideradas significativas quando uma estatística I^2 grande ($I^2 > 75\%$) foi encontrada. Nesse caso, foi idealizada a meta-regressão, para identificar os possíveis fatores da alta heterogeneidade, como também foi realizada a análise de sensibilidade, considerando o risco de viés dos estudos incluídos.

Foram incluídos na metanálise os desenhos de estudos que apresentaram mais de dois artigos, como também aqueles que expressaram os dados de sensibilidade e especificidade. Gráficos de característica operacional de receptor sumarizado (SROC) e gráficos em floresta foram desenvolvidos com auxílio do software Meta-DiSc 1.4 de livre acesso (Software informer, 2014).

O método GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) foi utilizado para a análise da certeza da evidência, aplicado a testes diagnósticos, para os desfechos encontrados, ou seja, o quanto de certeza essa RS tem de que a estimativa final está próxima da realidade (Guyatt *et al.*, 2009). O GRADE considerou o risco de viés, evidência indireta, inconsistência dos resultados, imprecisão das estimativas, viés de publicação, efeito de grande magnitude e potenciais fatores de confusão. O quadro com o resumo dos resultados foi produzido com o auxílio do software on-line GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2013).

RESULTADOS

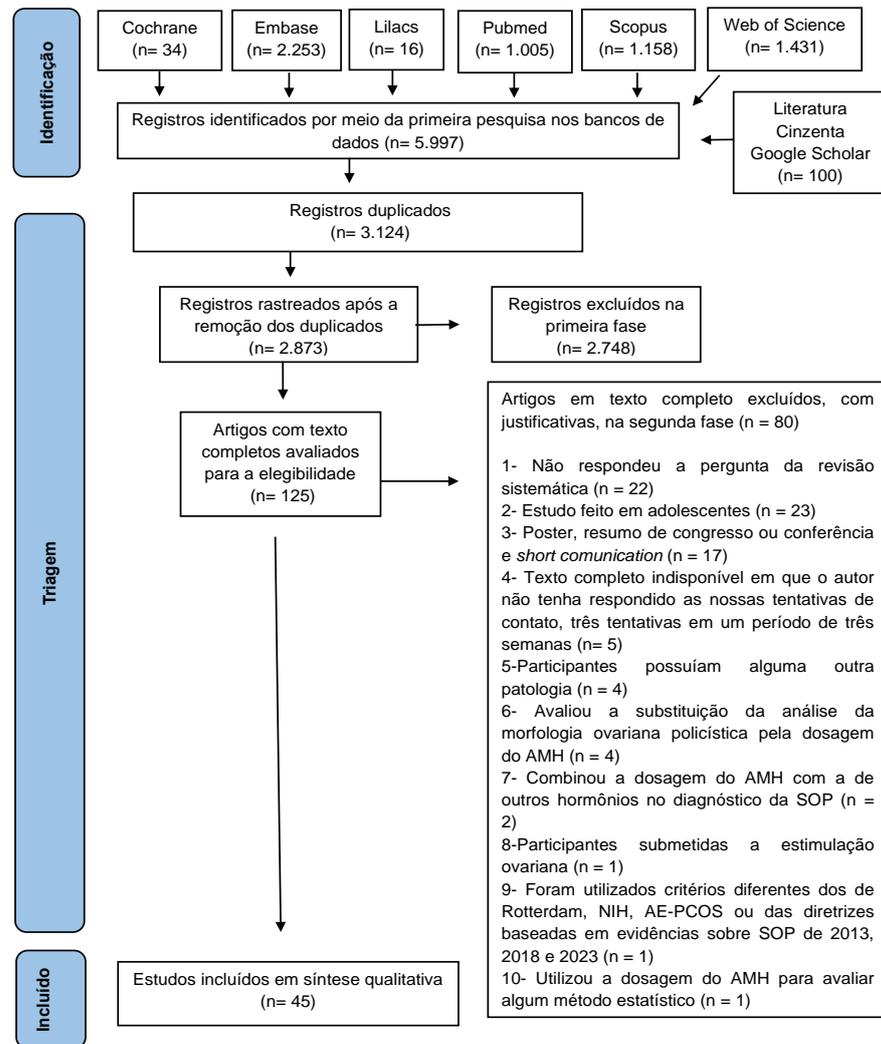
A busca nas bases de dados e na literatura cinzenta gerou 5997 artigos. Desses, 3124 eram duplicados, e ao excluí-los, restaram 2873 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos de cada estudo, 2748 registros foram excluídos por não se adequarem ao tema, e com isso, 125 artigos foram considerados eleitos e lidos na íntegra. Da leitura dos textos completos, 45 se adequarem aos



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

critérios de inclusão (Figura 1). Os artigos excluídos após a leitura do texto completo e seu respectivo motivo de exclusão se encontram no Apêndice B.

Figura 1 – Fluxograma do PRISMA, 2024



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024 e adaptado do PRISMA (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”) (Page et al., 2020).

Características dos estudos

Os dados coletados dos artigos com as características de cada estudo, para responder a pergunta de interesse, se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos, 2024

Autor/Ano/País	Tipo de estudo	Nº de controles	Nº de casos	Idade média (anos)	IMC (kg/m ²)	Critérios de diagnóstico da SOP
----------------	----------------	-----------------	-------------	--------------------	--------------------------	---------------------------------



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

1. Abbara, A. <i>et al.</i> (2019) Reino Unido	Coorte	85 (Rotterdam) 107 (2018 International Criteria)	97 (Rotterdam) 75 (2018 International Criteria)	31.0 ±4,6 (Participantes com SOP)	23.7 ±5,1	Rotterdam e 2018 International Criteria
2. Ahmed, N. <i>et al.</i> (2019) Arábia Saudita	Caso - Controle	98	98	21±3,5 (controles) 23±9 (casos)	23±5,94 (controles) 25.1±6,98 (casos)	Rotterdam
3. Alhassan, S. <i>et al.</i> (2023) Sudão	Transversal	300	300	28,9 ±5,9	-	Rotterdam
4. Bahadur, K. <i>et al.</i> (2020) Paquistão	Transversal	-	140 pacientes com suspeita de SOP	26,73 ±5,07	30,43 ±4,83	Rotterdam
5. Bakeer, E. <i>et al.</i> (2018) Egito	Transversal	17	53	26,24 ±4,90 (controles) 25,96 ±5,70 (casos)	25±4,7 (controles) 29,94±5,20 (casos)	Rotterdam
6. Bozdog, G. <i>et al.</i> (2019) Turquia	Transversal	190	78 (Rotterdam); 24 (NIH); 60 (AE-PCOS)	-	-	Rotterdam, NIH e AE-PCOS
7. Carmina, E. <i>et al.</i> (2016) Sicília	Caso - Controle	47	113	23 ±4,3 (casos)	27,9 ±7,3	Rotterdam
8. Jacob, S.L. <i>et al.</i> (2017) Reino Unido	Transversal	109	102	33,2 ±4,3 (controles) 29,6 ±4,8 (casos)	-	Rotterdam
9. Jamil, S.A. <i>et al.</i> (2016) Iraque	Caso - Controle	263	263	29.02 ±6.04 (controles) 26,78 ±4,95 (casos)	69.25 ±12.83 (controles) 76.11 ±14.29 (casos)	Rotterdam
10. Kakkad, V. <i>et al.</i> (2020) Índia	Caso - controle	488	200	31,27 ±4,77 (controles) 29,35 ±3,72 (casos)	25.84 ±4.44 (controles) 27.25 ±4.58 (casos)	Rotterdam
11. Köninger, A. <i>et al.</i> (2014) Alemanha	Caso - Controle	48	80 (59 SOP grave e 21 SOP leve)	34.0 ±5.5 (controles) 27.1 ±5.8 (SOP grave) 29.3 ±5.8 (SOP leve)	24.3 ±4.4 (controles) 29.1 ±7.4 (SOP grave) 26.7 ±7.0 (SOP leve)	Rotterdam
12. Kumari, A. <i>et al.</i> (2018) Índia	Caso - Controle	80	80	28 ±4.66 (controles) 26 ±4.5 (casos)	23.73 ±4.37 (controles) 25.65 ±5.22 (casos)	Rotterdam
13. Leonte, L. <i>et al.</i> (2007) França	Caso - Controle	18	42	29,1 ±1,2 (controles) 22,1 ±0,6 (casos)	23,4 ±0,7 (controles) 22,1 ±0,6 (casos)	Rotterdam
14. Li, Y. <i>et al.</i> (2012) China	Caso - Controle	61	130 (62 SOP hiperandrogênica e 69 SOP não hiperandrogênica)	30,31 ±3,83 (controles) 29,95 ±4,13 (SOP hiperandrogênica) 29,2 ±4,07 (SOP não hiperandrogênica)	20,52 ±1,58 (controles) 20,1 ±5,76 (SOP hiperandrogênica) 23,35 ±5,22 (SOP não hiperandrogênica)	Rotterdam
15. Mahran, A. (2015) Egito	Transversal	-	200	29.7	28,6	Rotterdam
16. Malhotra, N. <i>et al.</i> (2023) Índia	Caso - Controle	538	608	30,33 ±3,8 (controles) 28,29 ±3,8 (casos)	24,44 ±3,2 (controles) 26,33 ±4,1 (casos)	Rotterdam



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

17. Matsuzaki, T. <i>et al.</i> (2017) Japão	Caso - Controle	95	114	28.2 ±7.9 (controles) 30 ±6.4 (casos)	21.6 ±2.8 (controles) 23.9 ±6.3 (casos)	Rotterdam
18. Moursi, M.O. <i>et al.</i> (2023) Catar	Caso - Controle	100	100	32.96 (controles) 31.75 (casos)	29.37 (controles) 29.59 (casos)	Rotterdam
19. Okcu, N.T. <i>et al.</i> (2018) Turquia	Transversal	50	50	29.56 ±4.92 (controles) 26.2 ±4.89 (casos)	23.9 (controles) 25.7 (casos)	Rotterdam
20. Quinn, M.M. <i>et al.</i> (2017) EUA	Transversal	245	391	33,3 (controles) 29,3 (casos)	24,5 (controles) 32,6 (casos)	Rotterdam
21. Ramezani Tehrani F. <i>et al.</i> (2021) Irã	Caso - controle	500	303	33.1 ±4.6 (controles) 27.9 ±4.6 (casos)	26.5 ±4.5 (controles) 26.7 ±5.7 (casos)	Rotterdam
22. Ran, Y. <i>et al.</i> (2021) China	Caso - controle	631	1.631	-	-	Rotterdam
23. Rashidi, B.H. <i>et al.</i> (2016) Irã	Coorte	197	595	29.96 ±5.91 (controles) 26.94 ±4.57 (casos)	25.83 ±4.45 (controles) 22.27 ±4.91 (casos)	Rotterdam
24. Saadullah, S.M. e Sulaiman, D.M. (2018) Iraque	Caso - Controle	40	50	27.57 ±6.45 (controles) 26.88 ±6.76 (casos)	24.18 ±3.21 (controles) 27.17 ±5.24 (casos)	Rotterdam
25. Sadiq, I. <i>et al.</i> (2018) Paquistão	Transversal	50	51	33,3 ±0,4 (controles e casos)	27.0 ±0.6 (controles) 26.6 ±0.6 (casos)	Rotterdam
26. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2013a) Turquia	Transversal	-	251	-	-	Rotterdam
27. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2013b) Turquia	Transversal	151	419	26.62 ±5 (controles) 25.82 ±5.3 (casos)	25.43 ±4.6 (controles) 25.43 ±4.6 (casos)	Rotterdam
28. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2014) Turquia	Transversal	-	606 [228 (Rotterdam) 195 (AE-PCOS) 164 (NIH)]	31.2±4.9 e 27.4±5.4 (controles e casos Rotterdam) 31.1±5.1 e 27.1±4.9 (controles e casos AE-PCOS) 30.1±5.1 e 26.2±5.2 (controles e casos NIH)	26.3±6.4 e 25.5±4.6 (controles e casos Rotterdam) 26.2±7.5 e 25.7±4.6 (controles e casos AE-PCOS) 26.1±6.9 e 25.9±4.6 (controles e casos NIH)	Rotterdam, NIH e AE-PCOS
29. Saikumar, P. <i>et al.</i> (2013) India	Caso - controle	60	60	30.9 ±2.79 (controles) 33.4 ±4.1 (casos)	25,0 ±3,3 (controles) 27,5 ±2,65 (casos)	Rotterdam
30. Sathyapalan, T. <i>et al.</i> (2018) Reino Unido	Transversal	65	105	30,2 ± 6,30 (controles) 27,7 ±6,3 (casos)	-	Rotterdam
31. Saxena, U. <i>et al.</i> (2018) India	Caso - Controle	45	45	25,47 (controles) 24,49 (casos)	24,13 (controles) 24,56 (casos)	Rotterdam
32. Sharma, P. <i>et al.</i> (2019) India	Transversal	45	45	25.2 ±4.6 (controles) 24.1 ±4.7 (casos)	22.9 ±2.9 (controles) 25.0 ±5.2 (casos)	Rotterdam
33. Shi, X. <i>et al.</i> (2018) China	Transversal	52	56	-	20.88 ±2,4 (controles) 22.07 ±2,89 (casos)	Rotterdam



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

34. Singh, S. <i>et al.</i> (2020) Índia	Caso - Controle	50	50	30.48 ±2.76 (controles) 26.26 ±4.44 (casos)	24.98 ±1.64 (controles) 25.29 ±1.92 (casos)	Rotterdam
35. Song, D.K. <i>et al.</i> (2016) Coreia do Sul	Caso - Controle	220	207	-	-	Rotterdam
36. Song, J. <i>et al.</i> (2021) Coreia do Sul	Caso - controle	347	440	32,5 ±8,9 (controles) 26,2 ±6,3 (casos)	-	Rotterdam
37. Sumji, S. <i>et al.</i> (2023) Índia	Caso - controle	75	113	24.21 ±3.18 (controles) 23.43 ±3.43 (casos)	22.23 ±2.97 (controles) 23.26 ±3.76 (casos)	Rotterdam
38. Timur, H.T. <i>et al.</i> (2023) Turquia	Transversal	94	93	27,78 ±4,40 (controles e casos)	-	Rotterdam
39. Tremellen, K. <i>et al.</i> (2015) Austrália	Transversal	113	43	-	-	Rotterdam
40. Vural, F. <i>et al.</i> (2022) Turquia	Transversal	247 (105 com ovários policísticos e 142 sem ovários policísticos)	154	25,6 ±5,4 (controles) 25,2 ±3,9 (morfologia ovariana policística) 25.7 ±4.6 (casos)	-	Rotterdam
41. Wiweko, B. <i>et al.</i> (2014) Indonésia	Caso - Controle	71	71	31,86 ±3,88 (controles) 29,55 ±3,94 (casos)	-	Rotterdam
42. Wongwananuruk, T. <i>et al.</i> (2015) Tailândia	Transversal	63	55	29,7±7.2 (controles) 25.1 ±5.3 (casos)	23.5 ±5.1 (controles) 25.3 ±6.3 (casos)	Rotterdam
43. Woo, H.Y. <i>et al.</i> (2012) Coreia do Sul	Caso - Controle	53	87	27,8 (controles) 25,3 (casos)	20,1 (controles) 21,3 (casos)	Rotterdam
44. Yue, Y.C. <i>et al.</i> (2018) China	Caso - Controle	118	653	-	-	Rotterdam
45. Zhang, M. <i>et al.</i> (2023) China	Transversal	9.316	3.775	29.19 ±2.98 (controles) 28.05 ±3.073 (casos)	22.36 ±3.06 (controles) 22.85±3.31 (casos)	Rotterdam

Tabela 1 – Estendida

Tipo de Ensaio para o AMH	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)	O AMH pode ser usado como marcador diagnóstico da SOP?
Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,84	0,7	-	Sim
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,72	0,7	3,19	Sim
Ensaio imunoenzimático ASYS	0,99	1	3,95	Sim
Imunoensaio de quimioluminescência Architect ci 8200	0,918	0,747	4,9	Sim
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,59	0,82	5,97	Sim



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,385 (Rotterdam); 0,5 (NIH) e 0,333 (AE-PCOS)	0,911 (Rotterdam); 0,932 (NIH) e 0,91 (AE-PCOS)	4,17 (Rotterdam); 5,00 (NIH); 4,38 (AE-PCOS)	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,79 (para todos os indivíduos) 0,79 (para indivíduos anovulatórios)	0,91 (para todos os indivíduos); 0,96 (para indivíduos anovulatórios)	4,5 (para todos os indivíduos); 4,7 (para indivíduos anovulatórios)	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,881	0,732	4,06	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,863	0,741	3,375	Sim
Imunoensaio quimioluminescente Access AMH	0,671 (20 à 29 anos) 0,852 (30 à 40 anos)	0,812 (20 à 29 anos) 0,726 (30 à 40 anos)	5,46 (para a faixa etária de 20 a 29 anos) e 3,46 (para a faixa etária de 30 a 39)	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,847 (SOP grave) 0,714 (SOP leve)	0,896 (SOP grave e leve)	3,5	Depende
Ensaio imunoenzimático AMH–EIA Beckman Coulter	0,9125	0,95	5	Sim
Ensaio imunoenzimático AMH–EIA Beckman Coulter	-	-	-	Depende
Ensaio imunoenzimático DSL	0,65 (para todos os tipos de SOP) 0,82 (SOP hiperandrogênica) 0,64 (SOP não hiperandrogênica)	0,62 (para todos os tipos de SOP) 0,64 (SOP hiperandrogênica) 0,62 (SOP não hiperandrogênica)	3,92 (para todos os tipos de SOP) 4,23 (SOP hiperandrogênica) 3,76 (SOP não hiperandrogênica)	Depende
Ensaio imunoenzimático USCAN	-	-	-	Sim
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,9145	0,9071	6,06	Depende
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,447	0,768	7,33	Depende
-	0,79	0,81	3,75	Depende
Ensaio imunoenzimático Sunred Biological Technology (China)	0,84	0,8	4,1	Depende
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,84	0,77	7,75	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	-	-	4,54 (método Bayesiano) e 4,60 (método PSI)	Sim
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Beckman DXI800	-	-	-	Depende
Radioimunoensaio Abbott Laboratories SA	0,728	0,784	3,77	Sim
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	-	-	-	Sim
Ensaio imunoenzimático disponíveis comercialmente	-	-	-	Depende
Ensaio imunoenzimático DSL	-	-	-	Sim
Ensaio imunoenzimático DSL	0,8	0,898	3,94	Sim
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,816 (Rotterdam) 0,8 (AE-PCOS) 0,807 (NIH)	0,851 (Rotterdam) 0,802 (AE-PCOS) 0,747 (NIH)	3,8	Depende
Ensaio imunoenzimático Immunotech-Beckman	0,98	0,93	3,34	Sim



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,41 (para 46 pmol/l) 0,55 (para 35 pmol/l)	0,86 (para 46 pmol/l) 0,79 (para 35 pmol/l)	6,44 (46 pmol/L) 4,9 (35 pmol/L)	Depende	
Ensaio imunoenzimático Immunoconcept bio-detect	0,7778	0,6889	3,44	Depende	
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,822	0,933	3,98	Sim	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH e Roche Cobas e411	0,88	0,88	6,09	Sim	
Ensaio imunoenzimático por biodeteção	0,92	1	4,22	Sim	
Ensaio imunoenzimático Beckman Coulter	0,71	0,93	10	Sim	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	-	-	-	Depende	
Ensaio imunoenzimático AnshLabs	0,867	0,627	3,76	Depende	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Beckman DXI800	0,8065 (21 à 25 anos) ,07419 (26 à 30 anos) 0,7419 (31 à 35 anos) 0,7634 (para todas as idades)	0,75 (21 à 25 anos) 0,7007 (26 à 30 anos) 0,8387 (31 à 35 anos) 0,7447 (para todas as idades)	5,56 (21 à 25 anos) 4,01 (26 à 30 anos) 3,42 (31 à 35 anos) 4,37 (para todas as idades)	Não	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH e Roche Cobas e411	0,837	0,823	5,04	Depende	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH Cobas AMH, Cobas 6000, e601, Roche Diagnostics	0,849 (rotterdam) (AE-PECOS) 0,833 (NIH)	0,844 (AE-PECOS) 0,664 (NIH)	0,72	4	Depende
Ensaio imunoenzimático GEN II BC	0,761	0,746	4,45	Sim	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,8	0,778	4,7	Sim	
Ensaio imunoenzimático Immunotech-Beckman	0,759	0,868	7,82	Sim	
Imunoensaio UNION	0,784 (20 à 29 anos) 0,826 (30 à 39 anos)	0,809 (20 à 29 anos) 0,798 (30 à 39 anos)	8,16 (20 à 29 anos) e 5,89 (30 à 39 anos)	Sim	
Imunoensaio de eletroquimioluminescência Elecsys AMH	0,787	0,856	4,405	Depende	

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Nota: % - Porcentagem; - = artigos não continham a informação; AE-PCOS - “*Androgen Excess and PCOS Society*”; AMH - Hormônio Anti-Mülleriano; IMC - Índice de massa corpórea; Kg/m² - quilogramas por metro ao quadrado; N^o - número; Ng/ml - Nanogramas por mililitros; NIH - “*National Institutes of Health*”; SOP - Síndrome dos ovários Policísticos.

No total, 28.716 mulheres participaram dos estudos, sendo 13.281 a quantidade de participantes com SOP e 15.435 sem SOP. Os imunoensaios “Elecsys” e “GEN II” foram os mais utilizados, seguido do “Anshlabs”, e os desenhos de estudos mais frequentes foram caso-controle e transversal. Os critérios mais utilizados, como padrão referência, no diagnóstico da SOP foram os de Rotterdam (utilizados pelos 45 artigos), seguido dos NIH e AE-PCOS.

Os estudos foram publicados entre o período de 2007 e 2023, sendo a maioria deles (36) realizados nos países da Ásia. Contudo, a etnia das participantes não foi divulgada em aproximadamente 90% dos artigos. O ponto de corte da dosagem sérica do AMH para diagnóstico de SOP variou de 3,19 à



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

10 ng/ml e a sensibilidade e a especificidade desses pontos variaram de 33,3 à 99% e de 62 à 100%, respectivamente.

Dos artigos incluídos, 22 (Abbara *et al.*, 2019; Ahmed *et al.*, 2019; Alhassan *et al.*, 2023; Bahadur *et al.*, 2023; Bakeer *et al.*, 2018; Jamil *et al.*, 2016; Kumari *et al.*, 2018; Mahran, 2016; Ramezani Tehrani *et al.*, 2021; Rashidi *et al.*, 2016; Saadullah *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2013b, 2013a; Saikumar *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2017; Wiweko *et al.*, 2014; Wongwananuruk *et al.*, 2018; Woo *et al.*, 2012; Yue *et al.*, 2018) foram totalmente favoráveis ao uso do AMH como marcador diagnóstico da SOP. Os autores ressaltaram que as mulheres com características predominantes de SOP possuíam o AMH mais elevado e que este poderia ser uma ferramenta adicional independente do fenótipo dessa síndrome. Além disso, o AMH se correlacionou positivamente com o LH, testosterona total, volume ovariano e número de folículos antrais e negativamente com o FSH, na maioria dos estudos.

Em contrapartida, 22 estudos (Bozdag *et al.*, 2019; Carmina *et al.*, 2016; Jacob *et al.*, 2017; Kakkad *et al.*, 2021; Köninger *et al.*, 2014; Leonte, 2007; Li *et al.*, 2012; Malhotra *et al.*, 2023; Matsuzaki *et al.*, 2017; Moursi *et al.*, 2023; Quinn *et al.*, 2017; Ran *et al.*, 2021; Sadiq *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2014; Sathyapalan *et al.*, 2019; Saxena *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2021; Sumji *et al.*, 2023; Tanridan okcu *et al.*, 2017; Tremellen *et al.*, 2015; Vural *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023) foram parcialmente favoráveis a inclusão do AMH como critério diagnóstico, o que evidencia que o uso isolado da medição do AMH não era um bom marcador diagnóstico da SOP, caso a idade, o IMC e os critérios de Rotterdam, NIH ou AE-PCOS não fossem considerados. Isso porque, segundo os estudos, o AMH teve uma correlação negativa com a idade, o que exige um valor diagnóstico de AMH para cada idade, e, ao ser usado como substituto ou adjuvante a um dos critérios diagnósticos da SOP, sua sensibilidade e especificidade aumentou, comparada ao seu uso isolado. Além disso, foi aconselhado que a dosagem sérica do AMH fosse usada em mulheres com altos níveis de hiperandrogenismo, por este ter uma correlação positiva com aquele. Outro fator destacado nesses estudos parcialmente a favor, foi a correlação positiva do AMH com a contagem de folículos antrais e volume ovariano, o que reforça sua utilização como substituto da ultrassonografia, ao invés de substituir todos os três critérios de diagnóstico.

No entanto, um artigo (Timur *et al.*, 2023) foi totalmente contra o uso isolado do AMH como marcador diagnóstico da SOP, pois a concentração sérica desse hormônio fornece informações enquanto o paciente está sendo testado para SOP, sendo insuficiente como marcador diagnóstico.

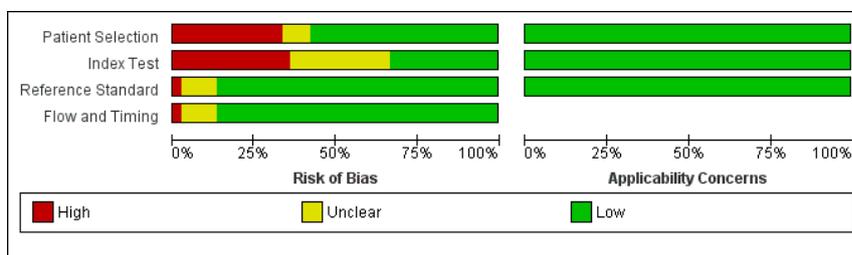
Análise do risco de viés

O gráfico do risco de viés e as preocupações de aplicabilidade para cada pergunta (Figura 2) indicou que os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés no que concerne aos domínios “Padrão de referência” e “Fluxo e tempo”, os quais reportam ao teste referência e ao fluxo de pacientes. A principal limitação metodológica dos estudos relacionou-se com os domínios “Seleção de pacientes” e “Teste índice”, pois a maioria dos estudos não incluiu uma amostra consecutiva ou aleatória de participantes e são do tipo Caso -Controle, ou seja, por incluírem participantes com e sem a doença conhecida, podem exagerar na precisão do diagnóstico (Whiting *et al.*, 2011). Além disso, os resultados do teste índice foram interpretados com o conhecimento dos resultados do padrão de referência, o que pode ter influenciado o teste índice.

Figura 2 – Gráfico do Risco de Viés e Preocupações de aplicabilidade, 2024



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

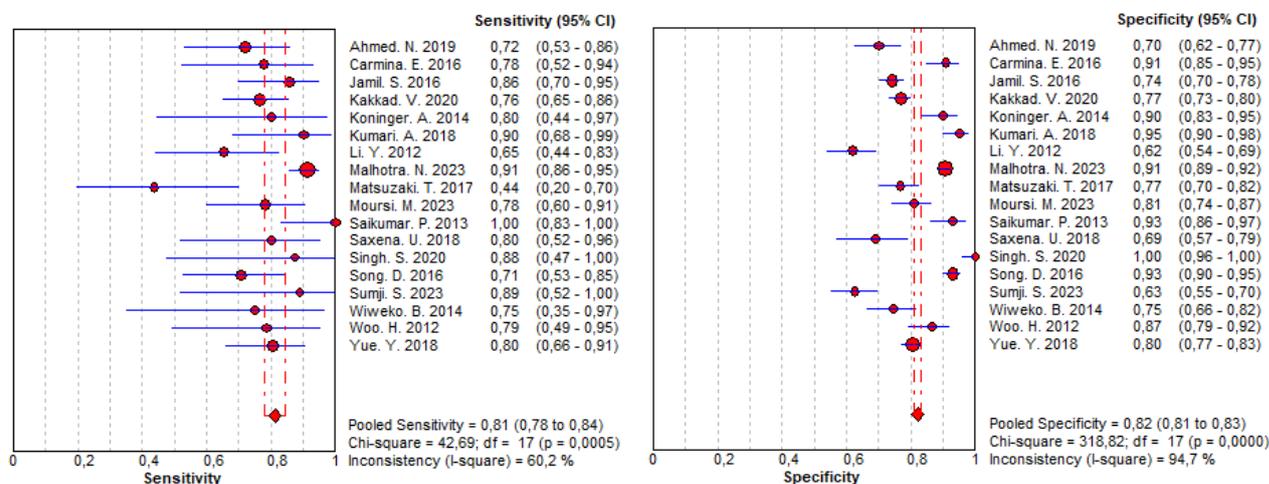


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024, com o uso da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019).
Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.

Metanálise

Uma metanálise para os estudos do tipo caso-controlado e outra para os transversais foram realizadas. Artigos com desenho do tipo coorte (Abbara *et al.*, 2019; Rashidi *et al.*, 2016) foram excluídos da metanálise, pois a quantidade destes foi insuficiente para construir a curva SROC. Também foram excluídos oito estudos (Leonte, 2007; Mahran, 2016; Ramezani tehrani *et al.*, 2021; Ran *et al.*, 2021; Saadullah *et al.*, 2018; Sadiq *et al.*, 2018; Sahmay *et al.*, 2013a; Song *et al.*, 2021) que não apresentarem dados quantitativos necessários, como a sensibilidade e especificidade. Portanto, ao todo, 35 estudos foram metanalisados.

Figura 3 – Metanálise dos estudos caso-controlado, 2024



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A metanálise dos estudos caso-controlado (Figura 3) demonstrou acurácia diagnóstica do AMH na SOP, onde apresentou uma sensibilidade de 81% (intervalo de confiança (IC) 95% = 78 - 84%), a qual indica que o teste possui boa capacidade de identificar os verdadeiros positivos. A especificidade do AMH apresentou o valor de 82% (IC 95% = 81 - 83%), o que demonstra capacidade do teste para identificar os verdadeiros negativos. Além disso, a razão de chances diagnóstica (DOR) (Apêndice C) e uma curva SROC (Apêndice D) foram realizadas para permitir a representação gráfica dos resultados.

A DOR foi de 19,66 (IC 95% = 10,81 - 35,65), o que mostra que o AMH possui 19,66 vezes de chances de obter um resultado positivo em uma pessoa com a SOP do que em uma pessoa sem a doença. Com relação a curva SROC, a medida Q sumarizada foi escolhida para avaliar globalmente o teste, ao invés da área sob a curva, visto que o valor de Q não varia conforme a heterogeneidade e



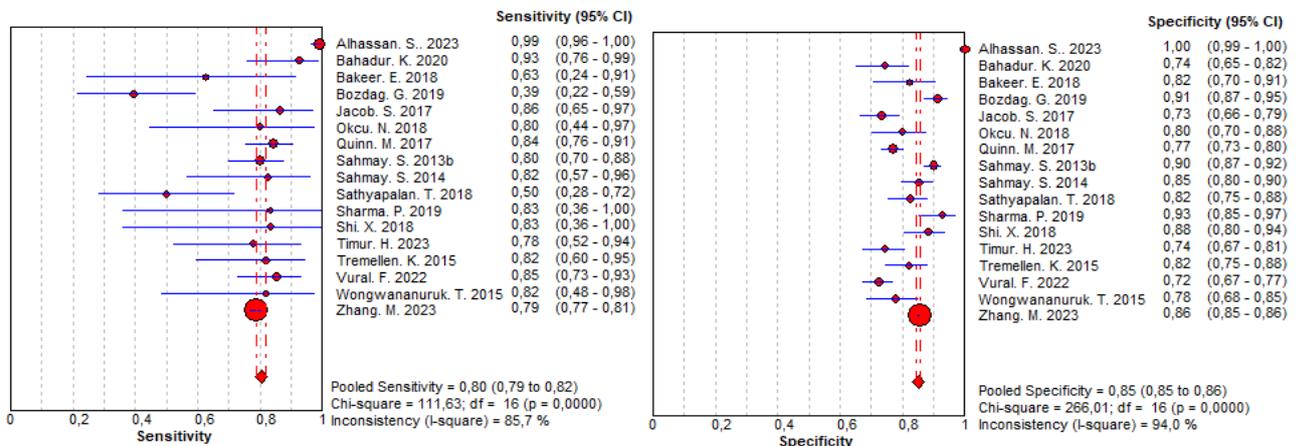
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

equivale ao ponto de simetria da curva de característica operacional do receptor (ROC). O valor de Q foi 0,80, o que aponta um bom desempenho do teste, uma vez que está próximo de 1 (Sousa; Ribeiro, 2009).

Contudo, os estudos incluídos apresentaram uma alta heterogeneidade na especificidade ($I^2 = 94,7\%$), o que demonstra que algum parâmetro entre os estudos diferiu. Para identificar qual (quais) parâmetro (s) foi (foram) esse (s), uma meta-regressão foi idealizada, porém, a quantidade de estudos que analisaram os fatores levantados por esta RS (como as mensurações do AMH por idade, do AMH por fenótipo da SOP e AMH por IMC), que possivelmente interferem na acurácia diagnóstica do AMH, foram insuficientes, impossibilitando assim, a realização da meta-regressão.

Com isso, a análise de sensibilidade foi feita para identificar o possível fator da alta heterogeneidade. Nela, os estudos com alto risco de viés (Ahmed *et al.*, 2019; Malhotra *et al.*, 2023), identificados com “alto risco” ou risco “pouco claro” em no mínimo três domínios, com base na pontuação de avaliação da ferramenta QUADAS-2 (Whiting *et al.*, 2011), foram excluídos da metanálise. Assim, constatou-se que a sensibilidade e a especificidade, do AMH no diagnóstico da SOP, diminuíram ligeiramente (a primeira variou de 81 para 78% e a segunda de 82% para 80%), em contraste com a heterogeneidade da sensibilidade que diminuiu consideravelmente (variou de 60,2 para 44,1%) e com a heterogeneidade da especificidade que diminuiu ligeiramente (variou de 94,7 para 93,7%), o que indica que esses estudos com baixa qualidade metodológica influenciaram na heterogeneidade (Apêndice E).

Figura 4 – Metanálise dos estudos transversais, 2024



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O agrupamento de todos os estudos transversais na metanálise (figura 4) resultou em uma sensibilidade de 80% (intervalo de confiança (IC) 95% = 79 - 82%), uma especificidade de 85% (IC 95% = 85 - 86%) e uma DOR de 19,05 (IC 95% = 12,61 - 28,77%) (Apêndice F). Além disso, o valor de Q da curva SROC foi de 0,82 (Apêndice G), o que aponta um bom desempenho do teste. Todos esses fatores mostram que a validade diagnóstica do AMH, quando este é utilizado de forma isolada, no diagnóstico da SOP é eficaz.

No entanto, assim como os estudos caso-controle, a sensibilidade e especificidade apresentaram alta heterogeneidade (85,7% e 94% respectivamente), necessitando também da análise de sensibilidade. Ao realiza-la, apenas o artigo de (Quinn *et al.*, 2017) apresentou alto risco de viés, segundo os mesmos critérios utilizados na análise do risco de viés dos estudos caso-controle, assim, ao tira-lo da metanálise, a sensibilidade e a especificidade não variaram. Em contrapartida, a heterogeneidade da sensibilidade aumentou ligeiramente (variou de 85,7 para 86,4%) e a da especificidade diminuiu



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

superficialmente (variou de 94 para 93,8%) (Apêndice H). Esses resultados indicam que a baixa qualidade do estudo retirado não interferiu na heterogeneidade, externando que o valor alto desta vem de outros fatores.

Relação do AMH com os fenótipos da sop

Nos oito estudos selecionados na Tabela 2, o AMH refletiu a gravidade da SOP, pois permaneceu em níveis elevados no fenótipo A, que é a forma mais grave dessa síndrome. Além disso, (Jamil *et al.*, 2016; Shamay *et al.*, 2013a; Sumji *et al.*, 2023; Vural *et al.*, 2023) afirmaram que o AMH também reflete a MOP, pois este foi o único sintoma distintivo ao comparar o fenótipo A com o B em seus estudos. Por fim, ao avaliar a acurácia diagnóstica do AMH por fenótipos da SOP, (Bozdog *et al.*, 2019; Carmina *et al.*, 2016) relataram que o AMH obteve melhor desempenho no fenótipo A, por este possuir as três características dessa doença.

Tabela 2 – Concentração sérica de AMH de acordo com os fenótipos da SOP, 2024

Autor/Ano/País	Controles/ AMH (ng/ml)	Fenótipo A/ AMH (ng/ml)	Fenótipo B/ AMH (ng/ml)	Fenótipo C/ AMH (ng/ml)	Fenótipo D/ AMH (ng/ml)	Ponto de corte do AMH (ng/ml)
1. Bozdog, G. <i>et al.</i> (2019) Turquia	190 / 3,24	20 / 5,64	4 / 2,2	36 / 3,2	18 / 3,1	A: 4,35; B: 2,62; C: 4,19; D: 4,33
2. Carmina, E. <i>et al.</i> (2016) Sicília	47 / 2,9± 0,8	78 / 10,8 ±4,7	5 (por serem poucas, foram agrupadas no fenótipo A)	20 / 5,5± 1,8	15 / 5,4± 2,5	A: 4,7
3. Jamil, S.A. <i>et al.</i> (2016) Iraque	263 / 2.41± 1,72	139 / 5,62± 1,89	10 / 3.01± 1,70	36 / 5,53± 2.19	78 / 5,25± 2.03	-
4. Sahmay, S. <i>et al.</i> (2013a) Turquia	-	119 / 9,5± 6,1	26 / 3,06± 2,4	45 / 6,12± 3,6	61 / 8,02± 6,2	-
5. Singh, S. <i>et al.</i> (2020) Índia	50 / 2,4	24 / 8,44	6 / 6,28	4 / 5,84	18 / 5,72	-
6. Sumji, S. <i>et al.</i> (2023) Índia	75 / 3,23± 1,56	41 / 12,67± 3,46	17 / 7,28± 1,6	21 / 8,91± 3,21	34 / 11,87± 3,4	-
7. Vural, F. <i>et al.</i> (2022) Turquia	142 / 25,6± 5,4	54 / 7,8± 4,6	35 / 5,7± 2,2	44 / 5,8± 2,0	21 / 5,5± 3,0	-
8. Wiweko, B. <i>et al.</i> (2014) Indonésia	71 / 3,53± 1,95	11,1 ± 5,6	11,5	8,72 ± 2,4	6,1	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Nota: AMH - Hormônio Anti-Mülleriano; ng/ml - Nanograma por mililitro.

Análise da certeza da evidência (GRADE)

Para realizar a avaliação geral da evidência gerada por esta RS, a análise da certeza da evidência foi feita por meio do método GRADE. Somente os artigos metanalisados foram incluídos nesta análise, pois possuíam dados quantitativos necessários para realizar a avaliação. O GRADE foi realizado duas vezes, uma para os estudos caso-controle e outra para os transversais (Apêndice I).

De acordo com os critérios GRADE, tanto os artigos caso-controle como os transversais apresentaram a confiança na evidência cumulativa “baixa”, por terem o risco de viés e a inconsistência classificadas como “grave” e “muito grave”, respectivamente. Com isso, é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa de efeito, potencialmente alterando a estimativa, ou seja, há pouco certeza de que a estimativa de efeito corresponda a realidade (De Luca Canto, 2020).

DISCUSSÃO



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Nesta RS, a acurácia diagnóstica da dosagem sérica do AMH em comparação com a dosagem sérica de andrógenos e a ultrassonografia transvaginal e abdominal, no diagnóstico da SOP, foi avaliada. Quarenta e cinco estudos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e responderam a pergunta norteadora. No geral, foi observado que a dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP, se alguns fatores como a idade, a gravidade da síndrome e o IMC forem considerados. Ainda, o seu uso é mais eficaz se empregado como adjuvante aos critérios diagnósticos da SOP, mas não isoladamente.

Uma metanálise para os estudos caso-controle e outra para os transversais foram realizadas para avaliar a validade diagnóstica do AMH. Por meio das sensibilidades e especificidades de (81% e 82% para os estudos caso-controle e 80% e 85% para os estudos transversais), foi evidenciado que o AMH utilizado isoladamente possui boa acurácia diagnóstica para SOP. No entanto, as duas apresentaram alta heterogeneidade.

A relação da gravidade da SOP com o AMH também foi analisada e os estudos demonstraram que quanto mais grave a doença, ou seja, quanto mais características da síndrome a participante tinha, mais elevado era a concentração sérica de AMH. Além disso, este hormônio possui o melhor desempenho diagnóstico no fenótipo A, o qual comporta todos os atributos da SOP.

Aproximadamente metade dos artigos incluídos nessa revisão defenderam o uso isolado da dosagem sérica do AMH no diagnóstico de SOP, visto que esse hormônio se correlacionou positivamente com a contagem de folículos antrais na maioria dos estudos. Isso acontece não só por causa do excesso desses folículos, responsáveis pela produção desse hormônio, mas também pelo aumento da produção de AMH por folículo antral (Bhide *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2019). Porém, essa correlação defende o seu uso como substituto da MOP, do que de todos os critérios diagnósticos da SOP, o que foi acordado recentemente na “Diretriz baseada em evidências sobre a SOP”, de 2023 (Teede *et al.*, 2023).

Além do mais, para o uso isolado AMH no diagnóstico da SOP, a idade, o fenótipo dessa síndrome e a padronização dos ensaios devem ser considerados. A idade, por possuir uma correlação negativa com o AMH, exigiria um ponto de corte para cada faixa etária; o fenótipo, pela gravidade da SOP se correlacionar positivamente com o AMH, também exigiria um ponto de corte para cada, e os ensaios precisariam ser padronizados (além de cada laboratório definir o seu valor de referência), para que os pontos de cortes não destoem entre si (Bozdag *et al.*, 2019; Kakkad *et al.*, 2021; Nelson *et al.*, 2015).

O estabelecer de pontos de cortes de AMH por faixa etária, no diagnóstico de SOP, está de acordo com o estudo de Tremellen *et al.*, (2015), onde constatou-se que um único determinante de AMH para todas as idades não seria o ideal, visto que esse hormônio diminui com o avançar da idade. Em contrapartida, Timur *et al.*, (2023) apontou que mesmo se estabelecer esse limite para o diagnóstico da SOP, ainda sim o AMH não é suficiente como único teste diagnóstico.

Com relação a padronização dos ensaios, “GEN II” e “Elecsys” foram os mais utilizados nos estudos incluídos e eles foram comparados por Van Helden *et al.*, (2015), com o ensaio “Acess”. Os autores comprovaram que os dois ensaios automatizados (Elecsys e Acess) exibiram desempenho analítico superior ao “GEN II” (manual) e alta correlação com o número de folículos antrais, tornando-os adequados para uso rotineiro no laboratório. Esses fatos corroboram por uma padronização internacional dos ensaios, pois o custo global dos testes seria reduzido e a segurança das pacientes seria aperfeiçoada (Nelson *et al.*, 2015).

Ahmed *et al.*, (2019) demonstraram que o AMH isolado possui força diagnóstica independente do fenótipo, porém, como mencionado, os fenótipos da SOP também devem ser considerados, pois, além de refletir a gravidade da SOP (estando em altos níveis no fenótipo A) ele também revela a MOP. Sumji *et al.*, (2023) ratificaram esse dado ao evidenciar que esse hormônio estava maior no fenótipo A do que no B, onde o único sinal distintivo entre esses dois grupos era a MOP. O IMC também deve receber atenção, visto que não há um consenso na literatura sobre o IMC afetar o AMH, como também a maior parte dos relatos são de correlações negativas ou nenhuma correlação entre os dois (Kloos *et al.*, 2022).



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Acerca dos resultados da metanálise, a de estudos caso-controle apresentou uma sensibilidade de 81%, especificidade de 82%, área sob a curva SROC de 87,87% e DOR de 19,66, enquanto que a de estudos transversais demonstrou uma sensibilidade, especificidade, curva SROC e DOR de 80%, 85%, 89,38% e 19,05 respectivamente. Ambas as sensibilidades foram maiores do que as das três metanálises, com a mesma temática, publicadas na literatura pesquisada (Anand *et al.*, 2022; Iliodromiti *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2019), enquanto que as especificidades foram maiores somente do que a da primeira metanálise publicada na literatura (Iliodromiti *et al.*, 2013). Na primeira divulgada, (Iliodromiti *et al.*, 2013), foram incluídos 10 estudos, os valores de sensibilidade e especificidade foram 82,8% e 79,4%, respectivamente, e o valor da área sob a curva SROC foi de 87%. Na segunda (Zhao *et al.*, 2019) foram incluídos 27 estudos com a mesma temática, os valores de sensibilidade, especificidade, área sob a curva SROC e DOR foram 76%, 86%, 88% e 20 respectivamente. E na terceira (Anand *et al.*, 2022) foram incluídos 41 estudos com os valores de sensibilidade, especificidade, área sob a curva SROC e DOR de 78%, 87%, 89%, 24, respectivamente. No entanto, todos os três artigos incluíram em uma mesma metanálise desenhos de estudos diferentes, e isso não é recomendado, visto que cada desenho avalia situações e contextos distintos (De Luca Canto, 2020). Além disso, os três estudos incluíram artigos referentes a adolescentes em suas análises, o que pode ter interferido em seus resultados, uma vez que adolescentes possuem imaturidade ovariana e, por consequência disso, a avaliação da morfologia ovariana policística não é recomendada. Assim, os critérios de Rotterdam, utilizados nos estudos relativos a adolescentes, incluídos nessas revisões sistemáticas, não são sensíveis a aquelas, o que pode ter gerado um sobrediagnóstico (Asanidze *et al.*, 2021).

Outras diferenças do presente estudo comparado com os três artigos de RS encontrados na literatura são: o idioma não foi limitado ao inglês, para, assim, reduzir o risco de viés, dado que existe o risco de que estudos elegíveis sejam perdidos em países onde uma determinada doença de interesse é mais comum; e os bancos de dados incluídos foram mais do que três, além da literatura cinzenta, como é recomendado (Higgins *et al.*, 2023).

A análise da certeza da evidência desta RS foi considerada “baixa”, ou seja, é muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na estimativa de efeito, potencialmente alterando-a. Isso está de acordo com os resultados obtidos por esta revisão, pois a certeza da evidência foi muito influenciada, principalmente, pela alta heterogeneidade dos estudos incluídos, a qual foi possivelmente causada pelos fatores como a idade, o fenótipo da SOP e o IMC.

Limitações

As limitações desta RS se baseiam na falta da padronização dos dados coletados das participantes nos estudos incluídos, pois a maioria não coletou o IMC das participantes, assim como idade média e etnia. Além disso, a literatura carece de artigos com a análise da acurácia diagnóstica do AMH por idade e fenótipos da SOP (estes de acordo com os critérios de Rotterdam), pois sem esses dados a meta-regressão, para avaliar o motivo da heterogeneidade, não pode ser realizada. Ainda, a maioria da literatura sobre essa temática não cita qual o desenho do estudo executado, o que pode gerar interpretações errôneas sobre os resultados, além de dificultar a reprodutibilidade dos dados.

CONCLUSÃO

Essa RS com metanálise evidenciou que a dosagem sérica do AMH pode ser usada como marcador diagnóstico da SOP se a idade, a padronização dos ensaios, os fenótipos e o IMC forem considerados. Caso contrário, esse hormônio deverá ser utilizado como adjuvante aos critérios diagnósticos da SOP, estabelecidos por consensos e/ou diretrizes. Mesmo com ótimas sensibilidade e especificidade, as metanálises dos estudos caso-controle e transversais ratificaram essas constatações por meio das altas heterogeneidades encontradas nelas. E, conjuntamente a isso, as concentrações séricas do AMH refletiram a gravidade da SOP.

AGRADECIMENTOS



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Agradecemos ao órgão de fomento CAPES, pelos recursos financeiros concedidos para a realização desta pesquisa e também a bibliotecária *****, pelas instruções com a estratégia de busca na primeira etapa desta revisão.

REFERÊNCIAS

- ABBARA, A.; ENG, P.C.; PHYLLACTOU, M.; CLARKE, S.A.; HUNJAN, T., ROBERTS, R.; VIMALESVARAN, S.; CHRISTOPOULOS, G.; ISLAM, R.; PURUGGANAN, K.; COMNINOS, A.N.; TREW, G.H.; SALIM, R.; HRAMYKA, A.; OWENS, L.; KELSEY, T.; DHILLO, W.S. Anti-müllerian hormone (AMH) in the diagnosis of menstrual disturbance due to polycystic ovarian syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. SEP, p. 1–11, 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00656>.
- AHMED, N.; BATARFI, A.A.; BAJOUH, O.S.; BAKHASHAB, S. Serum anti-müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in association with clinical symptoms. **Diagnostics**, v. 9, n. 4, 2019. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040136>.
- ALHASSAN, S.; ELMUGADAM, A.; ELFADIL, G.A.; ABUBAKER, N.; ELFAKI, E.M.; HAMZA, A.; ABDALHABIB, E.K.; KARAR, T. Diagnostic Performance of Anti-Müllerian Hormone, Luteinizing Hormone to Follicle-Stimulating Hormone Ratio, Testosterone, and Prolactin to Predict Polycystic Ovary Syndrome Among Sudanese Women. **International Journal of Women's Health**, v. 15, n. May, p. 837–843, 2023. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S403347>
- ANAND, S.; KUMAR, A.; PRASAD, A.; TRIVED, K. Updated meta-analysis on the diagnostic accuracy of serum anti-Müllerian hormone in poly cystic ovary syndrome involving 13 509 subjects. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 48, n. 8, p. 2162–2174, 2022. <https://doi.org/10.1111/jog.15233>
- ASANIDZE, E., KRISTESASHVILI, J.; PARUNASHVILI, N.; KARELISHVILI, N.; ETSADASHVILI, N. Challenges in diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 9, p. 819–822, 2021. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943344>
- AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W.; JANSSEN, O.E.; LEGRO, R.S.; NORMAN, R.J.; TAYLOR, A.E.; WITCHEL, S.F. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4237–4245, 2006. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
- AZZIZ, R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v. 132, n. 2, p. 321–336, 2018. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- BAHADUR, K.; IJAZ, A.; BAQAI, S.; ASIF, N. Diagnostic Accuracy of Anti-Müllerian Hormone for Polycystic Ovary Syndrome. **Pak Armed Forces Med J**, v. 73, n. 2, p. 329–332, 2023. <https://doi.org/10.51253/pafmj.v73i2.4249>
- BAKEER, E.; RADWAN, R.; MANDOURY, A.E.; RAHMAN, A.A.E.; GAD, M.; MAKSOUD, S.A.E. Anti-Müllerian Hormone as a Diagnostic Marker in Egyptian Infertile Polycystic Ovary Syndrome Females: Correlations with Vitamin D, Total Testosterone, Dyslipidemia and Anthropometric Parameters. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 37, n. 4, p. 448–455, 2018. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0068>
- BELENKAIA, L. V.; LAZAREVA, L.M.; WALKER, W.; LIZNEVA, D.V.; SUTURINA, L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. **Minerva Ginecologica**, v. 71, n. 3, p. 211–225, 2019. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>
- BHIDE, P.; DILGIL, M.; GUDI, A.; SHAH, A.; AKWAA, C.; HOMBURG, R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: An observational cross-sectional study. **Fertility and Sterility**, v. 103, n.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

2, p. 537–541, 2015a. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.033>

BOZDAG, G.; MUMUSOGLU, S.; COSKUN, Z.Y.; YARALI, H.; YILDIZ, B.O. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population.

Reproductive BioMedicine Online, v. 39, n. 3, p. 522–529, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.002>

CARMINA, E.; CAMPAGNA, A.M.; FRUZZETTI, F.; LOBO, R.A. Amh Measurement Versus Ovarian Ultrasound in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Different Phenotypes. **Endocrine**

practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, v. 22, n. 3, p. 287–293, 2016.

<https://doi.org/10.4158/EP15903.OR>

CHANG, S.; DUNAIF, A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 50, n. 1, p. 11–23, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>

DE LUCA CANTO, G. **Revisões sistemáticas da Literatura: guia prático**. 1ªed. Curitiba: Brazil Publishing, p. 108, 2020. <https://doi.org/10.31012/978-65-5016-353-2>

DEWAILLY, D.; BARBOTIN, A.; DUMONT, A.; CATTEAU-JONARD, S.; ROBIN, G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**,

v. 11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00641>

FAUSER, B. C. J. M. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**, v. 19, n. 1, p. 41–47, 2004.

<https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>

GUYATT, G. H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H.J.; GRADE WORKING GROUP. GRADE: An emerging consensus on rating

quality of evidence and strength of recommendations. **Chinese Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 9, n. 1, p. 8–11, 2008. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

HART, R.; DOHERTY, D.A.; NORMAN, R.J.; FRANKS, S.; DICKINSON, J.E.; HICKEY, M.; SLOBODA, D.M. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 3, p. 1118–1121, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.002>

HIGGINS, J.P.T. THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M.J.; WELCH, V.A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). **Cochrane**, 2023. Disponível em < www.training.cochrane.org/handbook >.

ILIODROMITI, S.; KELSEY, T.W.; ANDERSON, R.A.; NELSON, S.M. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of

extracted data. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 8, p. 3332–3340, 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1393>

JACOB, S. L. FIELD, H.P.; CALDER, N.; PICTON, H.M.; BALEN, A.H.; BARTH, J.H. Anti-Müllerian hormone reflects the severity of polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 86, n. 3, p. 395–400, 2017. <https://doi.org/10.1111/cen.13269>

JAMIL, A. S. ALALAF, S.K.; AL-TAWIL, N.G.; AL-SHAWAF, T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 447–456, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3889-5>

KAKKAD, V.; REDDY, N.S.; NIHLANI, H.; GUNDEWAR, T. Age-related diagnostic threshold of anti-Müllerian hormone for polycystic ovarian syndrome. **International Journal of Gynecology and**

Obstetrics, v. 153, n. 3, p. 443–448, 2021. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13515>

KLOOS, J.; COYNE, K.; WEINERMAN, R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

mass index and weight loss: A review of the literature. **Clinical Obesity**, v. 12, n. 6, p. 1–11, 2022. <https://doi.org/10.1111/cob.12559>

KÖNINGER, A.; KOCH, L.; EDIMIRIS, P.; ENEKWE, A.; NAGARAJAH, J.; KASIMIR-BAUER, S.; KIMMIG, R.; STROWITZKI, T.; SCHMIDT, B. Anti-Müllerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 290, n. 5, p. 1023–1030, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3317-2>

KUMARI, A.; MITRA, S.; TIWARI, H.C.; SRIVASTAV, R. Comparative evaluation of diagnostic efficacy of serum Anti-Müllerian hormone and ultrasound in polycystic ovarian syndrome. **Journal of SAFOG**, v. 10, n. 2, p. 98–103, 2018. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1569>

LEGRO, R. S.; ARSLANIAN, S.A.; EHRMANN, D.A.; HOEGER, K.M.; MURAD, M.H.; PASQUALI, R.; WELT, C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4565–4592, 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>

LEONTE, L.; COCULESCU, M.; RADIAN, S.; FICA, S.; CARAGHEORGHEOPOL, A.; MARINESCU, B. Anti-Müllerian Hormone (AMH) as a Useful marker in Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2007. <https://doi.org/10.4183/aeb.2007.1>

LI, Y.; MA, Y.; CHEN, X.; WANG, W.; LI, Y.; ZHANG, Q.; *et al.* Different diagnostic power of anti-Müllerian hormone in evaluating women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 29, n. 10, p. 1147–1151, 2012. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9839-2>

LV, P. P.; JIN, M.; RAO, J.P.; CHEN, J.; WANG, L.Q.; HUANG, C.C. YANG, S.Q.; YAO, Q.P.; FENG, L.; SHEN, J.M.; FENG, C. Role of anti-Müllerian hormone and testosterone in follicular growth: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00569-6>

MAHRAN, A. The relationship between Anti-müllerian hormone and the clinical, biochemical and sonographic parameters in women with polycystic ovarian syndrome. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 21, n. 1, p. 11–15, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2015.06.003>

MALHOTRA, N.; MAHEY, R.; CHELUVARAJU, R.; RAJASEKARAN, K.; PATKAR, D.; PRABHAKAR, P.; RAJPUT, M.; UPADHYAY, A. Serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) Levels Among Different PCOS Phenotypes and Its Correlation with Clinical, Endocrine, and Metabolic Markers of PCOS. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 8, p. 2554–2562, 2023. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01195-y>

MATSUZAKI, T.; MUNKHZAYA, M.; IWASA, T.; TUNGALAGSUVD, A.; YANO, K.; MAYILA, Y.; YANAGIHARA, R.; TOKUI, T.; KATO, T.; KUWAHARA, A.; MATSUI, S.; IRAHARA, M. Relationship between serum anti-Müllerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. **Endocrine Journal**, v. 64, n. 5, p. 531–541, 2017. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0501>

MOURSI, M. O.; SALEM, H.; IBRAHIM, A.R.; MARZOUK, S.; AL-MERAGHI, S.; AL-AJMI, M.; AL-NAIMI, A.; ALANSARI, L. The role of anti-Müllerian hormone and other correlates in patients with polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, v. 39, n. 1, 2023. <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2247098>

NELSON, S. M.; PASTUSZEK, E.; KLOSS, G.; MALINOWSKA, I.; LISS, J.; LUKASZUK, A.; PLOCIENNIK, L.; LUKASZUK, K. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 4, p. 1016–1021.e6, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.024>

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.;



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

- SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PATEL, S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 182, n. April, p. 27–36, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>
- QUINN, M. M.; KAO, C.N.; AHMAD, A.K.; HAISENLEDER, D.J.; SANTORO, N.; EISENBERG, E.; LEGRO, R.S.; CEDARS, M.I.; HUDDLESTON, H.G.; NIH/NICHD REPRODUCTIVE MEDICINE NETWORK. Age-stratified thresholds of anti-Müllerian hormone improve prediction of polycystic ovary syndrome over a population-based threshold. **Clinical Endocrinology**, v. 87, n. 6, p. 733–740, 2017. <https://doi.org/10.1111/cen.13415>
- RAMEZANI TEHRANI, F.; RAHMATI, M.; MAHBOOBIFARD, F.; FIROUZI, F.; HASHEMI, N.; AZIZI, F. Age-specific cut-off levels of anti-Müllerian hormone can be used as diagnostic markers for polycystic ovary syndrome. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00755-8>
- RAN, Y.; YI, Q.; LI, C. The relationship of anti-mullerian hormone in polycystic ovary syndrome patients with different subgroups. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 14, n. 05, p. 1419–1424, 2021. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S299558>
- RASHIDI, B. H.; GORGINZADEH, M.; AALIPOUR, S.; SILLS, E.S. Age related endocrine patterns observed in polycystic ovary syndrome patients vs. ovulatory controls: Descriptive data from a university based infertility center. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 5, p. 486–491, 2016. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000215>
- SAADULLAH, S.; SULAIMAN, D. Anti-müllerian hormone level in patients with polycystic ovary syndrome. **Medical Journal of Babylon**, v. 15, n. 4, p. 295, 2018. https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_98_18
- SADIQ, I.; QAMAR, M.; JANJUA, Q. M. Anti-mullerian hormone (AMH) levels in women with and without polycystic ovary syndrome (PCOS). **Pakistan Journal of Medical and Health Sciences**, v. 12, n. 2, p. 564–566, 2018.
- SAHMAY, S.; ATAKUL, N.; ONCUL, M.; TUTEN, A.; AYDOGAN, B.; SEYISOGLU, H. Serum anti-mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 157–161, 2013a. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.019>
- SAHMAY, S.; ATAKUL, N.; AYDOGAN, B.; AYDIN, Y.; IMAMOGLU, M.; SEYISOGLU, H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 12, p. 1369–1374, 2013b. <https://doi.org/10.1111/aogs.12247>
- SAHMAY, S.; AYDIN, Y.; ONCUL, M.; SENTURK, L.M. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 2, p. 213–220, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0149-0>
- SAIKUMAR, P. SELVI, V.K.; PRABHU, K.; VENKATESH, P.; KRISHNA, P. Anti mullerian hormone: A potential marker for recruited non growing follicle of ovarian pool in women with polycystic ovarian syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 9, p. 1866–1869, 2013. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5530.3337>
- SATHYAPALAN T, AL-QAISSI A, KILPATRICK ES, DARGHAM SR, ATKIN SL. Anti-Müllerian hormone measurement for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. **ClinEndocrinol (Oxf)**. v. 88, n. 2, p. 258-262, 2018. <https://doi.org/10.1111/cen.13517>



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

- SAXENA, U.; RAMANI, M.; SINGH, P. Role of AMH as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 68, n. 2, p. 117–122, 2018. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1066-4>
- SCHÜNEMANN, H.; BROŽEK, J.; GUYATT, G.; OXMAN, A. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013**. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: < <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> >.
- SHARMA, P.; CHAWLA, R.; AHUJA, R.; GUPTA, U. Anti-müllerian hormone as a surrogate marker for hormonal dysfunction and sonographic pattern in polycystic ovarian syndrome. **Journal of SAFOG**, v. 11, n. 3, p. 175–180, 2019. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1674>
- SHI, X.; PENG, D.; LIU, Y.; MIAO, X.; YE, H.; ZHANG, J. Advantages of Serum Anti-Müllerian Hormone as a Marker for Polycystic Ovarian Syndrome. **Lab Medicine**, v. 50, n. 3, p. 236–242, 2019. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy068>
- SINGH, S. FIRDAUS, A.; CHAUDHARY, R.; DHAMA, V. Role of anti-mullerian hormone as a diagnostic tool for polycystic ovary syndrome. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 9, n. 9, p. 3730, 2020. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20203847>
- SOFTWARE INFORMER. Meta-DiSc 1.4: a tool for performing metaanalysis of diagnostic and screening tests. Versão 1.4, 2014. Disponível em: <<https://meta-disc.software.informer.com/1.4/>>
- SONG, D. K. OH, J.Y.; LEE, H.; SUNG, Y.A. Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 4, p. 690–698, 2017. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.038>
- SONG, J. PARK, Y.; CHO, H.W.; LEE, S.G.; KIM, S.; LIM, J.B. Age-group-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone and its diagnostic performance for polycystic ovary syndrome in a Korean population. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 7, 2021. <https://doi.org/10.1002/jcla.23861>
- SOUSA, M. R. DE; RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241–251, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013>
- SUMJI, S.; BHAT, A.; RASHID, A.; BASHIR, R.; WANI, I.A.; VASUDEVAN, V.; SEHAR, T.; GANIE, M.A. Efficacy of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels for prediction of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with clinical, biochemical and hormonal parameters. **Indian J Clin Biochem**, v. 38, n. 4, p.457-765, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01058-4>
- TANRIDAN OKCU, N.; NAZIK, H.; AKDUMAN, A.T.; UNCU, G. The relation between serum anti-Mullerian hormone levels and follicle count in polycystic ovary syndrome. **The European Research Journal**, p. 32–37, 2017. <https://doi.org/10.18621/eurj.332118>
- TEEDE, H. J.; MISSO, M.L.; COSTELLO, M.F.; DOKRAS, A.; LAVEN, J.; MORAN, L.; PILTONEN, T.; NORMAN, R.J.; INTERNATIONAL PCOS NETWORK. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. v. 110, n. 3, p. 364–379, 2018. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>
- TEEDE, H. J.; TAY, C.T.; LAVEN, J.; DOKRAS, A.; MORAN, L.J.; PILTONEN, T.T.; COSTELLO, M.F.; BOIVIN, J.; REDMAN, L.M.; BOYLE, J.A.; NORMAN, R.J.; MOUSA, A.; JOHAM, A.E. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 108, n. 10, p. 2447–2469, 2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
- THE COCHRANE COLLABORATION. **RevMan 5**. 2019. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>>. Acesso em: 03 dez. 2023



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

- TIMUR, H. T.; CIMRIN, D.; GURSOY DORUK, O.; DOGAN, O.E. Determining the age group-based cut-off values of serum anti-Mullerian hormone concentrations to diagnose polycystic ovary syndrome. **Current Medical Research and Opinion**, v. 39, n. 6, p. 855–863, 2023. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2204768>
- TREMELLEN, K.; ZANDER-FOX, D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 55, n. 4, p. 384–389, 2015. <https://doi.org/10.1111/ajo.12366>
- VAN HELDEN, J.; WEISKIRCHEN, R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. **Human Reproduction**, v. 30, n. 8, p. 1918–1926, 2015. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev127>
- VURAL, F.; VURAL, B.; KARDAŞ, E.; ERTÜRK COŞKUN, A.D.; YILDIRIM, İ. The diagnostic performance of antimullerian hormone for polycystic ovarian syndrome and polycystic ovarian morphology. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 307, n. 4, p. 1083–1090, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06874-w>
- WHITING, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 4, p. 529–536, 2011. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- WIWEKO, B.; MAIDARTI, M.; PRIANGGA, M.D.; SHAFIRA, N.; FERNANDO, D.; SUMAPRAJA, K.; NATADISASTRA, M.; HESTIANTORO, A. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 10, p. 1311–1316, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0300-6>
- WONGWANANURUK, T.; PANICHYAWAT, N.; INDHAVIVADHANA, S.; RATTANACHAIYANONT, M.; ANGSUWATHANA, S.; TECHATRAISAK, K.; PRATUMVINIT, B.; SA-NGA-AREEKUL, N. Accuracy of anti-Müllerian hormone and total follicles count to diagnose polycystic ovary syndrome in reproductive women. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 4, p. 499–506, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.004>
- WOO, H. Y.; KIM, K.H.; RHEE, E.J.; PARK, H.; LEE, M.K.; Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. **Endocrine Journal**, v. 59, n. 9, p. 781–790, 2012. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0055>
- YUE, C. Y.; LU, L.K.; LI, M.; ZHANG, Q.L.; YING, C.M. Threshold value of anti-Mullerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203129>
- ZHANG, M.; LIU, X.; XU, X.; LI, J.; BU, Z.; YANG, Q.; SHI, H.; NIU, W.; DAI, S.; LIANG, Y.; GUO, Y. The reference value of anti-Müllerian hormone to diagnose polycystic ovary syndrome is inversely associated with BMI: a retrospective study. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01064-y>
- ZHAO, Y.; ZHAO, Y.; WANG, C.; LIANG, Z.; LIU, X. Diagnostic value of anti-Müllerian hormone as a biomarker for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis update. **Endocrine Practice**, v. 25, n. 10, p. 1056–1066, 2019. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0098>



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE A – Quadro com as estratégias de busca para cada Base de dados, 2024

Bases de Dados	Estratégia de Busca
Cochrane Library	Polycystic Ovary Syndrome AND Anti-Mullerian Hormone
Embase	ovary polycystic disease'/exp OR (cystic ovary) OR (micropolycystic ovary) OR (multiple follicle cyst) OR (ovary polycystic syndrome) OR (ovary, micropolycystic) OR (ovary, polycystic) OR (polycystic ovarian disease) OR (polycystic ovary) OR (polycystic ovary disease) OR (polycystic ovary syndrome) OR (stein cohen leventhal syndrome) OR (stein leventhal disease) OR (Stein Leventhal syndrome) OR (syndrome stein leventhal) 'Muellerian inhibiting factor'/exp OR (anti mullerian hormone) OR (anti-mullerian hormone) OR (antimuellerian hormone) OR (antimullerian hormone) OR (muellerian inhibiting substance) OR (muellerian inhibitor) OR (Mullerian inhibiting factor) OR (mullerian inhibiting substance) OR (mullerian inhibitor)
Lilacs	<p style="text-align: center;">mh:"Síndrome do Ovário Policístico" OR (Síndrome do Ovário Policístico) OR (Síndrome de Stein-Leventhal) OR (Polycystic Ovary Syndrome) OR (Ovarian Degeneration, Sclerocystic) OR (Ovarian Syndrome, Polycystic) OR (Ovary Syndrome, Polycystic) OR (Ovary, Sclerocystic) OR (Polycystic Ovarian Syndrome) OR (Polycystic Ovary Syndrome 1) OR (Sclerocystic Ovarian Degeneration) OR (Sclerocystic Ovaries) OR (Sclerocystic Ovary) OR (Sclerocystic Ovary Syndrome) OR (Stein Leventhal Syndrome) OR (Stein-Leventhal Syndrome) OR (Syndrome, Polycystic Ovary) OR (Syndrome, Stein-Leventhal) OR (Síndrome del Ovario Poliquístico) OR (Síndrome de Stein-Leventhal) OR mh:C04.182.612.765\$ OR</p> <p style="text-align: center;">mh:C12.050.351.500.056.630.580.765\$ OR mh:C12.100.250.056.630.580.765\$ OR mh:C19.391.630.580.765\$</p> <p style="text-align: center;">mh:"Hormônio Antimülleriano" OR (Hormônio Antimülleriano) OR (Fator Anti-Muelleriano) OR (Fator Anti-Mulleriano) OR (Fator Antimulleriano) OR (Fator Inibidor Mulleriano) OR (Fator de Regressão Mulleriano) OR (Hormônio Anti-Muelleriano) OR (Hormônio Anti-Mulleriano) OR (Hormônio Antimülleriano) OR (Hormônio Antimülleriano) OR (Hormônio Inibidor Mulleriano) OR (Hormônio Inibidor Mülleriano) OR (Substância Inibidora Muelleriana) OR (Substância Inibidora Mulleriana) OR (Anti-Mullerian Hormone) OR (Anti Muellerian Hormone) OR (Anti Mullerian Factor) OR (Anti Mullerian Hormone) OR (Anti-Muellerian Hormone) OR (Anti-Mullerian Factor) OR (Antimullerian</p>



Ministério da Educação

Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

	<p>Hormone) OR (Hormone, Anti-Muellerian) OR (Mullerian Inhibiting Factor) OR (Mullerian Inhibiting Hormone) OR (Mullerian Inhibiting Substance) OR (Mullerian Inhibitory Substance) OR (Mullerian Regression Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Hormone) OR (Mullerian-Inhibitory Substance) OR (Hormona Antimülleriana) OR (Factor Anti-Muelleriano) OR (Factor Anti-Mulleriano) OR (Factor Antimulleriano) OR (Factor Inhibidor Mulleriano) OR (Factor de Regresión Mulleriano) OR (Fator Anti-Mulleriano) OR (Hormona Anti Mülleriana) OR (Hormona Anti-Muelleriana) OR (Hormona Anti-Mulleriana) OR (Hormona Anti-Mülleriana) OR (Hormona Inibidora Muleriana) OR (Hormona Inibidora Mulleriana) OR (Hormona Inibidora Mülleriana) OR (Hormona Inibidora de los Conductos Paramesonérficos) OR (Hormona Inibidora de los Conductos de Müller) OR (Substância Inibidora Muelleriana) OR (Substância Inibidora Mulleriana) OR mh:D06.472.334.984.500\$ OR mh:D09.400.430.625\$ OR mh:D12.776.395.089\$</p>
Pubmed	<p>"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR (Polycystic Ovary Syndrome) OR (Ovary Syndrome, Polycystic) OR (Syndrome, Polycystic Ovary) OR (Stein-Leventhal Syndrome) OR (Stein Leventhal Syndrome) OR (Syndrome, Stein-Leventhal) OR (Sclerocystic Ovarian Degeneration) OR (Ovarian Degeneration, Sclerocystic) OR (Sclerocystic Ovary Syndrome) OR (Polycystic Ovarian Syndrome) OR (Ovarian Syndrome, Polycystic) OR (Polycystic Ovary Syndrome 1) OR (Sclerocystic Ovaries) OR (Ovary, Sclerocystic) OR (Sclerocystic Ovary)</p> <p>"Anti-Mullerian Hormone"[Mesh] OR (Anti-Mullerian Hormone) OR (Anti Mullerian Hormone) OR (Mullerian-Inhibiting Factor) OR (Mullerian Inhibiting Factor) OR (Anti-Mullerian Factor) OR (Anti Mullerian Factor) OR (Mullerian-Inhibitory Substance) OR (Mullerian Inhibitory Substance) OR (Mullerian Inhibiting Hormone) OR (Mullerian Inhibiting Substance) OR (Mullerian Regression Factor) OR (Mullerian-Inhibiting Hormone) OR (Anti-Muellerian Hormone) OR (Anti Muellerian Hormone) OR (Hormone, Anti-Muellerian) OR (Antimullerian Hormone)</p>
Scopus	<p>"Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Ovary Syndrome, Polycystic" OR "Syndrome, Polycystic Ovary" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Syndrome, Stein-Leventhal" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovarian Syndrome" OR "Ovarian Syndrome, Polycystic" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovaries" OR "Ovary, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary"</p> <p>"Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti Mullerian Hormone" OR "Mullerian-Inhibiting Factor" OR "Mullerian Inhibiting Factor" OR "Anti-Mullerian Factor" OR "Anti Mullerian Factor" OR "Mullerian-Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibiting Hormone" OR "Mullerian Inhibiting Substance" OR "Mullerian Regression Factor" OR "Mullerian-Inhibiting Hormone" OR "Anti-Muellerian Hormone" OR "Anti Muellerian Hormone" OR "Hormone, Anti-Muellerian" OR "Antimullerian Hormone"</p>



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Web Of Science	<p>"Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Ovary Syndrome, Polycystic" OR "Syndrome, Polycystic Ovary" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Syndrome, Stein-Leventhal" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovarian Syndrome" OR "Ovarian Syndrome, Polycystic" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovaries" OR "Ovary, Sclerocystic" OR "Sclerocystic Ovary"</p> <p>"Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti-Mullerian Hormone" OR "Anti Mullerian Hormone" OR "Mullerian-Inhibiting Factor" OR "Mullerian Inhibiting Factor" OR "Anti-Mullerian Factor" OR "Anti Mullerian Factor" OR "Mullerian-Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibitory Substance" OR "Mullerian Inhibiting Hormone" OR "Mullerian Inhibiting Substance" OR "Mullerian Regression Factor" OR "Mullerian-Inhibiting Hormone" OR "Anti-Muellerian Hormone" OR "Anti Muellerian Hormone" OR "Hormone, Anti-Muellerian" OR "Antimullerian Hormone"</p>
Literatura Cinzenta Google Scholar	<p align="center">allintitle: Polycystic Ovary Syndrome Anti-Mullerian Hormone</p>

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024

APÊNDICE B – Artigos excluídos com a razão da exclusão, 2024

Autor / Ano	Motivos para exclusão
ABDELGHAFAR, S. et al. 2019	2
AYDOGMUS, H. et al. 2018	5
BOTHOU, A. et al. 2017	1
BRADBURY, R.A. et al. 2017	5
BUTT, M.S. et al. 2022	2
CAANEN, M. et al. 2016	2
CASADEI, L. et al. 2013	6
CENGIZ, H. et al. 2014	2
CORTES, C.I. et al. 2021	3
DABADGHAO, P. et al. 2017	2
DEWAILLY, D. et al. 2003	3
DIETZ DE LOOS, A. et al. 2019	3
EILERTSEN, T.B. et al. 2012	6
EVLİYAGLU, O. et al. (2020)	1
FAROOQ, S. et al. 2022	2
INDRAN, I. R. et al. (2018)	6
HART, R. et al. 2010	2
HWANG, Y.I. et al. 2013	1
JIANG, L. et al. 2023	1
JIRGE, P.R. et al. 2017	3



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

KHASHCHENKO, E. et al. 2020	2
KIM, J.Y. et al. 2016	2
KIM, J.Y. et al. 2017	2
KOCAAY, P. et al. 2018	2
KORKMAZ, Ö. et al. 2016	2
KUSHNIR, V.A. et al. 2015	1
LAVEN, J.S. et al. 2004	1
LE, M.T. et al. 2019	1
LEONHARDT, H. et al. 2014	1
LI, H.W.R. et al. 2010	3
LI, H.W.R. et al. 2020	10
LI, L. et al. 2010	2
LI, M. et al. 2022	2
LIE FONG, S. et al. 2011	1
LIM, J.W. 2019	3
LIU, X. et al. 2020	3
LOHOKARE, R. et al. 2018	3
LV, P.P. et al.2020	1
MAHAJAN, N. et al. 2019	8
MIRJANIC-AZARIC, B. et al. 2019	3
MIYAKE, N. et al. 2023	3
MOHAISEN, I. K. et al. 2019	5
NAIDUKOVA, A.A. et al. 2017	4
NAYDUKOVA, A.A. et al. 2017	4
NICHOLAS, S.L. et al.2014	3
OUESLATI, I. et al. 2022	5
OZAY, A.C. et al. 2020	1
PARAHULEVA, N. et al. 2013	4
PARAHULEVA, N. et al. 2014	4
PELLEGRINI, A. et al. 2016	3
PIZZI, R. et al. 2015	1
PIGNY, P. et al. 2003	1
PIGNY, P. et al. 2006	3
PILTONEN, T.T. et al. 2023	6
PINOLA, P. et al. 2014	2
PIOUKA, A. et al. 2009	1
QUINN, M. et al. 2016	3
SAGILI, H. et al. 2016	2
SANTHIYA, R. et al. 2021	1
SAVAS-ERDEVE, S. et al. 2016	2
SATHYAPALAN, T. et al. 2018	7
SAYARI, N. et al. 2016	3



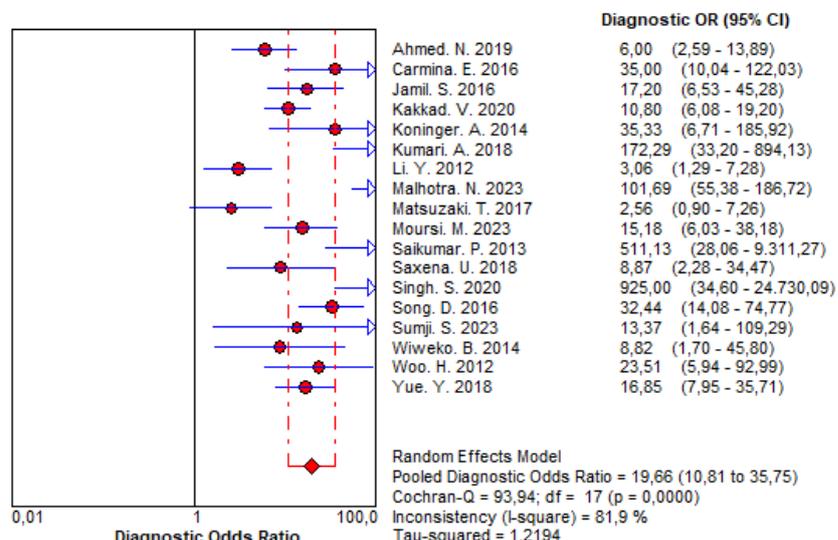
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

SHIN, Y.J. et al. 2020	1
SLOW, Y. et al. 2005	2
SKALBA, P. et al. 2011	1
SOPHER, A.B. et al. 2013	2
SOPHER, A.B. et al. 2014	2
SOROKMAN, T.V. et al. 2022	2
RICCIARDI, L. et al. 2012	3
TAL, R. et al. 2014	1
TANG, L.L. et al. 2020	9
TIAN, X. et al. 2014	1
TOKMAK, A. et al. 2015	2
TOLA, H. 2018	7
TUNC, S. et al. 2021	2
TUTEN, A. et al. 2014	1
VERMA, A.K. et al. 2016	1
ZADEHMODARRES, S. et al. 2015	3
ZHANG, Q. et al. 2019	1
ZHANG, Q.L. et al. 2022	4

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Notas: 1- Não responde a pergunta da revisão sistemática. 2- Estudo feito em adolescentes. 3- Poster, resumo de congresso ou conferência e short communication. 4- Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas. 5- Pacientes possuíam alguma outra patologia. 6- Avalia a substituição da análise da morfologia ovariana policística pela dosagem do AMH. 7- Combina a dosagem do AMH com a de outros hormônios no diagnóstico da SOP. 8- Pacientes submetidas a estimulação ovariana. 9- Foram utilizados critérios diferentes dos de Rotterdam, NIH, AE-PCOS ou das diretrizes baseadas em evidências sobre SOP de 2013, 2018 e 2023 não foram utilizados. 10- Utiliza a dosagem do AMH para avaliar algum método estatístico

APÊNDICE C - Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos caso-controle, 2024

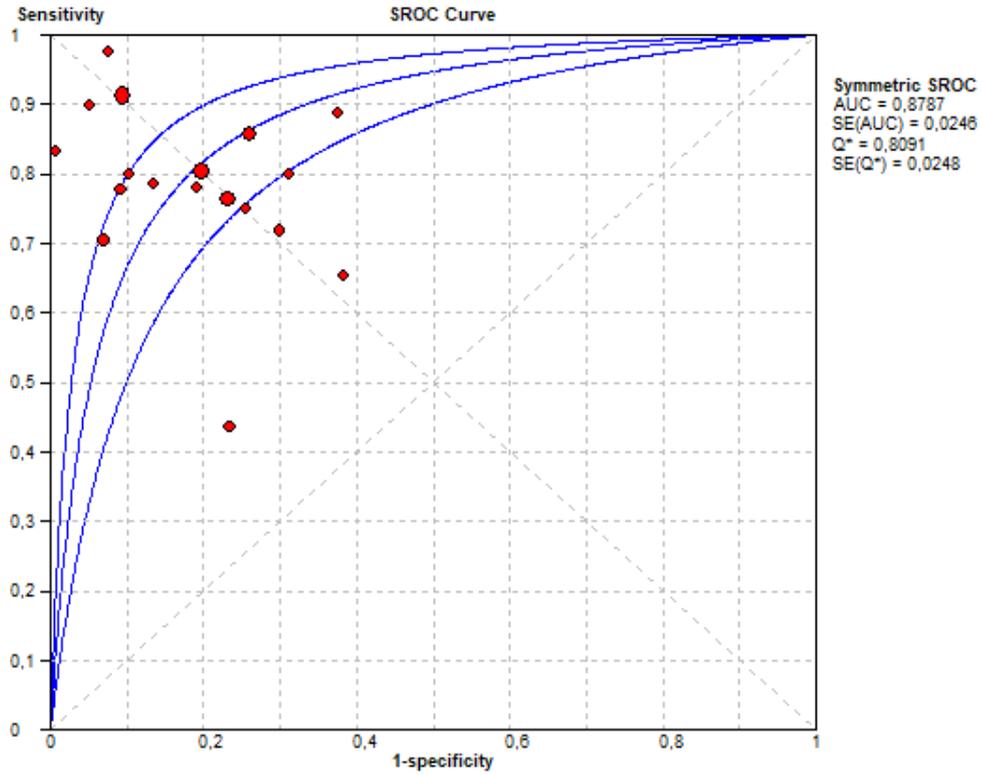


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

Apêndice D – Gráfico da característica operacional de receptor sumariado (SROC) para os estudos caso-controle, 2024

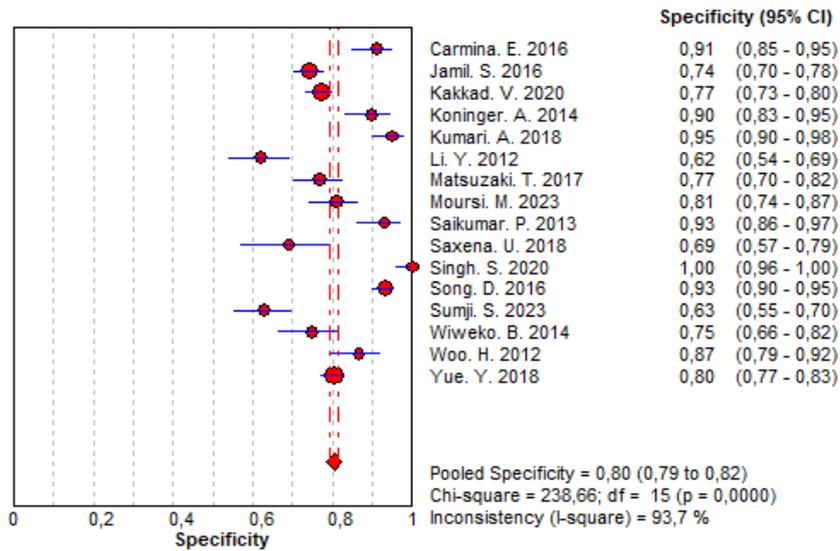
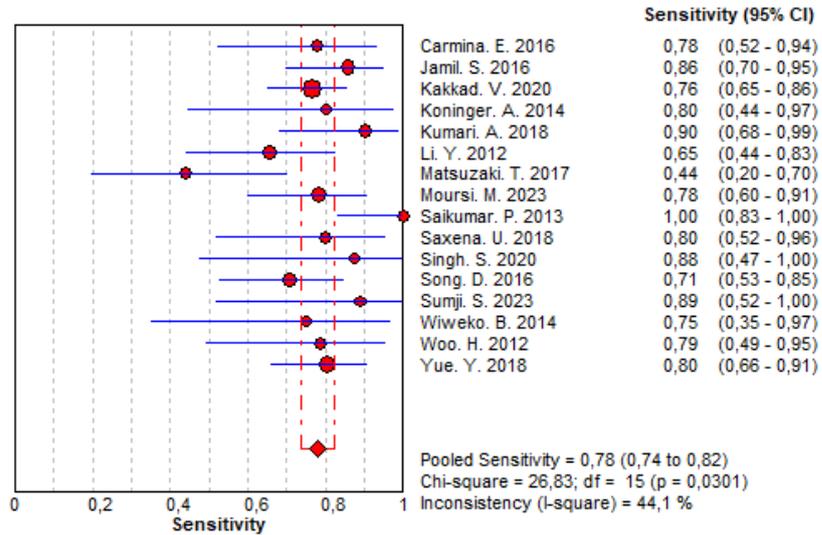


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE E – Metanálise dos estudos caso-controlle sem os artigos com alto risco de viés, 2024

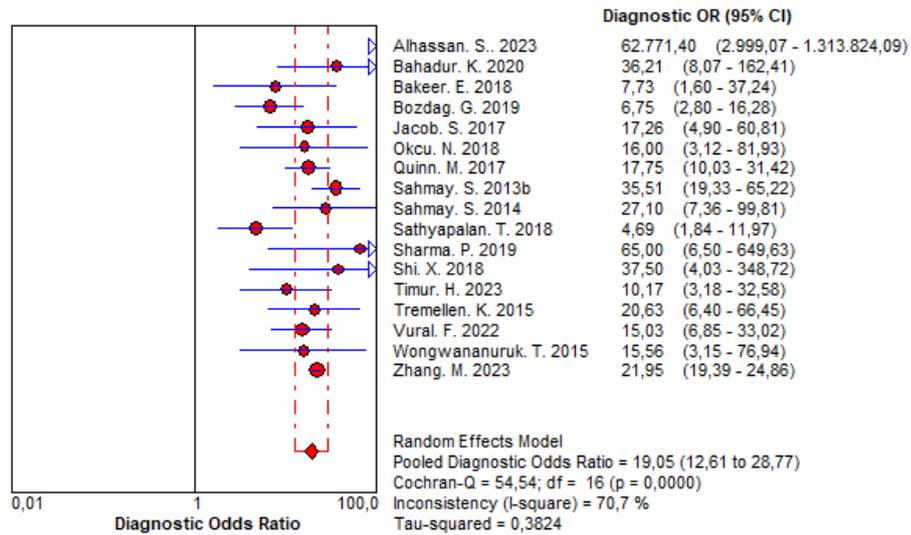


Fonte: elaborada pelos autores, 2024.



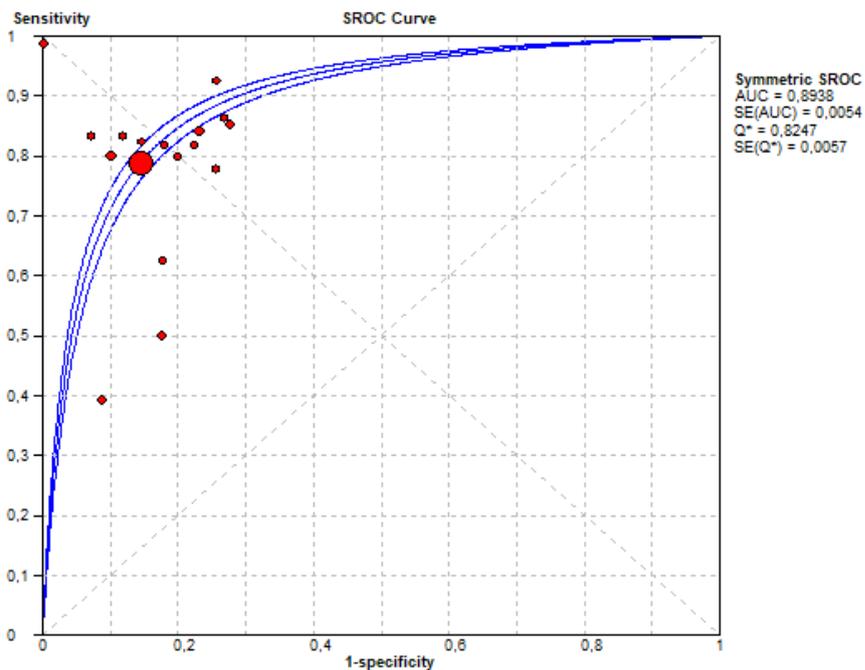
Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE F - Razão de chances diagnóstica (DOR) para os estudos transversais, 2024



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

APÊNDICE G- Gráfico da característica operacional de receptor sumarizado (SROC) para os estudos transversais, 2024

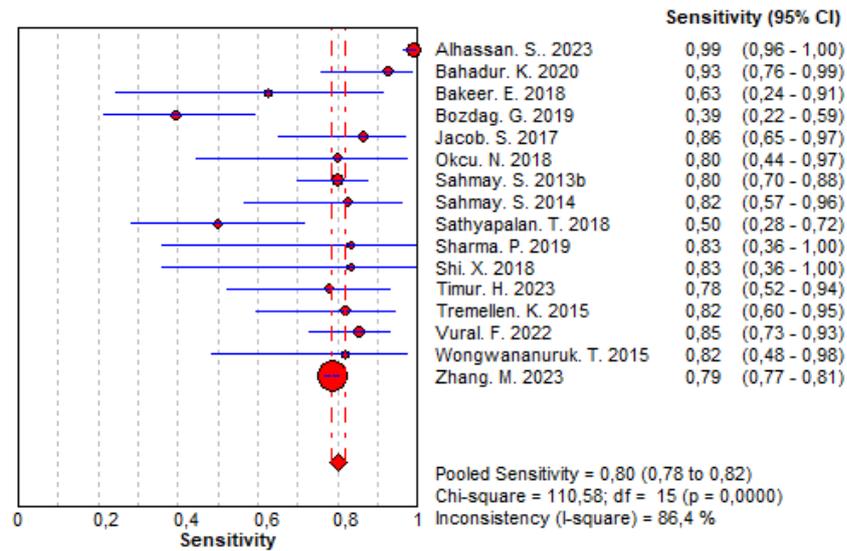
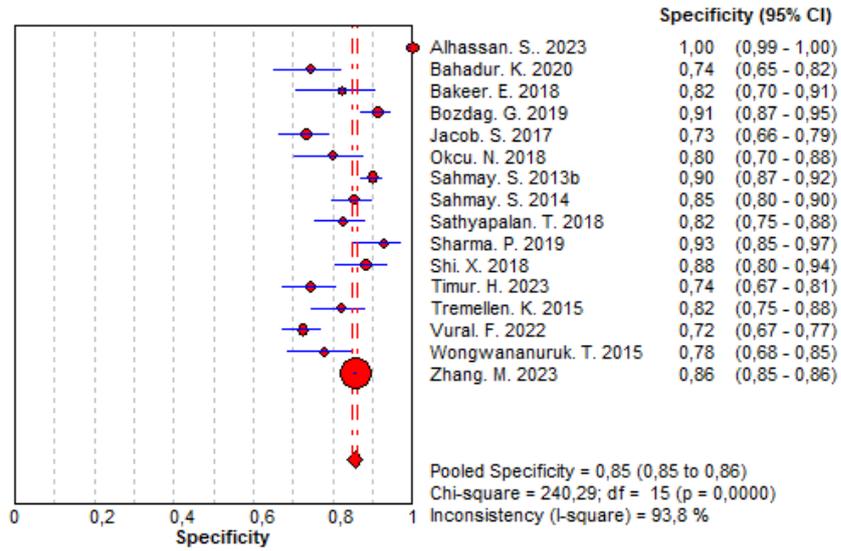


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE H – Metanálise dos estudos transversais sem os artigos com alto risco de viés, 2024



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PGCS

APÊNDICE I - Análise a certeza da evidência dos estudos caso-controle e transversais, 2024

Questão: Deve-se usar a dosagem sérica do hormônio Anti-Mülleriano (AMH) para diagnosticar a síndrome dos ovários policísticos (SOP)?								
Desfecho	Nº de estudos (nº de pacientes)	Desenho do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência				Acurácia do Teste / Certeza da evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão		Viés de publicação
Verdadeiros positivos Falsos negativos	18 estudos 683 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Verdadeiros negativos Falsos positivos	18 estudos 6.365 pacientes		Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Verdadeiros positivos Falsos negativos	17 estudos 2.439 pacientes	Estudo de acurácia do tipo transversal	Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa
Verdadeiros negativos Falsos positivos	17 estudos 14.703 pacientes		Grave (a)	Não grave	Muito grave (b)	Não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta GRADEpro (Schünemann *et al.*, 2013).

Nota: a- O domínio teste índice apresentou alto risco de viés, enquanto o domínio seleção dos pacientes apresentou um risco de viés moderado. Em contrapartida os domínios "teste referência e "fluxo e tempo" apresentaram baixo risco de viés. b- A heterogeneidade da metanálise dos estudos caso-controle foi alta >80%; Um círculo preenchido - Certeza da evidência muito baixa; Dois círculos preenchidos - Certeza da evidência baixa; Três círculos preenchidos - Certeza da evidência moderada ; Quatro círculos preenchidos - Certeza da evidência alta.