

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 1 • 2023



SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS

Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2023. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina). 140p.

1. Síndrome do ovário policístico 2. Cistos ovarianos 3. Doenças ovarianas.

ISBN 978-65-87832-09-8

NLM – WP320



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ENDÓCRINA

Presidente

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-Presidente

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário

José Maria Soares Júnior

Membros

Andrea Prestes Nácul
Daniela Angerame Yela Gomes
Fernando Marcos Dos Reis
Gabriela Pravatta Rezende
Gustavo Arantes Rosa Maciel
Gustavo Mafaldo Soares
Laura Olinda Rezende Bregieiro Costa
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Maria Candida Pinheiro Baracat Rezende
Sebastião Freitas de Medeiros
Tecia Maria de Oliveira Maranhão
Vinicius Medina Lopes

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA-E-SILVA, LIA CRUZ VAZ DA COSTA DAMÁSIO..... 1

CAPÍTULO 2

PARTICULARIDADES DO DIAGNÓSTICO E DA TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NA ADOLESCÊNCIA

DANIELA ANGERAME YELA..... 20

CAPÍTULO 3

REPERCUSSÕES METABÓLICAS: QUAIS, COMO E POR QUE INVESTIGAR?

JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR, MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT, EDMUND CHADA BARACAT..... 32

CAPÍTULO 4

QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES COM SOP

MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT, GABRIELA PRAVATTA REZENDE..... 46

CAPÍTULO 5

TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ANDROGÊNICAS

CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO..... 65

CAPÍTULO 6

ABORDAGEM DA DISLIPIDEMIA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

LAURA OLINDA BREGIEIRO FERNANDES COSTA, GUSTAVO MAFALDO SOARES..... 78

CAPÍTULO 7

USO DE SENSIBILIZADORES DE INSULINA: QUAIS? COMO? QUANDO? POR QUANTO TEMPO?

GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL..... 89

CAPÍTULO 8

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

ANDREA PRESTES NÁCUL, GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL, BRUNO RAMALHO DE CARVALHO..... 101

CAPÍTULO 9

COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS E PERINATAIS EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

JULIANA DE SOUZA CARNEIRO, ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA..... 121

Como citar:

Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. 140p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.1, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

CAPÍTULO 1

CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva¹

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio²

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Disciplina de Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Como citar:

Rosa-e-Silva AC, Damásio LC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 1.p.1-19. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.1, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos é considerada uma das endocrinopatias mais frequentes em mulheres durante o menacme. Embora descrita há muitos anos, tem etiopatogenia e diagnóstico ainda controversos, além de estar fortemente ligada a distúrbios metabólicos. Este capítulo visa apresentar, a partir dos dados mais aceitos na literatura, o conceito, etiopatogenia e a fisiologia da SOP, de forma aplicada à prática clínica.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos/diagnóstico; Síndrome dos ovários policísticos/epidemiologia; Síndrome dos ovários policísticos/fisiopatologia

CONCEITO E PREVALÊNCIA

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a uma das condições clínicas mais comuns dentre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6 a 20% dependendo da população

estudada e do critério diagnóstico empregado.⁽¹⁻⁹⁾ As principais características clínicas desta síndrome são a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica e a anovulação crônica, na ausência de outros diagnósticos específicos.⁽⁹⁾

A SOP foi inicialmente descrita por Stein-Leventhal em 1935⁽¹⁰⁾ referindo-se à associação entre amenorreia e a forma policística dos ovários. Desde então muito vem sendo descoberto e publicado em referência a esta síndrome, porém ainda não há um consenso quanto aos critérios diagnósticos da SOP, o que fez com que várias sociedades médicas se manifestassem com propostas de protocolos diagnósticos através de consensos, os quais foram baseados em evidências disponíveis na época.

O Consenso de Rotterdam foi publicado em conjunto pelas Sociedades Americana de Medicina Reprodutiva – ASRM e Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia – ESHRE em 2004⁽¹¹⁾ e revisado em 2012⁽⁷⁾ e é o mais amplamente usado na prática clínica, apresentando critérios mais flexíveis, incluindo inclusive mulheres sem manifestações claras de hiperandrogenismo. Por este motivo, outros consensos mais conservadores e estritos foram publicados pelo NIH⁽¹²⁾ e pela Sociedade de Excessos de Androgênios (AES)⁽¹³⁾ na tentativa de evitar o excesso de diagnósticos aonde não estivessem presentes todos os sinais clássicos da síndrome. O quadro 1 ilustra os diferentes critérios diagnósticos propostos para a SOP.

Quadro 1. Critérios Diagnósticos de SOP

| | CRITÉRIOS POSSÍVEIS | DEFINIÇÃO DA SÍNDROME |
|---|---|---|
| NIH (1990) ⁽¹²⁾ | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial Oligo-amenorreia | Hiperandrogenismo e oligo-amenorreia obrigatórios. Excluir outras causas de hiperandrogenismo (HAC e tumores produtores de androgênios) |
| Rotterdam (2003; 2012) ^(7,10,11) | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos | Hiperandrogenismo: hirsutismo com índice de Ferriman-Gallwey maior ou igual a 8; Contagem folicular ao ultrassom: 12 ou mais folículos com diâmetro entre 2-9mm, num mesmo ovário, sendo que um único ovário já caracteriza a alteração. Oligoamenorreia: Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios, nenhum obrigatório Excluir outras causas de hiperandrogenismo |
| AE-PCOS Society (2009) ⁽¹³⁾ | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos | Obrigatório Hiperandrogenismo, caracterizado por hirsutismo ou hiperandrogenemia. Mais disfunção ovulatória, que pode ser caracterizada por oligoamenorreia OU característica policística dos ovários ao US. Excluir outras causas de hiperandrogenismo e distúrbios ovulatórios |

Continua...

Continuação.

| | CRITÉRIOS POSSÍVEIS | DEFINIÇÃO DA SÍNDROME |
|--|---|---|
| NHMRC, ASRM e ESHRE (2018) ⁽¹⁴⁾ | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial Oligo-amenorreia Critérios ultrassonográficos | Hiperandrogenismo: hirsutismo com índice de Ferriman-Gallwey maior ou igual a 6 em mulheres ocidentais e menor ou igual a 4 em orientações. Contagem folicular ao ultrassom: 20 ou mais folículos com diâmetro entre 2-9mm, num mesmo ovário, sendo que um único ovário já caracteriza a alteração. Oligomenorreia: intervalo intermenstrual maior que 35 dias ou amenorreia, se intervalo menstrual maior que 90 dias. Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios, nenhum obrigatório Excluir outras causas de hiperandrogenismo (HAC e tumores produtores de androgênios) |

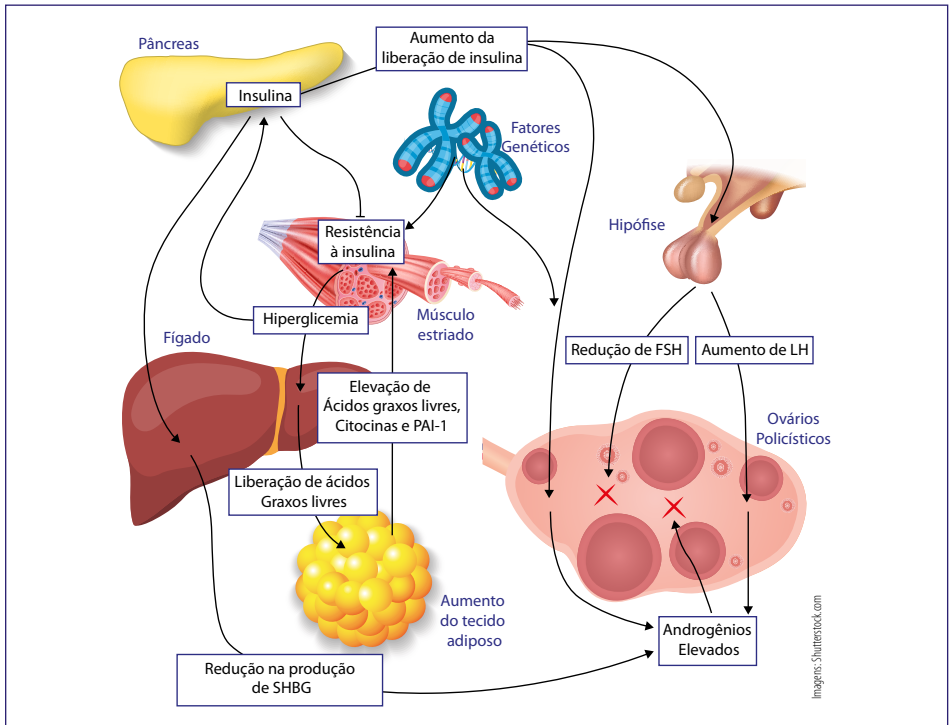
Legenda: NIH: National Institutes of Health; AE-PCOS: Androgen Excess- Polycystic Ovarian Syndrome Society; NHMRC: Australian National Health and Medical Research Council of Australia; ASRM (American Society for Reproductive Medicine); ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology); US: ultrassonografia.

Mais recentemente, o grupo australiano “Australian National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC)”, coordenou juntamente com as Sociedades Americana (ASRM) e Europeia (ESHRE) de Medicina Reprodutiva, um novo consenso, que manteve em linhas gerais os anteriores com algumas mudanças nos critérios diagnósticos – clínico e ultrassonográfico.⁽¹⁴⁾ É importante ressaltar que, como será discutido a seguir, que a etiopatogenia da SOP é multifatorial e não completamente conhecida, mas várias outras doenças que também cursam com a presença de hiperandrogenismo podem mimetizar o mesmo quadro clínico, tais como tumores produtores de androgênio e outras disfunções endócrinas. Considerando que a SOP é uma doença funcional, aonde uma série de disfunções nos sistemas endócrino, metabólico e reprodutivo ocorrem, o diagnóstico diferencial com doenças orgânicas que também cursam com hiperandrogenismo torna-se obrigatório, uma vez que a abordagem terapêutica nestes casos é completamente distinta.

A SOP ainda representa um dos maiores desafios da medicina devido à sua complexidade, aspectos de evolução e consequências que acarreta para a vida das mulheres. Uma das questões mais discutidas entre os especialistas é a sua ocorrência em mulheres que ovulam regularmente ou sem hiperandrogenismo, de acordo com os critérios atuais e após a retirada da obrigatoriedade da presença do hiperandrogenismo na definição da AE-PCOS Society. A prevalência e etiologia da SOP permanecem um dilema e uma preocupação na atualidade e a atualização constante das pesquisas na área são extremamente relevantes.⁽¹⁵⁾

FISIOPATOLOGIA

Vários fatores têm sido implicados na etiopatogenia da SOP, havendo componentes genéticos envolvidos,^(14,15,16) fatores metabólicos pré^(16,17) e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a resistência à insulina e o *diabetes mellitus* tipo II (DMII), e fatores ambientais (dieta e atividade física).^(18,19) A figura 1 representa resumidamente os possíveis fatores envolvidos na gênese desta síndrome.



Fonte: Modificado de Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008; 358(1):47-54.⁽¹⁹⁾

Figura 1. Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos

FATORES ENDÓCRINOS

Dentre os mecanismos endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP está o padrão de secreção de gonadotrofinas, com hiperssecção característica de Hormônio Luteinizante (Luteinizing Hormone – LH), evento patognomônico desta síndrome, com aumento na amplitude dos pulsos⁽¹⁸⁾ e com secreção de Hormônio Folículo Estimulante (Follicle Stimulating Hormone – FSH) baixa ou no limite inferior da normalidade.⁽²⁰⁾ Esta

secreção aumentada de LH leva à uma hiperatividade das células da teca que produzem quantidades aumentadas de androgênios, predominantemente testosterona, sem a conversão proporcional deste androgênio em estradiol, dado o desbalanço entre as secreções de LH e FSH, o que explica o hiperandrogenismo característico da doença.

Têm sido repetidamente demonstrado que a exposição intrauterina a elevadas concentrações de androgênios promove alterações na programação central da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), com tendência à hipersecreção de LH em roedores,^(21,22) ovelhas⁽²³⁾ e primatas não humanos.⁽²⁴⁾ Em humanos, já foi demonstrado que mulheres portadoras de SOP têm menor sensibilidade hipotalâmica ao retrocontrole feitos pelos estrogênios e progesterona de origem ovariana,^(23,24) com marcada resistência dos neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) à regulação inibitória feita pela progesterona, o que prologariam os pulsos de GnRH e LH. Há indícios de que esta redução do efeito inibitório da progesterona sobre os neurônios hipotalâmicos seja resultado de uma menor expressão dos receptores de progesterona locais, em consequência aos elevados níveis de testosterona.⁽²⁵⁾

Considerando que o desenvolvimento folicular normal depende de uma sincronia entre gonadotrofinas (LH e FSH), insulina, fator de crescimento insulina-símile 1 (Insulin-like growth fator 1- IGF-1), hormônio anti-mulleriano (Anti-Mullerian Hormone - AMH), enzimas ligadas à esteroidogênese e outros fatores de crescimento, pode-se compreender o impacto que estas mudanças regulatórias causam sobre a foliculogênese ovariana. No caso de mulheres com SOP o recrutamento e ativação folicular ocorrem de maneira bastante intensa, porém com menor atresia dos folículos em estágios iniciais,⁽²⁶⁾ por isso, apesar do recrutamento mais proeminente não há depleção precoce da população de folículos nestes indivíduos.⁽¹⁹⁾ Os menores níveis de FSH produzidos nestas pacientes dificulta o completo crescimento do foliculo até estágios maduros, os quais acabam estacionados em estágios intermediários.⁽²⁷⁾ Isso confere ao ovário a morfologia policística.

Além das alterações relativas às gonadotrofinas, parece haver um papel significativo da insulina e do IGF-1 na produção anômala de androgênios nestas mulheres. Portadoras de SOP apresentam mais frequentemente resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória independente da presença ou não de obesidade,⁽²⁸⁾ sendo a resistência tanto para a ação da insulina no músculo estriado, quanto no tecido adiposo.⁽²⁹⁾ O aumento da insulina circulante tem efeito direto na produção de androgênios ovarianos, uma vez que esta possui ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando a produção de androgênios.⁽²⁹⁻³¹⁾ Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (Steroid Hormone Binding Globulin – SHBG) pelo fígado;⁽³²⁾ estes dois efeitos somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou

seja, da fração ativa do hormônio. Estudos mostram que o uso de sensibilizadores periféricos à ação da insulina, como a metformina, por exemplo, reduz os níveis de testosterona circulante em mulheres com SOP, na presença ou não de obesidade.⁽³⁰⁾ O IGF-1, assim como a insulina, tem papel na produção de androgênios ovarianos, sendo um dos mecanismos a estimulação de proliferação de células da teca.⁽³³⁾

FATORES GENÉTICOS

Além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura médica da existência de um componente genético na SOP.⁽³⁴⁾ A prevalência de SOP em mães e irmãs de mulheres com SOP é de 20 a 40%, consideravelmente maior do que a observada na população em geral, apoiando fortemente uma base genética da SOP.⁽³⁵⁾

Embora inicialmente se acreditasse num padrão de herança monossômica dominante, hoje já há evidências de um padrão mais complexo de hereditariedade, envolvendo múltiplos genes.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Estudos empregando técnicas de amplo estudo genômico- *genome wide association studies* –*GWAS*– têm possibilitado a identificação de alterações em múltiplos *loci* associados à síndrome dos ovários policísticos⁽³⁶⁾, o que faz crer tratar-se de doença oligo ou poligênica. A existência de penetrância gênica incompleta, modificações epigenéticas e a influência de fatores ambientais tornam bastante complicada a elucidação e identificação do padrão de hereditariedade envolvido nesta doença.⁽³⁸⁾

A comparação na expressão de genes no tecido ovariano de mulheres portadoras de SOP em comparação a mulheres normovulatórias tem demonstrado a existência de padrões distintos entre estes dois grupos, com desregulação na expressão de genes ligados a diversos processos biológicos distintos.⁽³⁸⁾ Sugerindo um papel importante dos androgênios nestas expressões diferenciais, o estudo de tecido ovariano de homens transgênero, submetidos à androgenioterapia por longo período, apresentou padrões de expressão gênica semelhante à de mulheres com SOP.⁽³⁹⁾

Parece haver também diferenças nos padrões gênicos entre pacientes portadoras de SOP obesas e não obesas. Segundo estudo publicado por Jones et al, em 2015, em mulheres SOP não obesas ocorrem alterações significativas na expressão de receptores de LH, as quais levam ao padrão de hipersecreção de androgênios característico da síndrome. Já em mulheres SOP obesas estas alterações não se confirmaram, o que se encontrou foi uma alteração nos receptores de insulina, sendo que há sub expressão destes receptores em tecidos metabólicos (como o tecido adiposo) e um aumento da expressão no tecido ovariano, o que explicaria a resistência periférica à insulina e a hipersecreção de androgênios em resposta à ação direta da

insulina nas células teca.⁽⁴⁰⁾ Vários outros genes reguladores de vias biológicas de transporte de substância transmembrana^(38,39) regulação de endocitose e reciclagem de receptores⁽³⁸⁾ também têm sido implicados na fisiopatologia da doença.

Os diferentes genes envolvidos na gênese da SOP propiciam uma ampla variedade de possíveis genótipos, o que explica os diferentes fenótipos encontrados na síndrome e a dificuldade em se estabelecer consenso em relação aos critérios diagnósticos.

AGREGAÇÃO FAMILIAR E EPIGENÉTICA

De forma semelhante a outros distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, a SOP agora é considerada um distúrbio multigênico complexo em termos de etiologia.^(9,14) Fatores predisponentes e variantes genéticas protetoras interagem com forte influência ambiental e também de fatores comportamentais e psicológicos para resultar em diferentes fenótipos.^(9,14,32) Esses fatores ambientais possivelmente incluem fatores de dieta e estilo de vida que são fortemente influenciados por raça e/ou etnia; como tal, os genes responsáveis pela SOP podem diferir dependendo da população estudada.⁽⁹⁾ Essas diferenças poderiam, pelo menos em parte, explicar a dificuldade em replicar a associação de SOP com variantes genômicas e loci em populações de origem diversa.⁽⁹⁾

A ocorrência familiar de SOP, no entanto, pode ser relacionada a certos fatores ambientais que estão presentes apenas nas famílias afetadas e não nas famílias das mulheres não afetadas e podem iniciar mecanismos epigenéticos, isto é, fenótipos hereditários estáveis resultantes de mudanças em um cromossomo sem alteração real na sequência de DNA.⁽⁹⁾ Iniciadores epigenéticos incluem mecanismos durante o desenvolvimento fetal e desenvolvimento infantil, exposição a produtos químicos ambientais, algumas drogas, o processo de envelhecimento e a dieta, a maioria dos quais pode contribuir para a ocorrência de SOP.⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO

Para fins didáticos elegeremos um dos protocolos acima apresentados para o diagnóstico da SOP. O que é mais amplamente utilizado e que abrangerá maior número de pacientes é o critério de Rotterdam.⁽⁷⁾ Portanto, levaremos em consideração, a presença de ao menos dois dos três critérios diagnósticos: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana. Além disso, a exclusão de outras doenças que também cursam com hiperandrogenismo constitui-se no quarto, e obrigatório, critério diagnóstico.

Embora ao se adotar os critérios de Rotterdam possamos nos deparar com pacientes sem sinais clássicos de hiperandrogenismo, as manifestações clínicas mais características da doença são quase todas decorrentes do excesso de androgênios circulantes.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Como anteriormente descrito, o hiperandrogenismo está implicado em alterações na programação da regulação do eixo HHO, com interferências na sensibilidade do hipotálamo ao feedback exercido pelo estrogênio e pela progesterona de origem ovariana.⁽²³⁻²⁸⁾ Desta maneira, ocorre uma secreção atípica de GnRH, que determina a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizado pela hipersecreção de LH, levando a ciclos anovulatórios, com o recrutamento inicial de múltiplos folículos, porém sem a maturação completa de nenhum, mantendo-os retidos em estágio intermediário de desenvolvimento (morfologia policística dos ovários). A anovulação secundária a este processo gera atraso menstrual com ciclos longos, porém normoestrogênicos, já que o crescimento folicular ocorre parcialmente, por isso há oligo-amenorreia e infertilidade. E por fim, o efeito direto dos androgênios sobre os folículos pilosos e sebáceos leva aos sinais e sintomas clínicos do hiperandrogenismo, como hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e nos casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica (Figura 2).

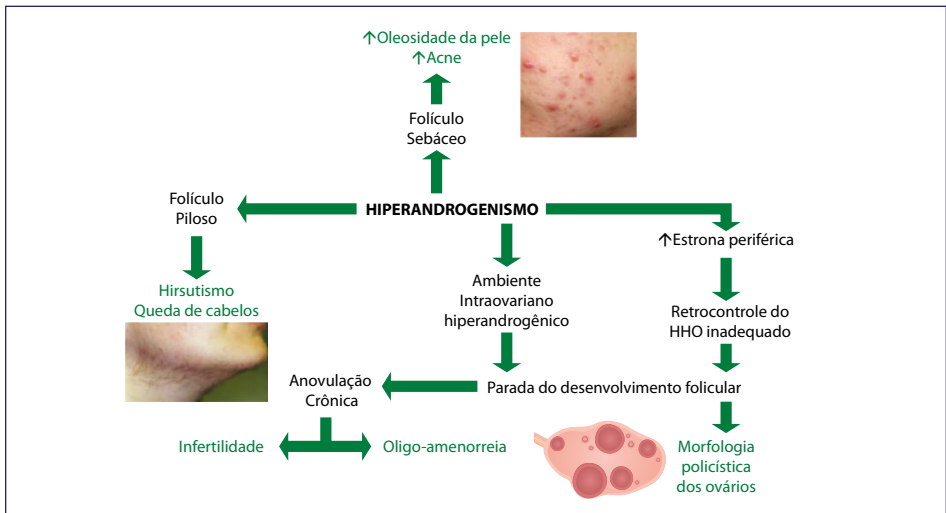
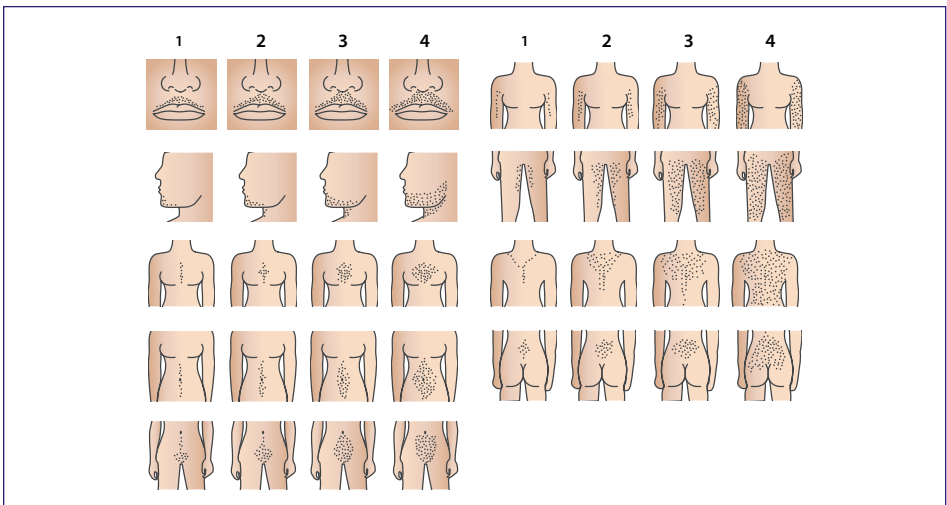


Figura 2. Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos

De acordo com o exposto acima, se pode definir que o diagnóstico da SOP é quase sempre clínico, principalmente levando-se em consideração que grande parte das portadoras de SOP apresentará irregularidade menstrual e hiperandrogenismo clínico. O

histórico menstrual de oligo-amenorreia será caracterizado como a ausência de menstruação por 90 dias ou mais, ou a ocorrência de menos de 9 ciclos menstruais em um ano,⁽⁴⁴⁾ sendo portanto um critério bastante objetivo. Já o diagnóstico dos sinais e sintomas de hiperandrogenismo é mais subjetivo. Entretanto, alguns parâmetros podem nortear esta avaliação como, por exemplo, o Índice de Ferriman-Galleway⁽⁴⁵⁾ (Figura 3); trata-se de uma escala para quantificação de pelos em áreas androgênicas dependentes, com nove áreas avaliadas, sendo que cada localização pode somar 0 a 4 pontos, aonde 0 corresponde à ausência completa de pelos e 4 ao crescimento acentuado de pelos terminais. Segundo a nova recomendação conjunta entre ASRM e ESHRE, novos valores de corte para este índice foram estabelecidos, variando de acordo com a etnia da paciente, sendo considerado o hirsutismo valores entre 4-6, sendo mais baixo para orientais e mais alto para mulheres do Oriente Médio, hispânicas e de outras regiões do Mediterrâneo.⁽¹³⁾ Um bom parâmetro para esta análise é a observação dos pelos em áreas não androgênio dependentes, como antebraço; a quantidade de pelo presente nestas áreas deve refletir o que deve ser considerado esperado para dada paciente e o objetivo do tratamento deve ser guiado por esta meta. Independente do escore, se os pelos têm localização em áreas mais expostas que incomodam a paciente, como a face, deve-se realizar o tratamento ainda que conceitualmente não tenhamos hirsutismo.



Fonte: Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(5):294-300.⁽⁴⁵⁾

Figura 3. Índice de Ferriman-Galleway modificado para avaliação de hirsutismo

Além do hirsutismo, o aumento da oleosidade da pele, a presença de acne, queda de cabelos e, em alguns casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia hiperandrogênica, compõe as manifestações clínicas do hiperandrogenismo.

Nos casos em que as manifestações clínicas não forem tão exuberantes, deve-se avaliar a característica morfológica dos ovários. A maneira mais simples e de baixo custo para esta avaliação é a ultrassonografia pélvica bidimensional, preferencialmente transvaginal.

Os critérios ultrassonográficos padronizados, segundo as novas recomendações da ASRM/ESHRE de 2018, são: a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10cm^3 (exceto se houver cisto funcional, neste caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários.⁽¹³⁾ A melhoria dos equipamentos de ultrassom e melhora na qualidade da imagem, permitiu que folículos anteriormente não visíveis fossem visualizados,⁽⁴⁶⁾ o que trouxe a necessidade de se aumentar os padrões de normalidade como referência para a contagem de folículos antrais iniciais, que anteriormente era de doze folículos.^(7,10) Também nos casos em que o fenótipo não é claramente hiperandrogênico, deve-se realizar o diagnóstico diferencial com outras causas de anovulação crônica, sendo as principais a hiperprolactinemia, as anovulações de origem hipotalâmica e a insuficiência ovariana prematura.⁽⁴⁴⁾ Para isso, a solicitação de dosagens hormonais de prolactina e FSH são suficientes, havendo casos em que a dosagem de Hormônio Tireo Estimulante (*Thyroid Stimulating Hormone* –TSH) poderá também ser útil nesta avaliação.

Na SOP espera-se que os valores de prolactina estejam normais, entretanto, em cerca de 10% dos casos a prolactina encontra-se elevada.⁽⁴⁷⁾ Os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não são muito claros, mas parece haver uma maior sensibilidade ao estímulo do Hormônio Liberador de Tireotrofina (*Thyrotropin-releasing hormone* – TRH) à produção de prolactina, especialmente nas portadoras de SOP com níveis elevados de LH.^(48,49) Já os valores de FSH nas pacientes com SOP estarão provavelmente próximos ao limite inferior da normalidade, em resposta à alta produção de Inibina pela população de folículos antrais em crescimento, característicos da doença.⁽⁴⁴⁾ Apesar da característica hormonal da SOP estar centrada na hipersecreção de LH, não há necessidade de dosar este hormônio, uma vez que este exame tem baixo valor preditivo, aonde menos de 50% das mulheres portadoras de SOP apresentam níveis elevados em uma dosagem isolada.⁽⁵⁰⁾ A dosagem de TSH pode ser complementar na avaliação das pacientes SOP, pois 14 a 20% delas apresentam valores aumentados deste hormônio e parece que esta alteração está relacionada à pior perfil metabólico nestas pacientes.^(51,52)

Havendo a presença dos dois critérios, oligo-amenorreia e sinais clínicos de hiperandrogenismo, pode-se concluir pelo diagnóstico de SOP após descartar as outras causas de hiperandrogenismo (quarto critério de Rotterdam). Dentre as doenças mais prevalentes e que justificam pesquisa ativa de rotina para diagnóstico diferencial estão: os tumores produtores de androgênios (ovariano e adrenal), hiperprolactinemia, disfunções tireoidianas e a hiperplasia adrenal congênita, mais especificamente a forma não clássica, já que a forma clássica se manifesta com a presença de genitália ambígua por virilização intrauterina e provavelmente será diagnosticada antes da puberdade. O quadro 2 ilustra os principais diagnósticos diferenciais e qual a propedêutica que melhor se aplica para investigá-los.

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais dos quadros de hiperandrogenismo

| DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS | PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR |
|---------------------------------------|--|
| Hiperprolactinemia | Dosagem de prolactina, se elevada repetir em nova amostra |
| Disfunções tireoidianas | Dosagem de TSH, se alterado repetir a dosagem em nova amostra, juntamente com T4 livre. |
| Tumor ovariano produtor de androgênio | Dosagem de testosterona total ou livre |
| Tumor adrenal | Dosagem de deidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S) |
| Hiperplasia adrenal congênita (HAC) | Dosagem de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17OHP), dosado na fase folicular do ciclo. Em casos suspeitos confirma-se o diagnóstico através do teste da cortosina. |

Caso sejam descartadas outras doenças de base que justifiquem o hiperandrogenismo, confirma-se a SOP. O resumo da propedêutica para o diagnóstico da síndrome encontra-se no fluxograma da figura 4.

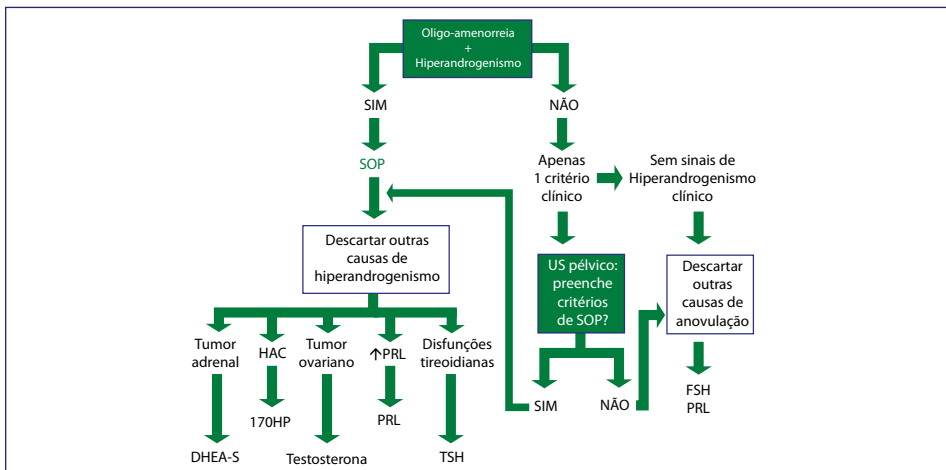


Figura 4. Fluxograma diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos

Além dos fatores metabólicos já imputados à própria síndrome, como a resistência insulínica e risco de diabetes tipo 2, há outra associação, já bem documentada na literatura médica, entre a SOP e obesidade. Sendo assim, faz parte da propedêutica diagnóstica desta síndrome a investigação metabólica e bioquímica, na busca de fatores de risco para doença cardiovascular, tais como avaliação do metabolismo glicídico e lipídico. Esta propedêutica é mais relevante em pacientes SOP com sobrepeso e obesas, porém, pacientes SOP com peso adequado também devem ser avaliadas, uma vez que a própria síndrome predispõe a várias destas alterações, principalmente aquelas com fenótipo hiperandrogênico proeminente. Os distúrbios metabólicos associados à SOP será o escopo de outro capítulo deste suplemento.

SOP EM ADOLESCENTES

Os critérios diagnósticos discutidos acima se aplicam para mulheres adultas.^(14,53,54) A utilização desses mesmos critérios são problemáticos quando aplicados a adolescentes, por vários motivos envolvidos na fisiopatologia.⁽⁵³⁾

Primeiro, os ciclos anovulatórios e a irregularidade menstrual associada são frequentes em adolescentes normais.⁽⁵⁵⁾ Em segundo lugar, os sinais comuns de hiperandrogenismo em adultos são menos confiáveis quando aplicados a adolescentes porque os pelos estão em fase de desenvolvimento e a acne vulgar é comum.^(55,56) Em terceiro lugar, há maiores dificuldades na medida das concentrações de testosterona em adolescentes porque as concentrações séricas aumentam durante os ciclos anovulatórios, há uma escassez de normas confiáveis para os níveis de androgênios em adolescentes do sexo feminino e não está claro até que ponto o hiperandrogenismo na adolescente prediz o hiperandrogenismo adulto.⁽⁵⁶⁾ Além disso, a morfologia dos ovários policísticos pelos padrões adultos é comum em adolescentes normais.^(55,56)

Três conferências internacionais de especialistas, representando todas as subespecialidades relevantes para o tema, publicaram recomendações para o diagnóstico de SOP em adolescentes.^(14,53,54) Esses documentos concordam com os critérios essenciais: evidências persistentes inexplicadas de disfunção ovulatória (indicadas por uma anormalidade menstrual, com base em padrões cronológicos e ginecológicos apropriados para a idade) e evidências clínicas e/ou bioquímicas de excesso de andrógenos (hiperandrogenismo).^(14,53,54)

No entanto, essas recomendações diferem em alguns detalhes clínicos sobre evidências adequadas para satisfazer esses critérios.⁽¹⁴⁾ Eles diferem se uma anorma-

lidade menstrual deve persistir por um ou dois anos, a fim de diferenciar a SOP da imaturidade normal do ciclo menstrual (“anovulação fisiológica da adolescência”). Também diferem na medida em que o hirsutismo ou a acne podem ser considerados evidências de hiperandrogenismo, da mesma forma quais as evidências bioquímicas precisam de hiperandrogenismo.⁽⁵⁵⁾ Há claro consenso, no entanto, de que as adolescentes com evidência de SOP dentro de um a dois anos após a menarca devem receber um diagnóstico provisório de “em risco de SOP” e tratadas sintomaticamente e somente 8 anos após a menarca pode ser dado o diagnóstico definitivo.^(14,57)

As particularidades do diagnóstico e tratamento da SOP em adolescentes são tema de outro capítulo desta obra.

REFERÊNCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078–82.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4006–11.
3. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(6):779–86.
4. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434–8.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–9.
6. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2124–31.

7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25.
8. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–55.
9. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84.
10. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181–91.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–7.
12. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377–84.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–88.
14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network . Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Jul 19. doi: 10.1093/humrep/dey256
15. Baracat EC, Baracat MCP, José M SJ Jr. Are there new insights for the definition of PCOS? *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(9):703-4.
16. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4637-42.

- 17.** Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1923-30.
- 18.** Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1660-6.
- 19.** Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(1):47-54.
- 20.** Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(2):233-6.
- 21.** Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
- 22.** Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome [Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct;14] [5]. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78.
- 23.** Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1-2):8-20.
- 24.** Abbott DH, Nicol LE, Levine JE, Xu N, Goodarzi MO, Dumesic DA. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1-2):21-8.
- 25.** Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE. Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Biol Reprod.* 2005;72(6):1475-83.
- 26.** Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1975-8.

- 27.** Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod.* 1994;9(2):188–91.
- 28.** Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165–74.
- 29.** Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod.* 1997;12(Suppl 1):53–62.
- 30.** Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20(4):535–82.
- 31.** Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109(3-5):242–6.
- 32.** Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):83–9.
- 33.** Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DL. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil Steril.* 1998;69(2):335–40.
- 34.** Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(25):14956–60.
- 35.** Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53-8.
- 36.** Legro RS, Strauss JF 3rd. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78(3):569–76.
- 37.** Li L, Baek KH. Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Mol Med.* 2015;15(4):331–42.

- 38.** McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(3):118–24.
- 39.** Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, Polman J, van Rijt C, van den Hurk C, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol.* 2004;18(12):3050–63.
- 40.** Jones MR, Brower MA, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen YD, et al. Systems genetics reveals the functional context of PCOS loci and identifies genetic and molecular mechanisms of disease heterogeneity. *PLoS Genet.* 2015;11(8):e1005455.
- 41.** Lucis OJ, Hobkirk R, Hollenberg CH, MacDonald SA, Blahey P. Polycystic ovaries associated with congenital adrenal hyperplasia. *Can Med Assoc J.* 1966;94(1):1-7.
- 42.** Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, Burger CW, van Kessel H, Hompes PG, et al. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):151-7.
- 43.** Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol.* 1990;33(4):501-10.
- 44.** Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S219–25.
- 45.** Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(5):294–300.
- 46.** Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334–52.
- 47.** Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12961.
- 48.** Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril.* 1982;38(5):549–52.

- 49.** Falaschi P, del Pozo E, Rocco A, Toscano V, Petrangeli E, Pompei P, et al. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol.* 1980;55(5):579–82.
- 50.** Fauser BC, Pache TD, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(5):445–52.
- 51.** Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Liu W. Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:52-6.
- 52.** Trummer C, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(10):819–23.
- 53.** Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015 Apr 1. doi: 10.1159/000375530.
- 54.** Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-95.
- 55.** N, Rosenfield RL. Definition, clinical features, and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. In: Middleman AB, Geddner ME, editors. Uptodate [cited 2022 Dez 1]. Available from:https://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?search=sindrome%20ovarios%20policisticos&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- 56.** Azziz R. Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults. In: Barbieri RL, editor. Uptodate [cited 2022 Dez16]. Avialble from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?sectionName=PHENOTYPES%20OF%20PCOS&search=sindrome%20ovarios%20policisticos&topicRef=5852&anchor=H2&source=see_link#H2

57. Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; S1083.

CAPÍTULO 2

PARTICULARIDADES DO DIAGNÓSTICO E DA TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NA ADOLESCÊNCIA

Daniela Angerame Yela¹

¹Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Yela DA. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 2. p. 20-31. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO n° 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina muito comum que afeta de 6% a 18% das adolescentes cuja etiologia parece ser multifatorial e envolve fatores genéticos, epigenéticos, endócrinos e ambientais. O diagnóstico na adolescência é baseado nas recomendações estabelecidas para diagnosticar as mulheres adultas, entretanto deve-se ter cuidado para evitar um excesso diagnóstico, visto que o hiperandrogenismo e a anovulação ocorrem naturalmente no processo fisiológico da puberdade. Assim, o diagnóstico de SOP na adolescência está baseado na presença da anovulação persistente após os dois anos da menarca e na presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial sendo que não há recomendação de utilizar o ultrassom como ferramenta diagnóstica. As adolescentes podem apresentar irregularidade menstrual, acne persistente, hirsutismo, obesidade, *acantose nigricans* (ou acantose nigrante), alopecia, seborreia e/ou hiperidrose e o tratamento visa combater as manifestações hiperandrogênicas e prevenir ou tratar as repercussões metabólicas. Assim, ele deve ser iniciado e fundamentado em mudanças no estilo de vida, além de contar com tratamento farmacológico, entre estes os contraceptivos orais combinados e a metformina.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos/diagnóstico; Síndrome dos ovários policísticos/terapia; Síndrome dos ovários policísticos/tratamento farmacológicos; Diagnóstico diferencial; Adolescentes

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina muito comum que afeta entre 8% e 13% das mulheres em idade reprodutiva⁽¹⁾ e de 6% a 18% das adolescentes.⁽²⁾ Essa prevalência entre as adolescentes depende dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada, visto que o diagnóstico de SOP nessa faixa etária é bastante controverso em virtude dos sintomas da síndrome, que se sobrepõe às mudanças fisiológicas do eixo reprodutivo que ocorrem habitualmente nesse período. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a adolescência é definida como o período entre 10 e 19 anos de idade, em que há importantes mudanças em relação ao crescimento, ao desenvolvimento e à puberdade.⁽³⁾

FISIOPATOLOGIA

A etiologia da SOP parece ser multifatorial e envolve fatores genéticos, epigenéticos, endócrinos e ambientais.⁽⁴⁾ Sabe-se que meninas com pubarca precoce e baixo peso ao nascer para a idade gestacional têm risco elevado para o desenvolvimento de SOP na adolescência.⁽⁵⁾ As adolescentes com antecedentes de baixo peso ao nascer que não desenvolvem pubarca precoce apresentam alterações endócrino-metabólicas similares. Há uma teoria que afirma que fetos expostos a hipertensão arterial, diabetes e tabagismo podem apresentar restrição de crescimento e na adolescência podem apresentar alterações metabólicas, que resultariam na SOP.^(6,7)

Meninas com SOP apresentam algumas alterações genéticas, já estudadas. Nessas meninas, há uma expressão do gene *CYP11A1*, que interfere na produção androgênica pelas células da teca, e do gene *CYP19*, que diminui a atividade da aromatase e contribui também para o aumento de androgênios.⁽⁸⁾

Na adolescência, há aumento dos níveis de hormônio de crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), ambos capazes de mediar a resistência à insulina em alguns órgãos como fígado, tecido adiposo e sistema musculoesquelético, e um efeito reverso na adrenal e nos ovários. Dessa forma, o aumento da atividade da insulina e elevados níveis de IGF-1 promovem a síntese androgênica e favorecem o desenvolvimento da SOP.⁽⁹⁾ Adolescentes com SOP apresentam elevada produção de hormônio luteinizante (LH), que estimula a produção excessiva de androgênios. Há uma falha na conversão desses androgênios em estrogênio, e esses baixos níveis estrogênicos combinados com diminuição dos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) não permitem que ocorra a maturação folicular, o que leva

à anovulação e, conseqüentemente, à irregularidade menstrual. Além disso, a elevada produção de LH estimula as células da teca ovarianas a sintetizarem as enzimas P450_{scc}, P450_{c17} e 3BHSD, que aumentam a secreção de androgênios.⁽¹⁰⁾ Os baixos níveis de FSH prejudicam a maturação folicular e, dessa forma, os folículos se caracterizarão por proliferação tecal e uma coleção de fluido, resultando na morfologia de ovário policístico.⁽¹¹⁾

Meninas expostas a bisfenol A na infância podem desenvolver SOP, uma vez que o bisfenol A é reconhecido por promover um excesso androgênico.⁽¹²⁾

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SOP na adolescência é baseado nas recomendações estabelecidas para diagnosticar as mulheres adultas, entretanto deve-se ter cuidado para evitar um excesso diagnóstico, visto que o hiperandrogenismo e a anovulação ocorrem naturalmente no processo fisiológico da puberdade.⁽⁸⁾ As manifestações clínicas de hiperandrogenismo, como acne e hirsutismo, são frequentemente observadas em adolescentes saudáveis, e a irregularidade menstrual é comum nos dois primeiros anos após a menarca, pela imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.⁽¹³⁾ Além disso, 26% das adolescentes saudáveis apresentam à ultrassonografia a imagem de ovários policísticos, o que, no adulto, é utilizado como critério diagnóstico.⁽⁸⁾

Uma vez que todos os sinais/sintomas que mimetizam a SOP são frequentes na transição da idade pediátrica para a vida adulta (oligomenorreia/anovulação, sinais clínicos de hiperandrogenismo, como acne e hirsutismo, e ainda ovários com aparência policística na ecografia), o diagnóstico da SOP torna-se muito mais difícil em adolescentes que em adultos. É defendido por alguns especialistas que o diagnóstico da SOP na adolescência deve ser protelado durante os primeiros dois anos após a primeira menstruação, enquanto outros aconselham a adiar o diagnóstico até aos 18 anos de idade.⁽¹⁴⁾ Também, a sobrevalorização dos sintomas clínicos conduz a diagnósticos errados, que, por sua vez, validam abordagens terapêuticas desnecessárias e a imposição de um rótulo patológico em adolescentes saudáveis, com todas as implicações psicossociais.⁽¹⁵⁾

Em 2006, autores sugeriram que, para diagnosticar a SOP nas adolescentes, deveriam estar presentes quatro destes critérios: anovulação crônica, que persiste por mais de dois após a menarca; sinais clínicos de hiperandrogenismo – acne persistente e hirsutismo intenso; hiperandrogenemia (testosterona > 50 ng/dL) com

aumento da LH/FSH > 2; resistência insulínica/hiperandrogenismo – *acantose nigricans*; obesidade abdominal ou intolerância à glicose; ovários policísticos pelo ultrassom – volume aumentado, microcistos periféricos e aumento do estroma.⁽¹⁶⁾

Em 2012, o consenso publicado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)/*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) concluiu que os critérios usados para o diagnóstico de SOP na adolescência diferiam dos usados para mulheres na menacme, isto é, para diagnosticar a SOP na adolescência, deveriam estar presentes os três critérios de Rotterdam (alteração menstrual, hiperandrogenismo e ovário policístico ao ultrassom). O diagnóstico da SOP na adolescência passou a apresentar critérios mais restritos, nos quais a irregularidade menstrual, caracterizada pela oligomenorreia e/ou amenorreia, deve estar presente, no mínimo, por dois anos após a menarca, o diagnóstico de ovários policísticos pela ultrassonografia deve incluir o volume ovariano (maior ou igual a 10 cm³) e a hiperandrogenemia, além do hiperandrogenismo clínico, deve ser bem documentada.⁽¹⁷⁾

Em 2016, a *Endocrine Society* definiu que o diagnóstico fosse retrospectivo (mais de dois anos após a menarca) e que as adolescentes deveriam ter anovulação crônica e hiperandrogenismo persistentes.⁽¹⁸⁾

Atualmente foi publicada uma recomendação que exclui o ultrassom para o diagnóstico de SOP na adolescência; dessa forma, o diagnóstico seria baseado na presença da anovulação persistente após os dois anos da menarca e na presença de hiperandrogenismo clínico (acne e hirsutismo moderado para severo) ou laboratorial (níveis de testosterona elevados). Assim, o ultrassom pélvico não deve ser utilizado no diagnóstico de SOP nos primeiros oito anos após a menarca.^(3,19) Discute-se também o uso de biomarcadores para o diagnóstico da SOP, como o hormônio antimulleriano (HAM), a razão entre a testosterona e a di-hidrotestosterona, e o uso de proteômica como o sCD40L e HSP90B1, mas isso ainda não é validado.⁽²⁰⁾ Um recente estudo recomenda que o HAM e a vitamina D sejam usados como marcadores para SOP na adolescência, mas eles ainda não são utilizados.^(3,21)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As adolescentes com SOP podem apresentar irregularidade menstrual, acne persistente, hirsutismo, obesidade, *acantose nigricans*, alopecia, seborreia e/ou hiperidrose.⁽¹⁵⁾

A irregularidade menstrual pode ser caracterizada por amenorreia primária, amenorreia secundária ou irregularidade menstrual. A amenorreia primária é definida como ausência de menstruação após os 15 anos de idade ou após três anos do aparecimento da telarca. A amenorreia secundária é definida como ciclos maiores que 90 dias após um ano da menarca. A irregularidade menstrual é definida como ciclos menores que 21 dias ou maiores que 45 dias entre o primeiro e o terceiro ano após a menarca e ciclos menores que 21 dias ou maiores que 35 dias ou menos de oito ciclos por ano após o terceiro ano após a menarca. A irregularidade menstrual no primeiro ano após a menarca é considerada normal; 75% das adolescentes referem ciclos menstruais com intervalo entre 21 e 45 dias nesse período.^(3,19,22)

O hiperandrogenismo pode ser clínico ou laboratorial. O hiperandrogenismo clínico é representado por acne, hirsutismo e alopecia. Durante a adolescência, o hirsutismo é considerado o melhor marcador clínico de hiperandrogenismo, uma vez que a acne é uma manifestação típica e transitória dessa faixa etária e a alopecia é muito incomum na população pediátrica. Assim, o hiperandrogenismo da SOP na adolescência é representado pela presença de acne e hirsutismo severos. O escore modificado de Ferriman-Gallwey é padronizado para mulheres adultas caucasianas, podendo ter sua acurácia diminuída quando aplicado a adolescentes. Considera-se hirsutismo quando o escore é maior que 4-6, dependendo da etnia. Já o hiperandrogenismo laboratorial pode ser calculado pelos níveis de testosterona livre, índice androgênico ou testosterona biodisponível. A maioria dos estudos é realizado com mulheres adultas, havendo apenas um com adolescentes. Recomenda-se utilizar ensaios de alta qualidade com a espectrometria de massa para dosagem da testosterona e que a dosagem seja evitada caso a menina esteja usando contracepção hormonal (realizar a dosagem após três meses da suspensão do contraceptivo).^(3,19)

É fundamental avaliar a saúde emocional dessas adolescentes, visto que a ansiedade e a depressão são sintomas frequentemente encontrados em adolescentes, especialmente naquelas que apresentam diagnóstico de SOP.^(3,23)

A expressão clínica da SOP é influenciada pelo peso. A obesidade exacerba a incidência, prevalência e gravidade da SOP, enquanto a perda de peso demonstrou melhorar os recursos reprodutivos, metabólicos e psicológicos na SOP. A prevalência de obesidade em adolescentes com SOP é estimada entre 40 e 70%. Adolescentes com sobrepeso e obesas têm 2,9 e 6,7 a 14,6 vezes mais chances de ter SOP do que adolescentes com peso saudável.^(24,25)

Em relação à síndrome metabólica (SM), uma revisão sistemática concluiu que adolescentes com SOP têm risco aumentado em três vezes de apresentarem SM, devido ao hiperandrogenismo, à resistência à insulina e à obesidade. A prevalência de SM em adolescentes com SOP é de aproximadamente 15%.^(26,27) Em adolescentes com mais de 16 anos, a SM se caracteriza pela presença de três dos cinco critérios a seguir: obesidade central, isto é, circunferência da cintura superior a 88 cm; hipertensão arterial, isto é, pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 85 mmHg; glicemia maior que 110 mg/dL ou diagnóstico de diabetes; triglicerídeo maior que 150 mg/dL; HDL-colesterol menor que 50 mg/dL. Em adolescentes menores de 16 anos, a SM se caracteriza por: presença de circunferência da cintura superior ao percentil 90; pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 85 mmHg; glicemia maior que 100 mg/dL; triglicerídeo maior que 150 mg/dL; HDL-colesterol menor que 40 mg/dL.^(27,28)

A SOP pode ser um sinal de inflamação sistêmica, uma vez que concentrações aumentadas de IL-6 e concentrações reduzidas de adiponectina foram encontradas em adolescentes magras com hiperandrogenismo em comparação com adolescentes sem hiperandrogenismo. Baixas concentrações de adiponectina foram correlacionadas com resistência à insulina e adiposidade visceral. Com relação à dislipidemia, concentrações aumentadas de triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram relatadas em adolescentes com SOP e excesso de andrógenos. Outra complicação da SOP na adolescência que deve ser levada em consideração é seu efeito na qualidade de vida (QV). De fato, uma meta-análise mostrou que a qualidade de vida, principalmente referente a um perfil psicológico, é prejudicada em adolescentes com SOP, com a obesidade mediando fortemente esse efeito.⁽²⁹⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de SOP é de exclusão. Nos casos de amenorreia, deve-se descartar gestação. Além disso, as causas de hiperandrogenismo na adolescência podem ser classificadas em cinco categorias, segundo sua frequência. A primeira causa é o hiperandrogenismo ovariano ou SOP (80%) e a segunda, o hirsutismo idiopático (15%); neste caso os níveis plasmáticos de androgênios são normais e os ciclos menstruais são regulares, e os possíveis mecanismos de ação envolvidos são o aumento na atividade da enzima 5- α -redutase na pele ou as alterações nos receptores de androgênios. A terceira causa são as formas tardias da hiperplasia adrenal congênita (1% a 5%)

e, finalmente, os tumores produtores de androgênios. A síndrome de Cushing, a hiperprolactinemia e o hipotireoidismo são causas excepcionais de hiperandrogenismo. Dessa forma, recomendam-se dosagens de testosterona total ou livre, 17- hidroxiprogesterona, sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), prolactina e hormônio estimulante da tireoide (TSH) para o diagnóstico diferencial de SOP.⁽²⁶⁾

TRATAMENTO

O tratamento para adolescentes com SOP visa combater as manifestações hiperandrogênicas e prevenir ou tratar as repercussões metabólicas. Assim, ele deve ser iniciado e fundamentado em mudanças no estilo de vida, além de contar com tratamento farmacológico, entre este os contraceptivos orais combinados e a metformina.^(22,30)

Entre as mudanças no estilo de vida, devem-se considerar alterações dietéticas, diminuição do sedentarismo, com prática de atividade física, mudanças comportamentais e suporte familiar. Estudos mostram que uma perda de peso na ordem dos 5% a 10% traz não só benefícios em nível endócrino, com diminuição dos níveis de testosterona, aumento da concentração de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e normalização dos períodos menstruais, mas também metabólico, com diminuição da resistência periférica à insulina e da dislipidemia, e psicossocial, tendo efeito visível na qualidade de vida.⁽³¹⁾

Medidas dietéticas simples, tais como a proibição dos refrigerantes e dos lanchinhos, e plano alimentar que envolva a família, a escola e os amigos podem conduzir, de forma bem-sucedida, a uma redução de peso em adolescentes obesas ou com excesso de peso. Em geral, quando se apela para a questão estética (hirsutismo, *acantose nigricans* ou acne) como incentivo para a perda ponderal, o efeito pode ser atingido mais rapidamente do que quando se utiliza como fundamento o risco cardiovascular, que é totalmente negligenciado e não valorizado entre as adolescentes.⁽³²⁾ Também é recomendada atividade física intensa tipo aeróbica três vezes por semana, com duração de 30 A 45 minutos por dia.⁽¹⁹⁾

Os contraceptivos orais combinados são considerados a primeira linha para o tratamento das manifestações androgênicas e para o controle do ciclo menstrual. Os estrogênios atuam no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, inibindo a secreção de LH, o que leva à diminuição da produção de androgênios pelo ovário e ao aumento da síntese hepática de SHBG, que, por sua vez, diminui o índice de testosterona livre. O componente progestagênio inibe a proliferação endometrial, prevenindo a hiperplasia

endometrial. Várias combinações e dosagens estão disponíveis, devendo-se optar por aquelas que ofereçam menos efeitos secundários. Recomenda-se que se usem doses mais baixas de estrogênio ou estrogênio natural para diminuir o risco tromboembólico e de alterações nos parâmetros metabólicos.^(30,33) Os progestagênios isolados podem ser usados caso haja contra-indicação ao uso do estrogênio. O uso desses medicamentos apenas regulariza o ciclo menstrual e não causa melhora do hiperandrogenismo.

A metformina é outro fármaco estudado para uso em SOP. Essa substância pode diminuir a gliconeogênese hepática, aumentar a sensibilidade periférica à insulina e, assim, melhorar os parâmetros metabólicos associados à SOP: níveis de androgênios, insulina e lipídeos e padrão menstrual, favorecendo até a ovulação. Os efeitos colaterais são gastrointestinais e dose-dependentes.⁽³⁰⁾

O seu efeito em adolescentes não está amplamente estudado e a sua utilização nesse grupo etário ainda é discutida. Estudos mostram que a metformina tem efeito benéfico em adolescentes com SOP e sobrepeso ou obesidade. Uma meta-análise mostrou que a metformina diminui o índice de massa corporal (IMC) e torna os ciclos menstruais regulares.⁽³⁴⁾ Atualmente, recomenda-se o uso de metformina isolada ou associada ao anticoncepcional oral combinado em adolescentes com IMC maior ou igual a 25 kg/m², após mudança no estilo de vida.⁽¹⁹⁾

Os antiandrogênios são fármacos que também podem ser utilizadas para o tratamento das manifestações androgênicas; entre eles, estão a flutamina, a finasterida e a espironolactona, sendo esta última a mais utilizada, embora haja poucos estudos com adolescentes. Essas medicações têm sua eficácia aumentada quando associadas aos contraceptivos orais combinados ou à metformina, e nas adolescentes sexualmente ativas devem ser prescritas obrigatoriamente com um método contraceptivo seguro, pelo risco de teratogenicidade para o feto.⁽³⁰⁾ Elas são recomendadas após seis meses de uso do contraceptivo hormonal combinado isolado ou associado a medidas estéticas.⁽³⁾ Além disso, podem-se recomendar medidas cosméticas para tratamento da acne e do hirsutismo.^(20,35) Dentre os tratamentos cosméticos o clareamento e a depilação são os mais utilizados para o tratamento do hirsutismo sendo que os melhores resultados são com a depilação a laser.⁽³⁶⁾

CONCLUSÕES

- A síndrome dos ovários policísticos é uma condição endócrina muito comum cujo diagnóstico na adolescência é baseado na presença da anovulação per-

sistente após os dois anos da menarca e na presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial sendo que não há recomendação de utilizar o ultrassom como ferramenta diagnóstica.

- As manifestações clínicas nas adolescentes podem ser irregularidade menstrual, acne persistente, hirsutismo, obesidade, *acantose nigricans*, alopecia, seborreia e/ou hiperidrose
- O tratamento deve ser iniciado e fundamentado em mudanças no estilo de vida, além de contar com tratamento farmacológico, entre estes os contraceptivos orais combinados e a metformina.

REFERÊNCIAS

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55.
2. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2013;100(2):470-7.
3. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72.
4. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3(8):1545-73.
5. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2124-31.
6. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2153-8.
7. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Polycystic Ovary Syndrome: Ontogeny in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2021;50(1):25-42.

- 8.** Nicolaidis NC, Matheou A, Vlachou F, Neocleous V, Skordis N. Polycystic ovarian syndrome in adolescents: from diagnostic criteria to therapeutic management. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020085.
- 9.** Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28(3):777-84.
- 10.** Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(12):828-37.
- 11.** Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78.
- 12.** Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1217-22.
- 13.** Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):248-55.
- 14.** Hardy TS, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2013;78(8):751-4.
- 15.** Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57(3):221-30.
- 16.** Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86(Suppl 1):S6.
- 17.** Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.e25.
- 18.** Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician.* 2016;94(2):106-13.
- 19.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.

- 20.** Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-95.
- 21.** Simpson S, Seifer DB, Shabanova V, Lynn AY, Howe C, Rowe E, et al. The association between anti-Müllerian hormone and vitamin 25(OH)D serum levels and polycystic ovarian syndrome in adolescent females. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):118.
- 22.** Fitzgerald S, DiVasta A, Gooding H. An update on PCOS in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):459-65.
- 23.** Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1075-91.
- 24.** Vatopoulou A, Tziomalos K. Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(2):207-11.
- 25.** Joham AE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Semin Reprod Med.* 2022;40(1-2):e1-e8.
- 26.** McCartney CR, Marshall JC. Clinical Practice. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
- 27.** Fazleen NE, Whittaker M, Mamun A. Risk of metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1083-90.
- 28.** Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(8):1036-47.
- 29.** Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, Goulis DG. Polycystic ovary syndrome in adolescents: pitfalls in diagnosis and management. *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):193-203.
- 30.** Dabadghao P. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101272.

- 31.** Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and behavioral management of polycystic ovary syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(8):836-48.
- 32.** Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(5-6):269-78.
- 33.** Al Khalifah RA, Florez ID, Zoratti MJ, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Efficacy of treatments for polycystic ovarian syndrome management in adolescents. *J Endocr Soc*. 2020;5(1):bvaa155.
- 34.** Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-74.
- 35.** Trent M, Gordon CM. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl 2):S210-8.
- 36.** DiVall S, Merjaneh L. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome: An Update. *Pediatr Ann*. 2019;48(8):e304-e310.

CAPÍTULO 3

REPERCUSSÕES METABÓLICAS: QUAIS, COMO E POR QUE INVESTIGAR?

José Maria Soares Júnior¹

Maria Cândida Pinheiro Baracat¹

Edmund Chada Baracat¹

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Soares Júnior JM, Baracat MC, Baracat EC. Repercussões metabólicas: quais, como e por que investigar? In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 3. p. 32-45. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO n° 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é frequentemente acompanhada de distúrbio metabólico, principalmente dos carboidratos e dos lipídeos, aumentando o risco de síndrome metabólica. Por essa razão, alguns investigadores ainda denominam a SOP de síndrome metabólica-reprodutiva. O objetivo deste capítulo é descrever as principais repercussões metabólicas, bem como como investigá-las e saber como suas consequências podem ser deletérias para a saúde da mulher. Esta é uma revisão narrativa, que mostra a implicação das disglucemias, das dislipidemias e da síndrome metabólica sobre o sistema reprodutor e o risco cardiovascular da mulher com SOP. Conclui-se que o manejo adequado dos distúrbios metabólicos na SOP é benéfico a curto e a longo prazo tanto para o sistema reprodutor quanto para o cardiovascular.

Descritores

Dislipidemias; Hiperinsulinemia; Intolerância à glicose; Diabetes melito tipo 2; Síndrome metabólica

INTRODUÇÃO

O distúrbio metabólico é frequentemente associado a síndrome dos ovários policísticos (SOP).⁽¹⁾ Salienta-se que há mais de 80 anos, os investigadores Stein e Leventhal descreveram as imagens morfológicas de policistose ovariana com hiperandrogenismo, anovulação crônica e obesidade.⁽²⁾ Esta última característica é relacionada com resistência insulínica (RI) e também com dislipidemia e síndrome metabólica.^(3,4) As recomendações baseadas em evidências chamam a atenção para o sobrepeso e a obesidade, que são fatores que necessitam de cuidados especiais e investigação mais frequente sobre a glicemia e os lipídeos.⁽⁵⁾

O conceito mais moderno da SOP se estende de uma afecção do sistema reprodutivo (por distúrbios menstruais e infertilidade) com repercussão estética (hiperandrogenismo, hirsutismo, acne e alopecia), para distúrbio metabólico com repercussão cardiovascular.⁽⁴⁾

DISTÚRBO METABÓLICO

Acredita-se que a gênese da SOP tenha participação genética e epigenética, do meio ambiente (poluentes e disruptores endócrinos) e do estilo de vida, piorando com o sedentarismo e a obesidade. Estes últimos também agem na fisiopatogenia da RI e da dislipidemia,^(5,6) que podem ter sua origem durante a gestação, quando o estresse oxidativo resultante de restrição de crescimento piora a captação de glicose pelos tecidos e reduz a secreção de insulina pelas células betapancreáticas.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Subsequentemente, os mecanismos adaptativos de sobrevivência metabólica fetal incrementam a produção de glicocorticoides, que podem também influenciar a produção e a ação da insulina no período neonatal, intensificando o distúrbio dos carboidratos (modificação epigenética). O sedentarismo e a dieta nutricional inadequada contribuem muito para o incremento do peso, bem como para a piora da hiperinsulinemia e seus impactos na vida adulta.^(4,11) Além disso, estudo recente mostrou que os recém-nascidos de mulheres com SOP apresentam dislipidemia, que está relacionada com o estado de hiperandrogenismo materno.⁽⁶⁾

A prevalência de RI em mulheres com SOP varia de 44% a 70%.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Esse fato pode estar relacionado com a heterogeneidade dos critérios diagnósticos para SOP empregados nesses estudos,⁽¹²⁾ com o histórico genético entre a população avaliada⁽⁵⁻⁸⁾ e com as diferenças em relação aos métodos e os critérios usados para definir a RI.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Portanto, a real prevalência desse distúrbio ainda é um desafio.

Há relação entre os níveis séricos de androgênios e a RI, ou seja, quanto maior a concentração androgênica na circulação, maior a possibilidade de a mulher com SOP desenvolver RI, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2.⁽⁵⁻¹⁶⁾

Em relação à etnia, há evidências sugerindo que a sensibilidade à insulina pode ser determinada também por fatores genéticos. Nesse sentido, Goodarzi et al.⁽¹⁷⁾ mostraram que mulheres hispano-americanas têm maior incidência de RI, quando comparadas a outros grupos étnicos. Outros mostram que afrodescendentes teriam maior frequência de distúrbios do metabolismo de carboidratos e obesidade.^(5,18)

A hiperinsulinemia está relacionada com a redução da síntese de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no fígado, bem como das proteínas carreadoras dos fatores de crescimento,⁽¹⁹⁾ que terão repercussões sobre o sistema reprodutor, como distúrbio no desenvolvimento do folículo ovariano, e sobre a síntese excessiva de androgênios nas células da teca interna. Além disso, o incremento expressivo da insulina contribuirá para a dislipidemia, bem como para o risco aumentado para síndrome metabólica.^(4,11,19)

DISLIPIDEMIA

A causa da dislipidemia na SOP é multifatorial, mas a RI e o excesso de androgênios têm grande influência no desenvolvimento do distúrbio no metabolismo lipídico, que pode ocorrer durante a gestação, pois recém-nascidos de mulheres com SOP têm perfil lipídico diferente, quando comparados aos de gestantes sem a síndrome. A obesidade, o sedentarismo e a dieta nutricional inadequada são outros fatores importantes nessa afecção.⁽¹²⁻¹⁹⁾

No adipócito, a RI causa aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado ela determina menor supressão na síntese de VLDL. O resultado desse processo é a liberação de um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicérides, que, por sua vez, geram uma cascata de eventos de troca que culminam com a redução nos níveis de HDL. Outras alterações, como a redução da ação da lipoproteína lipase e o aumento da ação da lipase hepática, são também necessárias para a completa expressão fenotípica da tríade lipídica, contribuindo para a transformação de LDL em partículas de menor diâmetro e maior densidade e, ainda, para a manutenção de um estado de lipemia pós-prandial, com a circulação de lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol.^(4,11-13,19)

Na SOP, há várias anormalidades lipídicas, e a mais frequente é a diminuição do HDL-colesterol e o incremento de triglicerídeos. Esse é um padrão lipídico bem conhecido e associado à RI. Mulheres obesas com SOP têm, portanto, perfil lipídico mais aterogênico e risco de disfunção endotelial.^(20,21) Em um estudo com 142 mulheres jovens com SOP e sobrepeso/obesidade, em que se compararam mulheres com ciclos regulares e sem hiperandrogenemia,⁽²²⁾ a incidência de dislipidemia no grupo de SOP foi o dobro. O índice de massa corporal (IMC) foi determinante na queda do nível sérico de HDL-colesterol e no incremento dos triglicerídeos na circulação sanguínea. O aumento do LDL-colesterol pode ser observado em mulheres com SOP.⁽²³⁾ Salienta-se ainda que a dislipidemia contribui para a síndrome metabólica, que é uma afecção mais grave e fator de risco importante para doença cardiovascular e aterosclerose.^(22,23) Em metanálise e revisão sistemática envolvendo trabalhos nacionais, o perfil lipídico das mulheres com SOP foi pior do que o das mulheres sem a síndrome com o mesmo IMC. A prevalência da dislipidemia foi semelhante em diferentes regiões do Brasil.⁽²⁴⁾

SÍNDROME METABÓLICA

O conceito de síndrome metabólica engloba um estado de anormalidades clínicas e laboratoriais associado ao risco maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Inclui obesidade abdominal (gordura visceral), alteração do metabolismo de carboidratos, dislipidemia, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão arterial sistêmica.^(4,11-16,24) Essa síndrome é frequentemente associada com SOP, por causa da obesidade abdominal e da RI.⁽²²⁻²⁵⁾ A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia muito, de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada,⁽²⁵⁻²⁷⁾ e piora com a obesidade.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ No Brasil, a prevalência de obesidade em mulheres com SOP varia de 31,6% a 56,6%, assemelhando-se à dos países escandinavos (35%-42%), aproximando-se à dos Estados Unidos da América (65%) e sendo superior à dos países mediterrâneos (8% e 31%).⁽²⁵⁾ A prevalência de síndrome metabólica brasileira é alta (24,6%-42,9%) e parece ser semelhante à encontrada nos Estados Unidos da América (34,6% - 43%) e muito maior do que a observada em países mediterrâneos (6,6%-10%).⁽²⁵⁾

DIAGNÓSTICO

RESISTÊNCIA INSULÍNICA, INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELITO TIPO 2

O estado glicêmico da mulher com SOP deve ser avaliado na primeira consulta e reavaliado após um a três anos, conforme o risco para desenvolver diabetes melito, segundo as recomendações das diretrizes internacionais de 2018 da SOP.⁽⁵⁾ Esse risco envolve antecedentes pessoais (baixo peso ou macrosomia ao nascimento) e familiares (parentes com diabetes melito), sobrepeso/obesidade, hipertrigliceridemia, RI e intolerância à glicose.⁽⁴⁻²⁸⁾ Salienta-se ainda que as mulheres afrodescendentes com SOP têm maior risco de desenvolver diabetes melito e síndrome metabólica.⁽⁵⁾ Evidencia-se que a SOP também é um fator de risco para desenvolver diabetes melito tipo 2, independentemente dos fatores de risco descritos anteriormente.⁽⁵⁾

Clinicamente, a acantose nigricante (AN) é caracterizada por hiperpigmentação (manchas escuras ou lesões de cor cinza e espessas com textura aveludada e, às vezes, verrugosa) e hiperqueratose (excesso de queratina) cutâneas devidas à ação da insulina diretamente sobre a pele.⁽²⁹⁾ Além da SOP, da síndrome metabólica e do diabetes melito, a AN pode também aparecer em outras doenças, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, acromegalia e síndrome de Cushing. As manchas características da AN podem aparecer nas seguintes estruturas: axilas, virilha, pescoço, cotovelos, joelhos, tornozelos, ancas (região lateral do corpo), palmas das mãos e solas dos pés.⁽³⁰⁾ Payne et al.⁽²⁹⁾ observaram que a textura posterolateral cervical com AN tem sensibilidade maior (96%) para RI, comparada a outras regiões do corpo. De forma geral, quando a AN está presente, sua correlação com RI é de 80% a 90%. Contudo, pode ser observada em menos de 20% das mulheres com SOP.⁽⁴⁻¹⁴⁾

O melhor exame laboratorial para o diagnóstico é o clamp euglicêmico, mas sua aplicação na prática clínica é muito difícil. Apesar disso, existem diferentes técnicas que tentam identificar a RI, incluindo: a) insulina de jejum; b) glicemia de jejum; c) relação entre glicemia e insulina (G/L) de jejum; d) índice HOMA, medida da insulina em mUI/L x glicemia em mmol/dL/22,5; e) teste QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), que consiste no resultado obtido com a seguinte fórmula matemática: $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$; f) teste de tolerância oral à glicose, que consiste na administração de 75 g de glicose e, a seguir, da determinação de glicemia e insulina nos tempos 0, 30 minutos, 1 e 2 horas; g) teste de tolerância à glicose simplificado (com 75 g de glicose), no qual se fazem as dosagens apenas nos tempos 0 e 2 horas); h) hemoglobina glicada.^(4,11,19)

Apesar disso, a identificação clínica de AN é o principal sinal que mostra a existência da RI^(22-26,29,30) e é denominada por alguns investigadores como substituto clínico da hiperinsulinemia em relação às dosagens bioquímicas.

Na prática clínica, há um consenso sobre a identificação da intolerância à glicose na curva de tolerância à glicose ou, simplesmente, na avaliação da glicemia de jejum (>100 mg/mL) ou da glicemia após duas horas da sobrecarga glicêmica com 75 g de glicose (>140 mg/mL)⁽³¹⁾. Em relação à hemoglobina glicada, considera-se alterada quando essa é superior a 5,7%.⁽⁵⁾

As recomendações das diretrizes internacionais orientam que o teste oral de tolerância à glicose, a glicemia plasmática de jejum ou a hemoglobina glicada deveriam ser feitos para avaliar o estado glicêmico da paciente com SOP. Além disso, os investigadores dessas recomendações indicam que as mulheres de alto risco para desenvolver diabetes melito deveriam ser submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (ou teste simplificado): a) IMC > 25 kg/m² (branca e afrodescendentes) ou > 23 kg/m² quando for asiática oriental; b) história de intolerância à glicose ou diagnóstico recente; c) diabetes gestacional; d) história familiar de diabetes melito tipo 2; e) hipertensão arterial sistêmica; f) risco dependente da etnia.⁽⁵⁾

O diagnóstico de diabetes melito deve ser considerado quando a glicemia de jejum for maior do que 126 mg/dL ou o teste de tolerância à glicose após duas horas da ingestão de 75 g de glicose for superior a 200 mg/dL.⁽³²⁾

DISLIPIDEMIAS

A dislipidemia pode ser identificada pela determinação sérica do colesterol total e suas frações, bem como dos triglicerídeos. São considerados valores alterados na última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017): colesterol total > 190 mg/dL; HDL-colesterol < 40 mg/dL; LDL-colesterol > 130 mg/dL; triglicérides > 150 mg/dL ou > 175 mg/dL, respectivamente, com ou sem jejum.⁽³³⁾ As recomendações sugerem a dosagem do perfil lipídico na primeira consulta, que deve ser repetida anualmente, conforme a dislipidemia e o risco de doença cardiovascular individual.⁽⁵⁾

SÍNDROME METABÓLICA

Para diagnóstico de síndrome metabólica, sugerem-se os critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III): a) aferição da cintura abdominal > 88 cm; b) HDL < 50 mg/dL; c) triglicerídeos > 150 mg/dL; d)

pressão arterial sistêmica > 135/85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos; e) glicose > 100 mg/dL. É preciso ter três dos cinco critérios.^(33,34) Os valores da circunferência abdominal para asiáticas orientais (nipônicas, chinesas e coreanas) são menores, ou seja, considera-se 80 cm como valor de corte.⁽⁵⁾ As mulheres com essa síndrome são de risco alto para doença hepática não alcoólica e cardiovascular. Portanto, avaliações das enzimas hepáticas e ultrassonografia de abdome superior, bem como avaliação cardiológica, são necessárias nas mulheres com síndrome metabólica.^(4,11,14)

As recomendações internacionais baseadas em evidência sugerem a aferição da pressão arterial sistêmica, e a antropometria deve ser feita na primeira consulta.⁽⁵⁾

CONDUTA NOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

O primeiro passo no tratamento da SOP é a mudança de estilo de vida, ou seja, diminuir o sedentarismo, aumentar a atividade física e adequar a dieta nutricional. A perda de peso é importante para a normalização dos distúrbios metabólicos.^(4,11,14,22-26)

A atividade física, com atividades anaeróbicas e aeróbicas, deve ser realizada, de preferência, diariamente ou pelo menos três vezes por semana. Em geral, recomenda-se pelo menos 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou de 75 minutos semanais de atividade física de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente de ambas, incluindo atividades de fortalecimento muscular em dois dias não consecutivos por semana. Atividade intensa ajuda na perda de peso.⁽⁵⁾

Em adolescentes, sugerem-se pelo menos 60 minutos de atividade física diária de intensidade moderada a vigorosa, incluindo aquelas que fortalecem o sistema osteomuscular, pelo menos três vezes por semana.⁽⁵⁾ Tempo sedentário, de tela ou sentado deve ser minimizado.

A atividade física inclui ainda caminhar ou andar de bicicleta e realizar atividades de lazer, trabalho ocupacional, tarefas domésticas, jogos, esportes ou exercícios planejados, no contexto das atividades diárias, familiares e comunitárias. Diariamente, 10.000 passos seriam o ideal. A estruturação das atividades recomendadas precisa considerar as rotinas das mulheres e familiares, bem como as preferências culturais.⁽⁵⁾

O automonitoramento da atividade física pode incluir dispositivos de rastreamento de condicionamento físico e tecnologias para contagem de passos e intensidade do exercício, e ser usado como um complemento para apoiar e promover estilos de vida ativos e minimizar comportamentos sedentários.⁽⁵⁾

Concomitantemente, há necessidade de acompanhamento por nutricionista para redução calórica e adequação da dieta para reduzir a ingestão de energia na dieta e induzir a perda de peso em mulheres com SOP e com sobrepeso e obesidade. Usualmente, os princípios gerais de alimentação saudável devem ser seguidos por todas as mulheres com SOP ao longo da vida. Para atingir a perda de peso em pessoas com excesso de peso, sugere-se uma queda do consumo calórico de energia de 30%, ou seja, de 500 a 750 kcal ao dia, desde que se considerem também as necessidades energéticas individuais, o peso corporal e a atividade física.⁽⁵⁾ Além disso, não há um tipo específico de dieta que seja melhor do que outro. Adaptar as mudanças dietéticas às preferências alimentares, permitindo uma abordagem flexível e individual para reduzir a ingestão de energia e evitando dietas excessivamente restritivas e nutricionalmente desequilibradas, de acordo com as recomendações da população em geral, é importante.⁽⁵⁾

Recomenda-se, ainda, acompanhamento psicológico de suporte para redução do estresse, bem como de ansiedade/depressão, nas mulheres com baixa estima e sem autocontrole, para auxiliar na mudança de estilo de vida e perda de peso.^(4,5,11,14,22-26) Em geral, a queda de 5% a 10% do peso corporal pode melhorar o padrão menstrual, reduzir a RI e atenuar os efeitos do hiperandrogenismo cutâneo, bem como melhorar o perfil lipídico.^(4,5,11-22)

Na disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Curi et al.⁽³⁵⁾ sugerem que atividade física moderada por 40 minutos por dia, repetida durante três vezes por semana, conjuntamente com dieta nutricional adequada, teria efeito semelhante ao do emprego da metformina, tanto clinicamente como nos parâmetros laboratoriais estudados. Além disso, essa conduta teria um benefício adicional: redução da circunferência abdominal, portanto, da gordura visceral, que está relacionada com RI e doença cardiovascular. Em curto prazo, esse efeito é mantido. Não sabemos o que pode ocorrer a longo prazo.

O tratamento medicamentoso é fundamental para corrigir as dislipidemias e a RI/intolerância à glicose. Contudo, alguns estudos recomendam cuidados especiais com o uso de estatinas nas dislipidemias, pois elas podem piorar a RI.⁽³⁶⁾ Além disso, em mulheres com obesidade mórbida que não tiveram boa resposta com a mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso, a cirurgia bariátrica parece uma opção.⁽³⁷⁾

RELEVÂNCIA DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA SOP

A melhora da RI e a redução do peso têm impacto positivo sobre a regulação do ciclo menstrual e da fertilidade, inclusive respondendo melhor ao emprego de fármacos, como letrozol, clomifeno, ou das gonadotrofinas.^(38,39) A redução da hiperinsulinemia pode auxiliar na elevação da SHBG e reduzir a hiperandrogenemia. Além disso, há consenso de que a identificação e o tratamento da RI e/ou intolerância à glicose seriam uma forma de prevenir o diabetes melito e diminuir o risco de doença cardiovascular.^(4,11,14)

Sabe-se ainda que a própria RI pode levar à disfunção endotelial e precede a instalação da intolerância à glicose, sendo, portanto, um fator de risco para doença cardíaca. Alguns parâmetros como história familiar de diabetes melito e doença cardiovascular, bem como aumento do peso, poderiam ser empregados como critérios sugestivos da presença de RI, assim como a presença de AN.^(4,11-22)

A disfunção endotelial relacionada com a RI aumenta o risco de hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, acidente vascular encefálico e tromboembolismo.⁽³⁸⁾ Estes estariam muito presentes em mulheres diabéticas, dislipidêmicas e/ou com síndrome metabólica. Portanto, o correto manejo dos distúrbios metabólicos na SOP é relevante tanto para o sistema reprodutor quanto para o cardiovascular.^(4,11,14) Além disso, as mulheres com esse perfil metabólico e SOP têm maior risco de complicações com a infecção da COVID-19.⁽⁴⁰⁾

CONCLUSÃO

- As principais repercussões metabólicas são relacionadas com o metabolismo de carboidratos e lipídeos, bem como com a síndrome metabólica.
- A investigação pode ser anual em mulheres com sobrepeso/obesidade e/ou risco individual para doença cardiovascular. Podem-se solicitar: glicemia de jejum, curva glicêmica com 75 g de glicose por duas horas e/ou hemoglobina glicada, bem como o perfil lipídico. Não se deve esquecer de avaliar a pressão arterial sistêmica e a antropometria.
- A identificação e a instituição do tratamento mais precoce dos distúrbios metabólicos podem diminuir os riscos de doença cardiovascular como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, bem como a progressão para diabetes melito tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-82.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181-91.
3. Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:178364.
4. Baracat EC, Soares-Junior JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):117-9.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-1618.
6. Sun M, Sun B, Qiao S, Feng X, Li Y, Zhang S, et al. Elevated maternal androgen is associated with dysfunctional placenta and lipid disorder in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1275-1285.e2.
7. Skov V, Glintborg D, Knudsen S, Jensen T, Kruse TA, Tan Q, et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2007;56(9):2349-55.
8. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96(2):801-10.
9. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(5):E1047-54.

- 10.** Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(2):E392-9.
- 11.** Baracat EC, Soares-Junior JM. Obesidade: um problema para o ginecologista? [editorial]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(2):viii.
- 12.** Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
- 13.** Vigil P, Contreras P, Alvarado JL, Godoy A, Salgado AM, Cortés ME. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2007;22(11):2974-80.
- 14.** de Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):203-7.
- 15.** Fulghesu AM, Angioni S, Portoghese E, Milano F, Batetta B, Paoletti AM, et al. Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(2):398-404.
- 16.** Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1398-406.
- 17.** Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005;84(3):766-9.
- 18.** Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):189.e1-8.

- 19.** Soares Júnior JM, Sá MF, Baracat EC. Resistência insulínica na síndrome dos ovários policísticos deve ser sempre tratada? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(2):47-9.
- 20.** Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(1):27-47.
- 21.** Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.e25.
- 22.** Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca ÂM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):814-9.
- 23.** Bilal M, Haseeb A, Rehman A. Relationship of Polycystic Ovarian Syndrome with Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):375-80.
- 24.** Spritzer PM, Ramos RB, Marchesan LB, de Oliveira M, Carmina E. Metabolic profile of women with PCOS in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):18.
- 25.** Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):586-92.
- 26.** Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929-35.
- 27.** Vrbíková J, Vondra K, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Srámková D, et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3328-32.
- 28.** Al-Mawali A, Al-Harrasi A, Jayapal SK, Morsi M, Pinto AD, Al-Shekaili W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in the Sultanate of Oman: STEPS survey 2017. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):42.

- 29.** Payne KS, Rader RK, Lastra G, Stoecker WV. Posterolateral neck texture (insulin neck): early sign of insulin resistance. *JAMA Dermatol.* 2013;149(7):875-7.
- 30.** Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;8:1-10.
- 31.** Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010;1(2):36-47.
- 32.** Andersen MS, Glibtorg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS. A role of OGTT? *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):D1-D14.
- 33.** Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):499.
- 34.** de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1198.
- 35.** Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM Jr, et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):182-5.
- 36.** Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):10.
- 37.** Christ JP, Falcone T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg.* 2018 Mar 2. doi: 10.1007/s11695-018-3155-6. [Epub ahead of print].
- 38.** Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):83-95.
- 39.** Shi L, Ye S, Gao M, Chen Y, Jin X, Zhang Z. Effect of different timing of letrozole initiation on pregnancy outcome in polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1059609.

40. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(5):637-645.

CAPÍTULO 4

QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES COM SOP

Maria Cândida Pinheiro Baracat¹

Gabriela Pravatta Rezende²

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Baracat MC, Rezende GP. Qualidade de vida e função sexual em mulheres com SOP. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 4, p. 46-64. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO n° 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) acomete até 10% das mulheres em idade reprodutiva e pode cursar com diversas repercussões negativas, incluindo piora da qualidade de vida e da função sexual. No que relaciona-se à qualidade de vida, os distúrbios menstruais, hiperandrogenismo, infertilidade e obesidade são os sintomas mais frequentemente relacionados à sua piora, havendo dados da literatura que confirmam menores escores nas escalas de avaliação de qualidade de vida em mulheres com essa sintomatologia. Além disso, há evidências revelando maior prevalência de transtornos alimentares, depressão e ansiedade nessa população, com prejuízos emocionais e sociais que não só pioram a qualidade de vida, como também aumentam a incidência de disfunções sexuais. Em relação à função sexual, mais de 30% das mulheres com SOP pode apresentar distúrbios relacionados à sexualidade, o que associa-se sobretudo à sua aparência física, com destaque para o fenótipo de obesidade e hirsutismo mais característico da síndrome. Evidências também comprovam menores escores em questionários e escalas visuais de avaliação da função sexual em mulheres com SOP, com dados sugerindo relação não só com o fenótipo, como também com as alterações hormonais da SOP. Sendo assim, o prejuízo da função sexual associa-se à piora da qualidade de vida, assim como as disfunções psicossociais associam-se à aumento da ocorrência de distúrbios relacionados à se-

xualidade. Os impactos metabólicos da SOP, infertilidade e repercussões negativas na qualidade de vida e função sexual reforçam a importância do acompanhamento multidisciplinar e especializado para essas mulheres, a fim de preservar o seu completo bem estar físico, social e emocional e promover saúde à essa população.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Qualidade de vida; Obesidade; Infertilidade; Hiperandrogenismo; Função sexual

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a desordem endócrina mais comum em mulheres durante o período reprodutivo, com uma prevalência estimada de 6-10% da população feminina nessa fase.⁽¹⁾ Representa a causa mais frequente de infertilidade anovulatória e disfunção menstrual, sendo responsável por 72% a 82% dos casos de hiperandrogenismo na população feminina.⁽¹⁻⁶⁾ Apesar de ainda existirem lacunas no conhecimento em relação à sua fisiopatologia e etiologia, sabe-se que a SOP tem impactos diversos na vida das mulheres acometidas, havendo associação com infertilidade, obesidade, hirsutismo, risco cardiovascular, hiperplasia endometrial e piora da qualidade de vida (QV) e da função sexual.^(2,3) Pode ser classificada em fenótipos de acordo com os sinais e sintomas apresentados, sendo o fenótipo A representado pelas mulheres que apresentam hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, disfunção ovulatória e ovários policísticos ao ultrassom, os fenótipos B por hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, o C por hiperandrogenismo e morfologia policística dos ovários e, finalmente, o fenótipo D inclui apenas a irregularidade menstrual e o aspecto ecográfico policístico dos ovários.⁽⁷⁾

Pela complexidade da fisiopatologia, das repercussões secundárias à SOP e diferentes fenótipos possíveis, apesar de QV e sexualidade estarem diretamente relacionadas, abordaremos cada impacto separadamente, explanando as evidências disponíveis.

SOP E QUALIDADE DE VIDA

A autoimagem é um fator importante na percepção da QV das mulheres. As pacientes com SOP apresentam menor autoestima e satisfação com a autoimagem

por causa dos sintomas clínicos decorrentes da afecção. Estudos sugerem haver também aumento de distúrbios psicológicos, como transtornos psiquiátricos ou preocupações psicossociais.⁽⁴⁻⁷⁾

As principais manifestações clínicas da SOP são hirsutismo, distúrbios menstruais, acne, alopecia, infertilidade, obesidade e acantose nigricans,⁽³⁾ com apresentações heterogêneas, variando entre as pacientes, e os principais sintomas relacionados a alterações na QV são os distúrbios menstruais, o hiperandrogenismo, a infertilidade e a obesidade.⁽⁸⁻¹¹⁾

Os distúrbios menstruais acometem de 60% a 85% das pacientes, e até 30% delas podem ser eumenorreicas. A sua manifestação é, em geral, precoce, logo após a menarca, e sua associação com as manifestações de hiperandrogenismo constitui um critério fundamental para o diagnóstico.^(7,8) O hiperandrogenismo, por sua vez, pode se manifestar em 80% a 85% das pacientes com SOP, contrastando com 5% a 10% da população feminina em idade reprodutiva. As manifestações clínicas mais frequentes do hiperandrogenismo são hirsutismo, obesidade, acne, seborreia, alopecia e virilização. As manifestações clínicas do hiperandrogenismo representam um agravo ao fenótipo da mulher, com reflexos psicológicos importantes que têm desdobramento sobre a sua autoestima e QV. No que se refere à infertilidade, a prevalência estimada é de 75% das mulheres portadoras de SOP, e estas carregam consigo o estigma internalizado pelo desejo insatisfeito de conceber um filho, o que pode causar vários desconfortos psicossociais e influenciar negativamente o bem-estar emocional e a QV.⁽⁹⁻¹²⁾

Outra importante condição clínica associada à SOP, que agrava as alterações metabólicas, é a obesidade. Cerca de 50% a 60% das mulheres com SOP apresentam sobrepeso ou obesidade. Acredita-se que a obesidade tem um papel crucial no desenvolvimento e/ou manutenção da SOP e exerce grande influência nas alterações clínicas e metabólicas associadas, uma vez que, reduzindo 5% a 10% do peso, as pacientes apresentam melhora no padrão menstrual e nos sintomas clínicos de hiperandrogenismo. A obesidade é uma das principais alterações relacionadas à diminuição da QV e alterações psicossociais.⁽⁹⁻¹²⁾

A QV é um dos desfechos mais relevantes na avaliação de pacientes com doenças crônicas.⁽¹³⁾ A QV é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “as percepções do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.⁽¹⁴⁾ Nesse contexto, pode-se considerar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) como “...repercussões que doenças e/ou seu tratamento podem provocar

no estilo de vida, equilíbrio psicológico e grau de bem-estar do paciente, tais como ele as perceba, julgue e valorize".⁽¹⁵⁾ Assim, as medidas de QV podem fornecer informações sobre o quanto as doenças crônicas interferem nos domínios social, emocional e físico do paciente, partindo da perspectiva do próprio sujeito. A avaliação da QVRS é realizada mediante a utilização de questionários, que podem ser genéricos ou específicos.

A fim de avaliar a QV das pacientes com SOP, as pesquisas têm utilizado o questionário de estado de saúde versão reduzida (Short Form Health Survey 36 – SF-36) e escala Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ), com bons resultados, no entanto, na prática clínica, ainda há limitações em identificar os sintomas associados e realizar o adequado tratamento.⁽⁴⁻⁶⁾ A escala PCOSQ, comumente utilizada para avaliar QV em mulheres com SOP, inclui 26 itens para avaliar emoções, pelos corporais, peso, dificuldade para engravidar, infertilidade e problemas menstruais. A versão modificada (MPCOSQ) inclui também alterações da acne.

Algumas metanálises mostraram que mulheres com SOP têm maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos ou depressão, comparadas com o grupo controle. Observaram-se, em uma metanálise de 10 estudos de oito países, escores de depressão aumentados em pacientes com SOP, em comparação ao grupo controle (odds ratio [OR]: 4,03, intervalo de confiança [IC] de 95%: 2,96-5,5; $p < 0,01$). Esse risco persistiu nos estudos pareados para índice de massa corporal (IMC), mostrando que a associação de SOP e obesidade sugere piora nos escores.⁽¹²⁾ Os sintomas de depressão mais comumente relatados foram fadiga diária, distúrbios do sono e diminuição do interesse. A prevalência geral de escores anormais de depressão foi de 36,6% (intervalo interquartil [IQR]: 22,3%, 50,0%) no grupo SOP e de 14,2% (IQR: 10,7%, 22,2%) no grupo controle. Além disso, as chances de sintomas depressivos moderados e graves em mulheres com SOP foram maiores em comparação com controles (OR: 4,18; IC de 95%: 2,68-6,52). Essa metanálise também confirmou que o risco aumentado de sintomas depressivos era independente da obesidade (OR: 3,25; IC de 95%: 1,73-6,09).⁽¹²⁾

Estudos demonstraram consistentemente escores reduzidos de QVRS em mulheres com SOP, em comparação com controles e dados populacionais normativos. Em mulheres com SOP, a QVRS ocorre no contexto de uma infinidade de características clínicas e é afetada por ansiedade, má imagem corporal e baixa autoestima, sintomas depressivos, diagnóstico tardio e educação inadequada e fornecimento de informações por profissionais de saúde.⁽¹¹⁾ Bazarganipour et al., em metanálise, mostrou que os domínios-chave com pontuações mais baixas foram hirsutismo e menstruação. Um desafio na interpretação dos dados é a diversidade das populações de origem estudadas.⁽¹²⁾

Outros trabalhos também mostraram que mulheres com excesso de peso e infertilidade apresentam comportamentos alimentares inadequados para atingir um peso corporal saudável e baixos escores de QVRS.^(13,) De acordo com Stapinska-Syniec et al., a depressão foi observada em mais da metade das mulheres com SOP (52%), com manifestações leves em 14%, formas médio-graves em 25%, grave em 11% das entrevistadas e extremamente severa em 3%. Nesse estudo, as pacientes com SOP e transtornos do humor apresentaram IMC significativamente maior.⁽¹⁷⁾

Numerosos estudos clínicos confirmam o papel do hiperandrogenismo clínico e a consequente exclusão social em vários distúrbios da esfera psicoemocional. Manifestações externas de excesso de androgênios (seborreia, hirsutismo, alopecia androgênio-dependente e acne) tornam-se um defeito cosmético significativo e podem influenciar a identidade feminina, refletindo no estado neuropsicológico da mulher, levando a irritabilidade e estados depressivos, reduzindo a QV e causando problemas sociais.^(15,16) A maioria dos estudos de coorte mostrou que a ansiedade e a depressão podem ser maiores do que o esperado. Ao mesmo tempo, as mulheres com SOP apresentam maior frequência de episódios depressivos, fobia social, transtornos alimentares e tentativas de suicídio, em comparação com controles.^(11,17,18)

Em uma revisão sistemática recente, foi sugerido que mulheres com SOP tinham chances aumentadas de quaisquer sintomas depressivos (OR: 3,78; IC de 95%: 3,03-4,72; 18 estudos) e de sintomas depressivos moderados/graves (OR: 4,18; IC de 95%: 2,68-6,52; 11 estudos). Os autores concluíram que as pacientes com SOP e depressão apresentaram valores médios mais elevados de idade, IMC, hirsutismo e resistência à insulina. Alguns artigos mostram uma correlação entre escores de depressão e resistência à insulina, parâmetros lipídicos e gravidade da síndrome metabólica.⁽¹⁸⁾

Tabassum et al. em estudo caso controle, demonstrou que fatores como avançar da idade e IMC nas pacientes com SOP, apresentaram pontuações mais baixas no SF-36. No entanto, a presença de infertilidade surge como o principal preditor que afeta a QVRS geral nos casos de SOP.⁽¹⁹⁾

Tan et al. avaliaram a saúde mental de 120 mulheres com SOP e 100 saudáveis. A prevalência de ansiedade e depressão (13,3% versus 2,0% e 27,5% versus 3,0%, respectivamente) foi maior nas pacientes com SOP, em comparação com controles ($p < 0,05$). Obesidade, resistência à insulina e androgênios elevados podem ter contribuído parcialmente para essa associação.⁽¹⁸⁾

Pacientes com SOP apresentam maior risco de transtornos alimentares, como anorexia nervosa, bulimia e transtorno da compulsão alimentar periódica. Alguns autores sugeriram que os transtornos alimentares são observados em 21% das mulheres com SOP. De acordo com Cooney et al. as pacientes com SOP e sintomas de depressão e ansiedade têm maior risco de apresentar transtornos alimentares em comparação com SOP, mas sem ansiedade ou sintomas depressivos.⁽²⁰⁾ A relação entre aumento do IMC e escores de depressão em mulheres com SOP é confirmada por vários estudos. Dokras et al. observaram prevalência significativamente maior de sintomas depressivos moderados e graves nas mulheres com SOP em comparação com os controles.⁽¹⁸⁻²¹⁾

Já está bem estabelecido que o tratamento inicial para SOP deve ser a mudança do estilo de vida, com dieta adequada e exercício físico. Os estudos demonstram que uma redução em 5 a 10% no peso corporal, resultam em melhora do padrão menstrual, melhora do hirsutismo e níveis androgênicos e da qualidade de vida.⁽²¹⁻²³⁾

SOP E FUNÇÃO SEXUAL

A prevalência estimada de distúrbios relacionados à sexualidade durante o menarca é de 21% a 28%, e em mulheres com SOP essa prevalência pode ultrapassar 30%, o que parece estar relacionado à aparência física, sobretudo no que se refere à obesidade e ao hirsutismo, e às consequências emocionais, como ansiedade, depressão e baixa autoestima, decorrentes da síndrome.⁽²⁴⁾ Dados da literatura demonstram que, entre as portadoras de SOP que apresentam queixas sexuais, cerca de 90% são obesas.⁽²⁵⁾ Também já foi demonstrado que quanto mais intensos são os sinais de hiperandrogenismo, piores são os escores de avaliação da função sexual e que a preocupação que as mulheres com SOP carregam com complicações a longo prazo, como síndrome metabólica e infertilidade, também influencia na função sexual e no bem estar psicossocial.^(26,27) Entre as que possuem relacionamentos estáveis, a maioria refere pior satisfação com sua vida sexual e tem uma avaliação negativa sobre si mesmas, considerando-se “parcerias sexuais ruins”.⁽²⁸⁾ Além disso, há evidências demonstrando que portadoras de SOP têm probabilidade 2,8 vezes menor de ter intercurso sexual, quando comparadas a mulheres sem a síndrome.⁽²⁹⁾

Considerando a alta prevalência da SOP e o fato de acometer mulheres em idade reprodutiva, período da vida que está relacionado com maior atividade sexual e desejo gestacional, é fundamental que a função sexual seja abordada e que medidas para a promoção da saúde sejam realizadas nessa população.

SEXUALIDADE EM MULHERES COM SOP

O conceito de saúde sexual, segundo a OMS, é definido como a “integração dos aspectos somático, emocional, intelectual e social do ser sexual”,⁽³⁰⁾ e as disfunções sexuais, por sua vez, referem-se a alterações frequentes e persistentes na resposta sexual, envolvendo dificuldades em experimentar atividades sexuais pessoalmente satisfatórias e não coercitivas, causando sofrimento emocional.⁽³¹⁾ A prevalência estimada de disfunções sexuais em mulheres brasileiras é de cerca de 34% no que se refere à falta de desejo sexual e 30% no que diz respeito à incapacidade de atingir orgasmo, sendo que essas taxas aumentam com o avançar da idade, chegando a acometer mais de 7 mulheres em cada 10 após os 61 anos de idade.⁽³²⁾ O Conselho de Saúde da Função Sexual da Fundação Americana para Doenças Urológicas classificou as disfunções sexuais em cinco categorias principais: desejo sexual hipotivo, aversão sexual, transtorno de excitação sexual, desordens orgásticas e distúrbios de dor sexual.⁽³³⁾ O CID-10 e o DSM-V, por sua vez, classificam as disfunções sexuais de maneira mais ampla, conforme os quadros 1 e 2.

Quadro 1. Definições de disfunções sexuais conforme CID-10

| CÓDIGO CID-10 | DEFINIÇÃO |
|---------------|--|
| F52.0 | Ausência ou perda do desejo sexual |
| F52.1 | Aversão sexual e ausência de prazer sexual |
| F52.2 | Fracasso da resposta genital |
| F52.3 | Disfunção orgásmica |
| F52.5 | Vaginismo não orgânico |
| F52.6 | Dispareunia não orgânica |
| F52.7 | Impulso sexual excessivo |
| F52.8 | Outras disfunções sexuais de origem não orgânica |
| F52.9 | Disfunção sexual não especificada de origem não orgânica |

Quadro 2. Definições de disfunções sexuais conforme o DSM-V

| CÓDIGO | DEFINIÇÃO |
|--------|--|
| N 01 | Transtorno do orgasmo feminino |
| N 04 | Transtorno do interesse/excitação sexual feminino |
| N 06 | Transtorno da dor genitopélvica de penetração |
| N 07 | Disfunção sexual induzida por substância/medicação |
| N 08 | Disfunção sexual sem outra especificação |

A função sexual feminina é associada a diversos fatores, tais como desconforto emocional, aspectos socioculturais, repressão sexual, desconhecimento da anatomia genital e da resposta sexual, além de uso de medicações e condições médicas, com destaque para diabetes, hipertensão arterial, tireoideopatias e distúrbios endocrinológicos, o que faz com que a abordagem das disfunções relacionadas à

sexualidade seja complexa e abrangente, de modo a verificar todos os fatores possivelmente envolvidos.⁽³⁴⁾

A SOP engloba fatores biológicos, psicológicos e sociais que aumentam a prevalência de disfunções sexuais,⁽¹⁾ uma vez que a SOP não só é a endocrinopatia mais frequente entre as mulheres em idade reprodutiva, como também está associada a outros fatores que cursam com piora da função sexual, com maior prevalência de síndrome metabólica, uso de medicações e exposição a condições psicossociais que podem cursar com repressão sexual e depreciação da autoimagem. Uma revisão sistemática e metanálise recente sobre função sexual em mulheres com SOP, incluindo 18 estudos, realizados com questionários e escalas visuais validadas para avaliar a função sexual, evidenciou uma piora estatisticamente significativa de excitação, lubrificação, satisfação e orgasmo, além do relato de menos pensamentos relacionados a sexo e fantasias sexuais entre as mulheres com SOP, quando comparadas a controles, dado que confirma a importância das disfunções sexuais nessa população.⁽³⁵⁾

A obesidade e o hirsutismo são fatores frequentemente associados em casos de SOP que têm impactos conhecidos na sexualidade. A presença de hirsutismo pode prejudicar a aparência social, função e atratividade sexual, com dados demonstrando correlação positiva entre quantidade de pelos corporais e insegurança sexual nas mulheres com SOP.^(20,35) Dados da literatura demonstram, inclusive, piores escores nos questionários de avaliação da função sexual nos fenótipos da SOP que incluem sinais de hiperandrogenismo, com destaque para os fenótipos A e B. A presença do hiperandrogenismo está relacionada a um maior risco de disfunções metabólicas, depressão e ansiedade, o que também pode estar relacionada a maior prevalência de disfunções sexuais e pior qualidade de vida.^(36,37) Particularmente no que se refere à obesidade, a literatura demonstra que excesso de peso corporal é um fator de risco para disfunções sexuais, inclusive com dados demonstrando melhora dos parâmetros após cirurgia bariátrica.^(38,39) Entretanto, há evidências de que, mesmo com o IMC normal, mulheres com SOP podem apresentar piora da função sexual, considerando-se, portanto, que a SOP pode ser um fator relacionado aos distúrbios sexuais de maneira independente, mas que essas disfunções podem agravar-se quando associadas a outros fatores de risco.

Além da obesidade e do hirsutismo, a infertilidade e as irregularidades menstruais associadas à SOP podem cursar com piora dos sintomas psicológicos, como depressão e ansiedade, o que também impacta a vida sexual e os relacionamentos interpessoais.^(28,40) Casais inférteis apresentam maior risco de desenvolver disfunções

sexuais, sobretudo no que se refere a lubrificação, orgasmo, desejo e satisfação sexual, e mulheres com SOP associada à infertilidade também podem apresentar distúrbios relacionados, principalmente, ao orgasmo.⁽⁴¹⁾ A irregularidade menstrual, por sua vez, pode causar sangramentos inesperados, além de maior risco de hiperplasia e câncer de endométrio, que também atrapalham a vida sexual.⁽⁹⁾ Estudos demonstram, inclusive, que o status de anovulação está intimamente relacionado ao comprometimento da função sexual.⁽⁴²⁾

As alterações hormonais que ocorrem na SOP também parecem ter impacto na função sexual das mulheres acometidas, uma vez que os hormônios sexuais, com destaque para os androgênios e estrogênios, desempenham importantes funções na sexualidade. Os esteroides masculinos (androgênios) são responsáveis por sensibilizar os genitais e o sistema nervoso central ao estímulo sexual.^(43,44) Sendo assim, níveis reduzidos desses hormônios podem estar relacionados a alterações não só no trato genital, havendo menor expressão de receptores aos esteroides sexuais e atenuação do fluxo sanguíneo e da lubrificação vaginal, como também na resposta central ao estímulo sexual, com impactos na modulação de neurotransmissores.⁽⁴⁴⁾ Entretanto, o quadro de excesso de androgênios da SOP também se associa à expressão de genes responsáveis por processos hormonais de reprodução celular que estão relacionados a um risco aumentado de disfunções sexuais.⁽⁴⁵⁾ A fisiopatologia da SOP demonstra um círculo vicioso relacionado ao excesso de androgênios, em que há aumento da secreção androgênica pelas células da teca ovariana e pelas glândulas adrenais, associada à insensibilidade ao hormônio liberador de gonadotrofinas hipotalâmico (GnRH), havendo síntese preferencial do hormônio luteinizante (LH) sobre o hormônio folículo-estimulante (FSH).⁽⁴⁶⁾ O nível relativamente baixo do FSH impede o crescimento folicular ovariano, havendo anovulação crônica e deficiência de estrogênio, o que pode cursar com atrofia vulvovaginal e dispareunia, condições diretamente relacionadas à disfunção sexual.⁽²⁹⁾ Além disso, dados da literatura demonstram correlação negativa entre valores de testosterona total, sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) e LH e função sexual, e associação entre maiores níveis de testosterona e escores elevados em questionários de angústia, somatização e transtorno obsessivo-compulsivo, o que também pode associar-se às disfunções sexuais.^(47,48) Observa-se, então, que a literatura a respeito do impacto do desequilíbrio hormonal de mulheres com SOP na sexualidade ainda é conflitante, havendo correlações positivas e negativas entre níveis séricos de testosterona acima da média e função sexual,^(28,48,49) o que demonstra que há possível influência hormonal na ocorrência de disfunções sexuais nessa população, associada a outros fatores importantes para seu desenvolvimento, sendo necessários mais estudos para esclarecimentos definitivos.

TRATAMENTOS DAS DISFUNÇÕES SEXUAIS NA SOP

O tratamento da SOP deve visar ao controle da anovulação e das comorbidades associadas, além de incremento na QV e função sexual, por meio da atuação nos diversos fatores que interferem nesses aspectos. Para mulheres obesas, sabe-se que a perda de peso resulta em melhora significativa da função física e social, recomendando-se perda moderada (5%-10% do peso inicial) por meio de mudança de estilo de vida, com alimentação adequada e atividade física regular. Esse emagrecimento cursa com melhora do perfil lipídico e do risco cardiovascular, além de atuar no hirsutismo, anovulação e resistência insulínica,⁽⁴⁸⁾ fatores que impactam a função sexual. Para mulheres que não apresentarem mudança na composição corporal com essas medidas, pode ser indicada terapia farmacológica para obesidade, principalmente para as que apresentam resistência insulínica e antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2. Atualmente, a medicação mais utilizada, por sua segurança e mínimos efeitos colaterais, é a liraglutida (0,6 a 3 mg ao dia, subcutâneo). Se houver falha do tratamento clínico, a cirurgia bariátrica também pode ser uma opção. Dados da literatura demonstram retorno dos ciclos ovulatórios e queda dos níveis de androgênios de maneira significativa já nos primeiros 6 meses após o procedimento cirúrgico, com melhora do hirsutismo e também controle de comorbidades como diabetes e dislipidemia, o que corrobora para a melhora da função sexual.^(50,51) No que se refere às atividades físicas, recomenda-se a prática regular de exercícios, de três a cinco vezes na semana, por 50 a 60 minutos no mínimo, com evidências de que treinamentos aeróbicos contínuos ou intermitentes, além de atuarem na perda de peso e na redução do risco cardiovascular, cursam com melhora na função sexual, com aumento de excitação, lubrificação, orgasmo e satisfação, além de redução de ansiedade e depressão, fatores relacionados à piora das disfunções sexuais.⁽⁵¹⁾

No que se refere ao hiperandrogenismo, fator que também está envolvido nas disfunções sexuais da SOP, o tratamento tem como objetivo reduzir a produção de androgênios e sua ação na unidade pilosebácea. A escolha da terapia deve levar em consideração a idade da mulher, a fase da vida reprodutiva, o peso e a associação com dismetabolismo glicêmico e lipídico.⁽⁵²⁾ O uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados (ACHOs) é um dos tratamentos mais utilizados para as mulheres que não desejam gestar, desde que respeitadas as contraindicações. Atuam bloqueando o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, reduzindo as gonadotrofinas, especialmente o LH, o que reduz o estímulo ovariano e a produção androgênica. Além disso, seu uso cursa com aumento da concentração da globulina ligadora de

hormônios sexuais (SHBG), com redução da fração livre de androgênios, bloqueio dos receptores androgênicos e/ou inibição da 5- α -redutase, realizada pelos progestágenos dos ACHOs, com destaque para acetato de ciproterona, drospirenona, dienogeste, clormadinona, desogestrel, gestodeno e norgestimato.⁽⁵²⁾ Atualmente, por causa dos efeitos colaterais relacionados ao uso de compostos contendo 35 mcg de etinilestradiol associado a ciproterona, os anticoncepcionais combinados de primeira escolha são os formulados com 20 a 30 mcg de etinilestradiol associado a progestagênio de acordo com a sua ação antiandrogênica. Há dados demonstrando que ACHOs com etinilestradiol e clormadinona têm efeitos positivos na sexualidade, com aumento do número de intercursos sexuais e orgasmos,⁽⁵³⁾ entretanto também há evidências demonstrando que compostos com drospirenona apresentam melhora mais importante do hirsutismo, comparativamente à clormadinona, o que pode impactar a função sexual devido à melhora da aparência social e da autoimagem, sendo necessários mais estudos para avaliar qual seria a melhor combinação de anticoncepcional oral para manejo do hiperandrogenismo e das disfunções sexuais presentes na SOP.⁽⁵⁴⁾ O uso de progestagênios isoladamente também pode ser considerado, sobretudo para mulheres com disfunção menstrual que não apresentam hiperandrogenismo cutâneo, sendo preferível utilizar substâncias com baixa ação androgênica ou com potencial antiandrogênico, como o desogestrel (75 mcg ao dia), com possível influência menos significativa no desejo sexual. O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel também pode ser uma opção para proteção endometrial, mas pode cursar com piora da acne e das manifestações androgênicas da SOP, com potenciais efeitos negativos nas funções sexuais dessas mulheres.⁽⁵⁵⁾

Em relação às medicações antiandrogênicas, prescritas em casos mais severos de hiperandrogenismo clínico ou resistentes ao tratamento hormonal, as mais utilizadas são o acetato de ciproterona (dose inicial recomendada de 50 mg ao dia, via oral [VO], do 5º ao 14º dia do ciclo), a espironolactona (100 a 200 mg ao dia) e a finasterida (dose de 2,5 a 5 mg ao dia, auxiliando também na alopecia androgenética). São utilizadas por pelo menos seis meses, sempre combinadas a algum método contraceptivo, tendo em vista os distúrbios de desenvolvimento sexual em gestações de fetos do sexo masculino.⁽⁵²⁾ Todas essas medicações têm como efeito colateral a diminuição do desejo sexual, sendo recomendado que, quando necessária sua utilização em casos de SOP que apresentem também disfunção sexual, opte-se pela menor dose e pelo menor tempo de uso possível.⁽⁵⁶⁾ As medidas cosméticas, com destaque para a depilação a laser, são indicadas, em geral, após três a quatro meses do início do tratamento sistêmico e costumam impactar positivamente a autoestima das mulheres com SOP e hiperandrogenismo importante.

Para mulheres com resistência insulínica, o uso de metformina (500 a 2.800 mg ao dia, VO), pioglitazona (15 a 45 mg ao dia, VO) e mio-inositol (4 a 8 g ao dia, VO) está indicado, com dados da literatura demonstrando efeitos positivos na menstruação, infertilidade e QV durante sua utilização.⁽⁴³⁾ Em relação à metformina, medicação mais comumente utilizada pelo baixo custo e fácil acesso, há evidência de melhora no bem-estar emocional e na sexualidade após seis meses de tratamento, bem como melhora da QV e das irregularidades menstruais e redução do peso corporal. Além disso, houve correlação positiva entre melhora do hiperandrogenismo e dos quadros de transtornos obsessivo-compulsivos nas mulheres que realizaram tratamento com essa medicação.⁽⁵⁷⁾ Em mulheres com SOP e desejo de gestação, o uso de letrozol é uma das possibilidades terapêuticas para induzir ovulação, e estudos de revisão têm verificado associações entre essa droga e terapias antiinflamatórias e antioxidantes, com dados demonstrando uma possível redução na relação LH/FSH, aumento das taxas de gestação, da função sexual e da satisfação com a imagem corporal, mas dados adicionais e robustos são necessários para que haja recomendação formal de prescrição dessa classe de medicações.⁽⁵⁸⁾

Em geral, no que se refere às disfunções sexuais femininas em mulheres com e sem SOP, as medidas terapêuticas baseiam-se primeiramente em abordagem multidisciplinar, incluindo acompanhamento psicológico e de terapeutas sexuais, a fim de aumentar o autoconhecimento e a orientação sobre a resposta sexual.⁽³⁴⁾ Em relação a tratamentos medicamentosos específicos para o manejo de disfunções sexuais, a flibanserina, fármaco que atua por meio do aumento da liberação de noradrenalina e da dopamina e da diminuição da serotonina no córtex cerebral, está aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e é recomendada para tratamento de distúrbio de desejo sexual hipoativo em mulheres na pré-menopausa, no entanto não há estudos que comprovem os benefícios na população de mulheres com SOP. A bupropiona, por sua vez, inibe a recaptção de dopamina e norepinefrina e pode ter efeito pró-sexual leve a moderado, podendo ser indicada em mulheres com desejo sexual hipoativo secundário a estados depressivos. Entretanto, também não há dados disponíveis fortes o suficiente para indicar seu uso rotineiro em mulheres com SOP e disfunções sexuais, assim como acontece no caso da trazodona, antidepressivo pertencente à classe dos antagonistas dos receptores da serotonina tipo 2 (5-HT₂) e dos receptores alfa-1-receptores adrenérgicos e como inibidor da recaptção, utilizado de forma off-label para o tratamento das disfunções sexuais, e da bupiriona, um medicamento ansiolítico agonista dos receptores 5-H_{1A}, que também tem mostrado efeitos pró-sexuais.⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ Por fim, não há evidências que sus-

tentem o uso de testosterona para tratamento de disfunções de desejo sexual em mulheres com SOP, ainda mais considerando-se o hiperandrogenismo decorrente da síndrome.

CONCLUSÃO

A SOP é a endocrinopatia mais comum na idade reprodutiva da mulher. Apresenta grande complexidade no diagnóstico e tratamento, e heterogeneidade nos sintomas e manifestações clínicas que impactam negativamente a QV das pacientes acometidas, com maiores índices de depressão, ansiedade, depreciação da autoimagem e disfunções sexuais.

É preciso estabelecer um tratamento precoce e multiprofissional da área da saúde, com psicólogo, nutricionista, educador físico, entre outros, para prevenir complicações metabólicas a longo prazo.

O tratamento da SOP com anticoncepcionais orais combinados, antian-drogênicos e sensibilizadores à insulina deve levar em consideração os impactos na QV e as disfunções sexuais dessas mulheres, individualizando caso a caso. O acompanhamento multidisciplinar é fundamental para o sucesso terapêutico, de modo que as portadoras de SOP tenham sua saúde física, social, emocional e sexual preservadas.

REFERÊNCIAS

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
2. Lopes IM, Baracat MC, Simões MJ, Simões RS, Baracat EC, Junior JM. Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Assoc Méd Bras*. 2011;57(6):702-9.
3. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Galina C, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1510-1520.e2

4. Castelo-Branco C, Naumova I. Quality of life and sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(2):96-103.
5. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):1976-87.
6. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9):89.
7. Yarjanli M, Jahanian Sadatmahalleh S, Mirzaei N, Azarbajani K. Female sexual function in different phenotypes of polycystic ovarian syndrome: a comparative cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022;12(1):19317.
8. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. *Int J Womens Health.* 2018;10:397-408.
9. Soares Júnior JM. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO – Ginecologia, nº 39/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).
10. Qiao J, Wang L, Li R, Zhang X. Microarray evaluation of endometrial receptivity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(3):425-35.
11. Naumova I, Castelo-Branco C, Kasterina I, Casals G. Quality of Life in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Comparative Study. *Reprod Sci.* 2021;28(7):1901-9.
12. Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A, Foroozanfard F, Kazemnejad A, Faghihzadeh S. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:141.
13. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, Depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(3):239-46.

14. Saxena S, Orley J; WHOQOL Group. Quality of life assessment: the world health organization perspective. *Eur Psychiatry*. 1997;12:263s-6s.
15. Schipper H, Clinch JJ, Olweny CL. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p. 11-23.
16. de Lima Nunes R, Dos Santos IK, Cobucci RN, Pichini GS, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, et al. Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e1832.
17. Stapinska-Syniec A, Grabowska K, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B. Depression, sexual satisfaction, and other psychological issues in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):597-600.
18. Tan J, Wang QY, Feng GM, Li XY, Huang W. Increased Risk of Psychiatric Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Southwest China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(3):262-6.
19. Tabassum F, Jyoti C, Sinha HH, Dhar K, Akhtar MS. Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in correlation to age, basal metabolic index, education and marriage. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247486.
20. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-91.
21. Fliegner M, Richter-Appelt H, Krupp K, Brunner F. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(5):498-509.
22. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;109(5):888-99.
23. Wang Z, Groen H, Cantineau AE, van Elten TM, Karsten MD, van Oers AM, et al. Dietary intake, eating behavior, physical activity, and quality of life in infertile women with PCOS and obesity compared with non-PCOS obese controls. *Nutrients*. 2021;13(10):3526.

- 24.** Geiss IM, Umek WH, Dungal A, Sam C, Riss P, Hanzal E. Prevalence of female sexual dysfunction in gynecologic and urogynecologic patients according to the international consensus classification. *Urology*. 2003;62(3):514-8.
- 25.** De Frène V, Verhofstadt L, Loyes T, Stuyver I, Buysse A, De Sutter P. Sexual and relational satisfaction in couples where the woman has polycystic ovary syndrome: a dyadic analysis. *Hum Reprod*. 2015;30(3):625-31.
- 26.** Farkas J, Rigó A, Demetrovics Z. Psychological aspects of the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(2):95-9.
- 27.** Tian X, Ruan X, Du J, Wang J, Yin D, Cheng J, et al. Sexual function in chinese women with polycystic ovary syndrome and correlation with clinical and biochemical characteristics. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3181-92.
- 28.** Månsson M, Norström K, Holte J, Landim-Wilhelmsen K, Dahlgren E, Landén M. Sexuality and psychological well-being in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(2):161-5.
- 29.** Loh HH, Yee A, Loh HS, Kanagasundram S, Francis B, Lim LL. Sexual dysfunction in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):413-23.
- 30.** World Health Organization (WHO). Education and treatment in human sexuality: the training of health professionals. Geneva: WHO; 1975.
- 31.** Khoury B, Kogan C, Daouk S. International Classification of Diseases 11th Edition (ICD-11). In: Zeigler-Hill V, Shackelford TK, eds. *Encyclopedia of personality and individual differences*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-6.
- 32.** Abdo CH, Oliveira WM Jr, Moreira ED Jr, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women—results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res*. 2004;16(2):160–6.
- 33.** Aslan E, Fynes M. Female sexual dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(2):293-305.
- 34.** Lara A, Lopes GP, Scalco SC, Rufino AC, Troncon JK, Serapião JJ, et al. Anamnese em sexologia e os critérios diagnósticos das disfunções sexuais. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO);

2018. (Protocolos FEBRASGO – Ginecologia, nº 10/Comissão Nacional Especializada em Sexologia).

35. Pastoor H, Timman R, de Klerk C, M Bramer W, Laan ET, Laven JS. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(6):750-60.

36. Yarjanli M, Jahanian Sadatmahalleh S, Mirzaei N, Azarbajani K. Female sexual function in different phenotypes of polycystic ovarian syndrome: a comparative cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022;12(1):19317.

37. Bahadori F, Jahanian Sadatmahalleh S, Montazeri A, Nasiri M. Sexuality and psychological well-being in different polycystic ovary syndrome phenotypes compared with healthy controls: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):390.

38. Pace G, Silvestri V, Gualá L, Vicentini C. Body mass index, urinary incontinence, and female sexual dysfunction: how they affect female postmenopausal health. *Menopause*. 2009;16(6):1188-92.

39. Goitein D, Zendel A, Segev L, Feigin A, Zippel D. Bariatric surgery improves sexual function in obese patients. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(10):616-9.

40. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS consensus workshop group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25.

41. Sene AA, Tahmasbi B, Keypour F, Zamanian H, Golbabaei F, Amini-Tehrani M. Differences in and Correlates of Sexual Function in Infertile Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(1):65-72.

42. Mantzou D, Stamou MI, Armeni AK, Roupas ND, Assimakopoulos K, Adonakis G, Georgopoulos NA, Markantes GK. Impaired Sexual Function in Young Women With PCOS: The Detrimental Effect of Anovulation. *J Sex Med*. 2021 Nov;18(11):1872-9.

43. van Lunsen RH, Laan E. Genital vascular responsiveness and sexual feelings in midlife women: psychophysiological, brain, and genital imaging studies. *Menopause*. 2004;11(6 Pt 2):741-8.

- 44.** Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. *J Sex Med.* 2010;7(9):2925-46.
- 45.** Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1835-44.
- 46.** Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2248-56.
- 47.** Ercan C, Coksuer H, Aydogan U, Alanbay I, Keskin U, Karasahin KE, et al. Sexual dysfunction assessment and hormonal correlations in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Impot Res.* 2013;25:127-32.
- 48.** Veras AB, Bruno RV, de Avila MA, Nardi AE. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome: clinical and hormonal correlations. *Compr Psychiatry.* 2011;52(5):486-9.
- 49.** Stovall DW, Scriver JL, Calyton AH, Williams CD, Pastore LM. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. *J Sex Med.* 2012;9(1):224-30.
- 50.** Bhandari M, Kosta S, Bhandari M, Reddy M, Mathur W, Gupta M. Effects of Bariatric Surgery on People with Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: a Large Single Center Study from India. *Obes Surg.* 2022;32(10):3305-12.
- 51.** Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, Vrtacnik Bokal E, Janez A. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. *J Ovarian Res.* 2015;8:32.
- 52.** Benetti-Pinto CL. Tratamento das manifestações hiperandrogênicas. In: Síndrome dos Ovários Policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 5, p. 56-57. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO nº 4, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).
- 53.** Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med.* 2009;6(12):3376-84.

- 54.** Menshawy A, Ismail A, Abdel-Maboud M, Alaa El-din A, Elgebaly A, Gadelkarim M, et al. Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(9):763-70.
- 55.** Sorpreso IC, Soares Júnior JM, Baracat EC. Sexually vulnerable women: could reversible long-lasting contraception be the solution? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(9):395-6.
- 56.** Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1153-60.
- 57.** Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, Pleger K, Tan S, Mann K, et al. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1925-34.
- 58.** Azizi-Kutenaee M, Heidari S, Taghavi SA, Bazarganipour F. Probiotic effects on sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a double blinded randomized controlled trial. *BMC Womens Health.* 2022 Sep 12;22(1):373.
- 59.** Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, Bradford A, Bitzer J, Carvalho J, et al. Female sexual dysfunction-medical and psychological treatments, Committee 14. *J Sex Med.* 2017;14(12):1463-91.4.
- 60.** Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M Jr, et al.; BEGONIA trial investigators. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013;10(7):1807-15.
- 61.** Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):339-42.
- 62.** Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(12):1707-17.

CAPÍTULO 5

TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ANDROGÊNICAS

Cristina Laguna Benetti-Pinto¹

¹Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Benetti-Pinto CL. Tratamento das manifestações androgênicas. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 5, p. 65-77. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO n° 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

As manifestações androgênicas da síndrome dos ovários policísticos (SOP) estão representadas clinicamente, sobretudo, por hirsutismo, acne, pele oleosa e alopecia. O hirsutismo é a queixa mais frequente, presente em 70% a 80% das mulheres com SOP. Manifestações com sinais de virilização, como clitoromegalia e engrossamento da voz, não são típicas na SOP. Na presença de tais manifestações androgênicas, nem sempre se observa hiperandrogenemia, isto é, elevação de androgênios circulantes. O tratamento geralmente é prolongado e baseia-se principalmente no uso de contraceptivos combinados associados ou não a drogas antiandrogênicas. Medidas estéticas podem auxiliar no tratamento do hirsutismo (remoção ou clareamento dos pelos) e medidas específicas devem ser associadas na presença de acne. Mudança de estilo de vida com o intuito de perda de peso e uso de drogas sensibilizadoras da insulina são imprescindíveis e seguem as indicações da síndrome como um todo.

Descritores

Hirsutismo; Hiperandrogenismo; Síndrome dos ovários policísticos; Antiandrogênios

INTRODUÇÃO

O hiperandrogenismo, um dos critérios para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (SOP), é considerado, por alguns autores, como a maior anormalidade da síndrome, sendo fortemente associado a disfunção ovulatória e a maior dificul-

dade do tratamento nas mulheres desejosas de engravidar.⁽¹⁾ A caracterização do hiperandrogenismo pode ser laboratorial, em que há níveis séricos de androgênios acima do estabelecido como normal, ou clínica.

As manifestações clínicas podem estar presentes na forma de aumento de pelos ou hirsutismo, acne, seborreia e perda de cabelo (alopecia).

O hirsutismo é definido como o excesso de pelo terminal, isto é, pelos grossos e escuros, em locais associados com distribuição masculina. Deve ser distinguido de hipertricose, em que pode haver aumento de pelos finos e macios, sem essa associação a áreas sexuais. Entre as mulheres hirsutas, a SOP é diagnosticada em 80% dos casos, e entre as mulheres com SOP, 70% a 80% apresentam hirsutismo.⁽²⁻⁴⁾ Pode ainda associar-se a manifestações emocionais negativas e a depressão.

A acne é uma manifestação geralmente associada ao hirsutismo. Como manifestação isolada de hiperandrogenismo, é menos frequente. Por ser uma manifestação frequente da adolescência, a valorização como manifestação da SOP é principalmente para a acne persistente ou de início tardio. Em mulheres com acne persistente isolada, isto é, como único sinal hiperandrogênico, a SOP será diagnosticada em 20% a 40%, já nas com acne moderada a grave, a síndrome estará presente em até 80% delas.

A alopecia, caracterizada pela perda capilar, é menos frequente, com prevalência não bem estabelecida. Nem sempre se correlaciona a aumento de androgênios circulantes. Assim, pode ser devida a aumento dos androgênios circulantes ou a maior sensibilidade dos folículos pilosos aos androgênios. Geralmente há um afinamento difuso do cabelo. Em mulheres com alopecia isolada, apenas 10% terão SOP, enquanto que, entre as com SOP, a alteração capilar é encontrada em 20 a 30%.^(2,5)

Ainda que a maioria dos consensus de SOP utilize o termo alopecia, mais recentemente o termo “padrão feminino de perda capilar” (em inglês FPHL - female pattern hair loss) tem sido preferido em substituição aos termos alopecia ou alopecia androgenética.⁽⁵⁾ Este termo serve para designar a perda capilar de diferentes causas, incluindo a SOP.

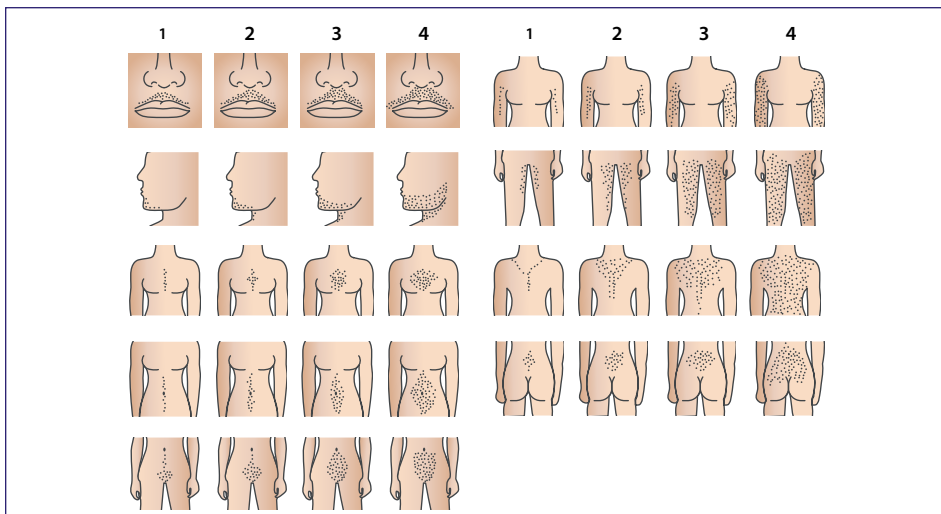
Mesmo representando uma manifestação menos frequente que o hirsutismo, seu impacto psicológico deve ser valorizado, causando depressão e até redução de qualidade de vida.

Sinais de virilização, como hipertrofia de clitóris, padrão masculino e hipertrofiado de musculatura e engrossamento de voz, são raros na SOP, exigindo investigação imediata podendo associar-se a tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou suprarrenal ou, ainda, ao uso de androgênios exógenos.⁽²⁾

A hiperandrogenemia se caracteriza pela presença de níveis supranormais de androgênios circulantes. A testosterona circula no plasma ligada a proteínas ou como testosterona livre. É o principal androgênio ativo circulante, avaliado por meio da dosagem de testosterona total. Embora a elevação dos níveis séricos de testosterona livre seja a melhor forma de estabelecer a presença de hiperandrogenemia, sua dosagem tem limitações técnicas, sendo geralmente calculada por meio do nível de testosterona total e de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).^(6,7) Embora a androstenediona, a deidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) também possam ser medidos, são menos frequentemente alterados, razão pela qual alguns autores não recomendam rotineiramente sua dosagem. A hiperandrogenemia está presente na maioria dos casos de hirsutismo moderado a severo, porém somente em metade dos casos de hirsutismo leve.⁽⁶⁾

COMO AVALIAR O HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

Grande parte das mulheres com SOP busca atendimento por causa do hirsutismo. A utilização de escala de medida do grau de hirsutismo é estimulada como forma objetiva de comparação durante o seguimento e o tratamento. A escala mais utilizada é apresentada na figura 1. São avaliados nove locais do corpo, sendo atribuídas notas de 0 a 4 (a ausência de hirsutismo nesse local representa avaliação 0). A soma de todos os escores resultará em um escore final, ou índice de Ferriman-Gallwey.^(8,9) A queixa clínica da mulher deve ser sempre valorizada, porém alguns autores consideram a presença de hirsutismo quando o escore total estiver acima de 4 a 6.



Fonte: Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21(11):1440-7.⁽⁹⁾

Figura 1. Índice de Ferriman-Gallwey Modificado

O exame do couro cabeludo mostra se há redução de folículo piloso ou afinamento do pelo. Alguns autores ainda recomendam o uso da escala de Ludwig para avaliar a alopecia, porém recentemente a Sociedade de Excesso androgênico sugeriu mudança de terminologia e avaliação, como incluído na figura 1. Para acne, não há uma escala universalmente aceita, sendo geralmente classificada como leve, moderada e grave.

FISIOPATOLOGIA DAS MANIFESTAÇÕES HIPERANDROGÊNICAS

O ciclo de funcionamento do folículo piloso se dá em três fases: anágena, em que há rápido crescimento dos pelos; telógena, fase de relativa quiescência; e catágena, fase de regressão. Os androgênios aumentam o tamanho dos folículos pilosos, o diâmetro da fibra e a proporção de tempo na fase anágena. O excesso de androgênios em mulheres leva a aumento de pelos em áreas androgênio-sensíveis (tais como lábio superior, região esternal, abdome e raiz da coxa (Figura 1), mas causa perda de pelos em região capilar.

Essas alterações estão associadas basicamente à testosterona, à diidrotestosterona (DHT) e, em menor grau, a produtos da conversão dos demais androgênios. Na SOP, a testosterona é proveniente principalmente de síntese pelos ová-

rios. Dentro de um folículo piloso, a testosterona é convertida em DHT pela enzima 5- α -redutase. Além dos androgênios circulantes, a quantidade de DHT, de folículos pilosos e de receptores androgênicos no folículo determina a resposta clínica visualizada.

Esses mecanismos locais explicam por que a severidade das manifestações clínicas nem sempre estão relacionadas aos níveis circulantes de androgênios. Não há indicação de dosagem de DHT sérica.⁽¹⁰⁾

Na acne, há bloqueio da abertura folicular por hiperqueratose, produção excessiva de sebo, dilatação dos folículos, proliferação de *Propionibacterium acnes* e inflamação. Todo esse processo é estimulado pelos androgênios (Figura 2).

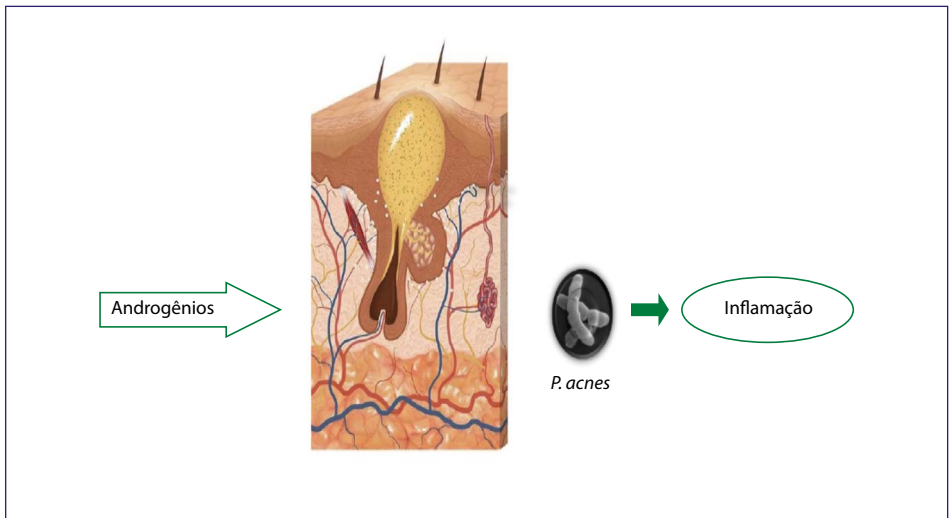


Figura 2. Androgênios e acne

Mulheres com SOP frequentemente apresentam sobrepeso ou obesidade. Mulheres com SOP obesas têm testosterona livre em maior concentração que as com SOP não obesas. O aumento da gordura, em especial da gordura visceral, associa-se a aumento nos níveis séricos de androgênios. Por outro lado, androgênios parecem induzir acúmulo de gordura abdominal e piora da resistência insulínica. Essas associações perpetuam as manifestações da síndrome, indicando que, também no que se refere ao tratamento das manifestações androgênicas, orientações para perda de peso e estilo de vida saudável são importantes.⁽¹¹⁾

COMO TRATAR?

As opções medicamentosas do tratamento das manifestações hiperandrogênicas baseiam-se em reduzir a produção de androgênios e/ou em reduzir sua ação na unidade pilosebácea. As alternativas medicamentosas estão em dois principais grupos: contraceptivos hormonais e medicações antiandrogênicas.

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Os contraceptivos hormonais orais combinados representam uma escolha geralmente bem aceita, vista como a principal opção medicamentosa, além de ter bom custo-efetividade no tratamento das manifestações androgênicas. O mecanismo de ação desses medicamentos se dá por:^(6,12-14)

- Bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, com redução das gonadotrofinas, em especial com redução do hormônio luteinizante (LH) e, portanto, do estímulo dos ovários, resultando em menor produção de androgênios;
- Aumento de SHBG em decorrência da ação do estrogênio oral sobre o fígado, resultando em redução da fração livre da testosterona. Considerando esse mecanismo, contraceptivos com etinilestradiol (EE) acarretam maior elevação da SHBG do que contraceptivos contendo 17-betaestradiol (E2), ação dose-dependente;
- Progestagênios com propriedades antiandrogênicas, por bloqueio do receptor androgênico (acetato de ciproterona, drospironona, dienogeste) ou inibição da enzima 5- α -redutase (acetato de ciproterona, drospironona, dienogeste, clormadinona e progestagênios de terceira geração, como desogestrel, gestodeno e norgestimato);
- Provável interação dos contraceptivos orais combinados (COCs) na síntese adrenal, reduzindo a produção de androgênios dessa fonte.

Escolha do contraceptivo oral: faltam estudos comparando as diferentes formulações e doses dos contraceptivos, com escassez de evidências que poderiam nortear escolhas. Considerando reduzir o risco de tromboembolismo venoso associado ao componente estrogênico dos contraceptivos combinados, publicações recentes, incluindo um consenso de várias sociedades mundiais, sugerem o uso de COCs contendo 20 a 30 mcg de EE ou equivalente. Dessa forma, a associação de acetato de ciproterona com 35 mcg de EE não é mais considerada a primeira linha de tratamento das manifestações androgênicas da SOP.⁽¹⁵⁾

O direcionamento da escolha do progestagênio é sugerida pela sua ação antiandrogênica, embora faltem evidências comparando sua eficácia clínica. Considerando os principais progestagênios com ação antiandrogênica, estudos mostram eficácia similar na redução do hirsutismo na comparação de drospirenona/EE com acetato de ciproterona/EE, porém a associação drospirenona/EE foi mais eficiente quando comparada à formulação contendo acetato de clormadinona/EE.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

MEDICAÇÕES ANTIANDROGÊNICAS

As medicações antiandrogênicas evitam que a testosterona e outros androgênios expressem sua atividade na unidade pilosebácea. Os principais antiandrogênios disponíveis de forma isolada são acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e flutamida.⁽²⁰⁻²⁴⁾ Tem ação teratogênica, necessitando de associação à contracepção segura.

Acetato de ciproterona: é um derivado da 17-hidroxiprogesterona, ou seja, um antiandrogênico esteroide, que age bloqueando a secreção de gonadotrofinas (com redução do LH e da produção androgênica) e ocupando e bloqueando o receptor androgênico, além de inibir enzimas envolvidas na síntese do androgênio. Dose recomendada para tratamento do hirsutismo: 50 a 100 mg por dia por 10 dias do ciclo, sendo geralmente utilizado em associação a um COC e administrado concomitantemente aos 10 primeiros comprimidos do COC. Efeitos colaterais: cefaleia, ganho de peso, mastalgia, redução da libido, edema e distúrbio de humor, em especial depressão, e toxicidade hepática. Efeito teratogênico: feminização de fetos masculinos.⁽²¹⁾

Espironolactona: tem estrutura semelhante à dos progestagênios, atua como um inibidor competitivo do receptor androgênico, ligando-se a esse receptor, além de inibir a enzima 5- α -redutase, envolvida na biossíntese androgênica. Dose recomendada: 50 a 200 mg ao dia, sendo geralmente utilizada na dose de 100 mg por dia. Efeitos colaterais: mastalgia, distúrbios menstruais (há estudos em ratos mostrando piora da anovulação e redução das taxas de concepção), cefaleia, poliúria e tontura, geralmente associados a doses altas. Efeito teratogênico: pode atravessar a barreira placentária. Não há estudos suficientes quanto ao seu uso na gravidez, assim, é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.⁽²¹⁾

Flutamida: é uma medicação antiandrogênica não esteroide que age por bloqueio do receptor androgênico. Por seu efeito hepatotóxico, em nosso país foi proibida para o tratamento do hirsutismo.⁽²²⁾ Dose: 250 a 500 mg ao dia.

Finasterida: age como um inibidor da enzima 5- α -redutase, importante na conversão da testosterona em DHT, com redução das concentrações séricas e teciduais desse hormônio. A finasterida não tem afinidade pelo receptor de androgênio e não possui efeitos diretos sobre a secreção dos esteroides sexuais. Há dados mais limitados de sua eficácia em mulheres hirsutas, sendo mais utilizado em mulheres quando há hirsutismo associado a perda capilar. No entanto, as evidências em mulheres jovens não são muitas. Dose recomendada: 5 mg ao dia. Efeitos colaterais: redução da libido. Efeito teratogênico: categoria de risco X, sendo contraindicada em mulheres grávidas ou que possam engravidar, podendo causar alterações na genitália externa de fetos do sexo masculino.⁽²³⁾

Dutasterida: é um inibidor da enzima 5- α -redutase, com estudo mostrando maior efetividade que a finasterida em perda capilar masculina. Em mulheres, as evidências ainda são escassas. Por ter meia vida muito mais longa que a finasterida, há preocupação com concepção. Desta forma, o uso da dutasterida tem sido evitado sem efetiva contracepção, recomendando-se que esta seja mantida por ao menos 6 meses após a descontinuação do tratamento com este antiandrogênico.

Alguns autores sugerem iniciar o tratamento com COC e reavaliar a melhora do hirsutismo após seis meses de uso. Quando o resultado não for satisfatório, este seria associado com antiandrogênio. Para outros autores, para melhor eficácia e em tempo menor, a prescrição concomitante de contraceptivos combinados com antiandrogênios poderia estar indicada em casos de hiperandrogenismo mais severo. Para a acne, medidas terapêuticas específicas estão frequentemente indicadas.⁽⁶⁾

Medidas cosméticas podem ser adicionadas ao tratamento, em especial para controle de hirsutismo localizado, mas também como terapêutica complementar ao tratamento medicamentoso em casos de hirsutismo moderado ou severo. Embora existam estudos com eletrólise, os métodos que utilizam *laser* são os que podem acrescentar resultados mais rápidos e mais duradouros. Outras medidas cosméticas imediatas também podem ser utilizadas, tais como depilação mecânica e descoloração. Para situações de hirsutismo localizado especialmente em face, a eflornitina tópica teria indicação, mas não está disponível em nosso país.⁽⁶⁾

Todos os tratamentos sistêmicos reduzem a fase anágena do folículo piloso, o que significa que todos os folículos terão que passar por essa fase para que os efeitos do tratamento possam começar a ser evidenciados. Na prática, isso significa que os tratamentos são prolongados e que as mulheres devem ser advertidas de que necessitam aderir ao tratamento por longos períodos. Outro ponto importante

é que os resultados são melhores e talvez perceptíveis em prazos menores quando se opta por tratamentos associados, isto é, combinação de diferentes fármacos e/ou tratamentos cosméticos. Nas mulheres obesas, a melhora do tratamento pode ser mais limitada.

Em estudo avaliando a melhora do índice de Ferriman-Gallwey para os diferentes tratamentos, bem como a relação entre a melhora do índice de Ferriman-Gallwey e o índice de massa corporal (IMC), verificou-se que a associação de tratamentos, isto é, contraceptivos combinados com uma medicação antiandrogênica, por exemplo, mostrou maior redução do hirsutismo do que a monoterapia. De importância é o fato de que a melhora das manifestações androgênicas obtida com os tratamentos também é maior quando o IMC é menor.⁽²⁵⁾

Como tratamentos específicos para a perda capilar podem ser citados o uso de minoxidil tópico, com recomendações da literatura para uso prolongado, por cerca de 12 meses para melhor resultado. Da mesma forma que para o hirsutismo, recomenda-se a associação com os medicamentos citados (contraceptivos e anti androgênicos).⁽⁵⁾ Outras opções terapêuticas podem ser utilizadas geralmente em tratamento combinado a medidas dermatológicas.

A obesidade está associada à redução dos níveis de SHBG, com consequente elevação da testosterona livre circulante. Esse estado de hiperandrogenismo relativo, associado a piora do estado de resistência insulínica, pode piorar as manifestações androgênicas. Assim, mudanças no estilo de vida, em especial com o objetivo de redução do peso, podem beneficiar o tratamento do hirsutismo.⁽²⁴⁾ As medicações sensibilizadoras da insulina, como metformina e tiazolidinedionas, reduzem os níveis de insulina e de androgênios, porém uma revisão sistemática não mostrou benefícios importantes no tratamento do hirsutismo. Para os inositóis, as evidências são mais recentes, havendo referência de que, prescritos devido às alterações metabólicas, possam ser mais eficazes que a metformina isolada nas manifestações hiperandrogênicas. Desta forma, diretrizes de importantes sociedades apresentam parecer contrário ao seu uso quando a única indicação for o tratamento das manifestações androgênicas. Portanto, devem ser prescritas seguindo as indicações da SOP como um todo.^(1,15,26,27)

Da mesma forma, outras medicações que tem potencial para melhorar complicações metabólicas da SOP e que são prescritas de acordo com a indicação metabólica, em estudos recentes tem mostrado alguma atividade na redução do hiperandrogenismo. Uma recente meta-análise mostrou que as estatinas prescritas devido

às alterações no metabolismo lipídico foram capazes de reduzir os níveis androgênicos, com alguma melhora das manifestações cutâneas do hiperandrogenismo. ⁽²⁸⁾

Duração da terapia: a reavaliação da terapia não deve ser feita antes de ao menos seis meses, em especial para a queixa de hirsutismo. Na SOP, o tratamento farmacológico geralmente deve ser mantido durante a vida reprodutiva, uma vez que poderá haver recorrência do crescimento dos pelos se o tratamento for descontinuado. Quando houver desejo de gravidez, o tratamento farmacológico deverá ser descontinuado.

CONCLUSÃO

- O tratamento das manifestações androgênicas na SOP é relativamente lento, em especial no que se refere ao hirsutismo. Sugere-se reavaliar o resultado do tratamento a cada seis meses.
- COCs constituem a primeira escolha de tratamento.
- Fármacos antiandrogênicos como espironolactona, ciproterona e finasterida podem ser utilizadas em associação aos COCs. Em casos leves sugere-se que sejam prescritas geralmente após seis meses de uso do COC com resposta insuficiente. Nas manifestações graves, essa conduta pode ser revista. Na presença de perda capilar, tratamento local pode ser associado
- A resposta ao tratamento costuma ser melhor nos casos de associação de medicamentos.
- Na presença de obesidade, a resposta ao tratamento pode ser pior. Deve-se incluir recomendações de melhora do estilo de vida e perda de peso.
- Medicamentos sensibilizados à insulina não são drogas antiandrogênicas, portanto têm sua indicação de acordo com a presença de resistência à insulina/intolerância à glicose e seguem orientações gerais da SOP.
- Métodos de remoção dos pelos podem auxiliar no tratamento, devendo ser usados associados ou isolados.
- Na acne, devem-se indicar/associar medidas específicas dermatológicas.

REFERÊNCIAS

1. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):321-36.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88.
3. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):2-6.
4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):453-62.
5. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W et al Female pattern Hair Loss and Androgen Excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7):2875-91.
6. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-57.
7. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, Dall'Alda M, Moretta R, Giagulli VA, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):610-8.
8. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146-70.
9. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(11):1440-7.
10. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are

expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):905-14.

11. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020; 502:214-21.

12. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):76-105.

13. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F. Comparing the effects of combined oral contraceptives containing progestins with low androgenic and antiandrogenic activities on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *JMIR Res Protoc.* 2018;7(4):e113.

14. Mimoto MS, Oyler JL, Davis AM. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women. *JAMA.* 2018;319(15):1613-4.

15. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.

16. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38.

17. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69(4 Suppl):2-15.

18. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(1):38-44.

19. Lello S, Primavera G, Colonna L, Vittori G, Guardianelli F, Sorge R, et al. Effects of two estroprogestins containing ethynilestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(12):718-23.

- 20.** Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-20.
- 21.** Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1153-60.
- 22.** Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(3):321-7.
- 23.** Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):89-94.
- 24.** Pasquali R, Gambineri A. Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(2):R75-90.
- 25.** Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):800-5.
- 26.** Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(5):e20154089.
- 27.** Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):30-8.
- 28.** Chen J, Huang C, Zhang T, Gong W, Deng X, Liu H, et al. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):189.

CAPÍTULO 6

ABORDAGEM DA DISLIPIDEMIA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa¹

Gustavo Mafaldo Soares²

¹Disciplina de Tocoginecologia, Departamento Materno Infantil, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Como citar:

Costa LO, Soares GM. Abordagem da dislipidemia na síndrome dos ovários policísticos. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 6, p. 78-88. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO no 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), além das repercussões na esfera reprodutiva, está associada a maior risco de efeitos metabólicos adversos e de doenças cardiovasculares clínicas e subclínicas. A dislipidemia é um distúrbio metabólico frequente na SOP e, possivelmente, contribui para um aumento do risco de doenças cardiovasculares. A avaliação do risco cardiovascular de cada paciente define as metas lipídicas a serem atingidas através da terapêutica recomendada para a correção da dislipidemia. Alimentação saudável, perda de peso e implementação de um programa regular de atividade física contribui para a melhora do perfil lipídico. A terapia farmacológica deve ser reservada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após modificações na dieta e regularização da atividade física ou nas pacientes com alto risco cardiometabólico.

Descritores

Dislipidemia; Síndrome do ovário policístico; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco

INTRODUÇÃO

Portadoras da SOP frequentemente apresentam comorbidades metabólicas e, a longo prazo, maior risco de doenças cardiovasculares clínicas e subclínicas.⁽¹⁾

Dislipidemia é um distúrbio metabólico frequente na SOP, com uma prevalência que chega a 70%.⁽¹⁾ Mesmo em mulheres jovens, não hipertensas e não diabéticas, os níveis de triglicerídeos, LDL colesterol e não-HDL colesterol estão aumentados em até duas vezes e os níveis de HDL-colesterol reduzidos em aproximadamente 60%, quando comparados ao perfil lipídico de mulheres normais da mesma idade,^(2,3) independente da origem étnica.⁽⁴⁾

A resistência insulínica, observada em pacientes com SOP, sobretudo naquelas com fenótipo clássico (hiperandrogenismo clínico/laboratorial e anovulação, com ou sem aparência policística dos ovários), bem como a obesidade central e o aumento de androgênios séricos contribuem para as alterações lipídicas.⁽⁵⁾

O controle da dislipidemia pode contribuir, a longo prazo, para a redução do risco de doenças cardiovasculares nas mulheres portadoras da SOP, uma vez que as alterações no perfil lipídico representam a causa imediata da aterogênese.⁽⁶⁾

A abordagem da dislipidemia em pacientes com SOP incluem a avaliação dos fatores de risco e potencializadores do risco cardiovascular de cada paciente⁽⁷⁾ e a definição das metas lipídicas a serem atingidas através da terapêutica recomendada para a correção da dislipidemia. Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *PubMed*, em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as palavras-chave e combinações: "*Polycystic Ovary Syndrome*" and "*Dyslipidemia*" ou "*lipids*", "*cardiovascular disease*", "*cardiovascular risk*" and "*Polycystic Ovary Syndrome*" ou "*PCOS*". A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Os artigos mais atuais foram revistos para busca de fontes relevantes nas referências destes.

AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES PORTADORAS DE PCOS

De acordo com as recentes evidências que associam os fenótipos clínicos da SOP com diferentes padrões de risco metabólico,⁽⁸⁾ o último *Guideline* da *American Heart Association* (AHA)⁽⁷⁾ recomenda avaliar o perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL, não-HDL e triglicerídeos) em todas as pacientes com SOP com sobrepe-

so ou obesidade, independentemente da idade⁽⁹⁾ e nas pacientes não obesas com o fenótipo clássico da SOP (hiperandrogenismo clínico/laboratorial e anovulação, com ou sem aparência policística dos ovários), nas quais a resistência a insulina e a síndrome metabólica podem ter maiores prevalências⁽¹⁰⁾. A avaliação periódica do perfil lipídico deve ser planejada, de acordo com o risco cardiovascular e a presença ou não de dislipidemia na avaliação inicial, embora alguns autores recomendem avaliação anual.⁽⁵⁾

O perfil lipídico deve incluir colesterol total, LDL colesterol, HDL-colesterol, não HDL-colesterol e triglicerídeos.⁽¹¹⁾ A avaliação do perfil lipídico não exige, necessariamente, jejum de 12 h anteriormente preconizado. Nos casos em que o resultado dos triglicerídeos ultrapasse o valor de 440 mg/dL, é recomendado que a coleta seja repetida com jejum de 12 h. O LDL pode ser calculado através da fórmula de Friedewald, onde $LDL = \text{Colesterol total (mg/dL)} - \text{triglicerídeos (mg/dL)} / 5 - HDL \text{ (mg/dL)}$, se os níveis de triglicerídeos não ultrapassarem 400 mg/dL.⁽¹¹⁾ A fração não HDL-colesterol deve ser calculada para auxiliar na estratificação de risco de pacientes com aumento moderado dos triglicerídeos (200–500 mg/dL). O colesterol não-HDL corresponde à subtração do colesterol HDL do valor do colesterol total.⁽¹¹⁾

As recomendações para o rastreamento da dislipidemia nas pacientes portadoras da SOP estão apresentadas na tabela 1.⁽⁸⁾

Tabela 1. Recomendações para o rastreamento da dislipidemia em pacientes portadoras da SOP

| QUEM RASTREAR | COMO RASTREAR | INTERVALOS DE RASTREAMENTO |
|--|---|--|
| Dislipidemia - Mulheres com mais de 20 anos. - Adolescentes com sobrepeso ou obesidade no momento do diagnóstico da SOP. | Dosagens plasmáticas de Colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos, em jejum | Dosagens devem ser baseadas na avaliação global do risco cardiovascular. ACC/AHA recomendam no mínimo a cada 4 anos. |

Fonte: Traduzido de ACC/AHA: American College Cardiology / American Heart Association⁽⁹⁾

METAS LIPÍDICAS EM PACIENTES COM SOP

Recomenda-se que as metas lipídicas nas pacientes com SOP sejam individualizados, de acordo com os fatores de risco e potencializadores do risco cardiovascular⁽⁷⁾. O *guideline* da American Heart Association (AHA), que foi a base para a estratificação do risco cardiovascular na mulher e recomendado pela *Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society*,⁽¹²⁾ acrescentou, dentre os fatores potencializadores do risco,

história de complicações gestacionais como o diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, transtornos de humor, como depressão, transtorno de ansiedade e distúrbios alimentares.⁽¹³⁾ Também definiu novo conceito de “saúde cardiovascular ideal” definida como ausência de doença cardiovascular clínica ou subclínica⁽¹³⁾, níveis ideais de colesterol total (< 200 mg/dL), glicose jejum (< 100 mg/dL) pressão arterial (< 120/80 mmHg) e IMC (25 kg/m²), dieta e atividade física adequadas.⁽¹³⁾

A tabela 2 resume as metas lipídicas recomendadas para pacientes portadoras de SOP de acordo com o *guideline* da AE-PCOS⁽¹²⁾, modificado pelo acréscimo dos novos fatores de risco sugeridos pela AHA.⁽¹³⁾

Tabela 2. Metas lipídicas nas pacientes com SOP (AE-PCOS Society)⁽¹²⁾

| METAS LIPÍDICAS | META DO LDL (MG/DL) | META COLESTEROL NÃO-HDL (MG/DL) |
|---|---|---------------------------------|
| SOP (com saúde cardiovascular ideal) | ≤ 130 | ≤ 160 |
| SOP com pelo menos um FR adicional A | ≤130 | ≤160 |
| SOP com SM | ≤100 | ≤130 |
| SOP + SM + pelo menos um FR adicional B | ≤70 | ≤100 |
| SOP + pelo menos um FR adicional C | ≤70 | ≤100 |
| Fatores de risco A | Obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, intolerância à glicose, doença vascular subclínica, antecedentes de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, depressão ou transtorno de ansiedade. | |
| Fatores de risco B | tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo, obesidade, doença vascular subclínica, história familiar de doença cardiovascular prematura (<55 anos para homens e <65 anos para mulheres), antecedentes de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, depressão ou transtorno de ansiedade. | |
| Fatores de risco C | DM2, doença renal estabelecida, doença vascular estabelecida | |

FR - Fatores de Risco Cardiovascular; SM - Síndrome Metabólica; DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2.

Fonte: Adaptado de Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038–49.⁽¹²⁾

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Modificação do estilo de vida é a base do tratamento e a abordagem de primeira escolha da dislipidemia em pacientes com SOP.⁽⁷⁾ Dieta, atividade física e mudanças comportamentais devem ser recomendadas para todas as pacientes portadoras da SOP. Alimentação saudável, perda de peso moderada em torno de 5-10% do peso inicial e implementação de uma rotina de atividade física contribui com a melhora do perfil lipídico e de outros fatores associados à síndrome, como resistência insulínica, anovulação, hirsutismo, e infertilidade, sobretudo das pacientes com fenótipo clássico hiperandrogênico.^(1,4,9) Portanto, para as pacientes obesas, recomenda-se

uma redução de 30% a 50% na ingesta calórica diária ou uma dieta de 1200 a 1500 kcal/dia, considerando as necessidades calóricas e o nível de atividade física. Desaconselhar a gravidez durante a fase de perda de peso.⁽⁹⁾

A terapia farmacológica deve ser reservada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após 3 meses de intervenção dietética e de atividade física.

RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

De acordo com o último *Guideline* da ACC/AHA,⁽⁷⁾ sobre a prevenção primária da doença cardiovascular, uma dieta a base de vegetais, frutas e legumes (≥ 5 porções por dia), oleaginosas, grãos não processados e peixe, com reduzidas quantidades de colesterol, gorduras trans, carnes processadas, açúcar e farinha refinada podem reduzir o risco de DCV.

A dieta mediterrânea tem mostrado benefício em pacientes com risco aumentado para eventos cardiovasculares.⁽¹⁴⁾ Um ensaio clínico avaliando indivíduos de alto risco cardiovascular randomizados para consumo de uma dieta mediterrânea suplementada com óleo de oliva extra-virgem ou castanhas, comparados a controles, os quais apenas reduziram o consumo de gorduras totais da dieta, estavam inversamente associadas ao nível de colesterol total, triglicerídeos e evidenciou menor número de eventos cardiovasculares maiores nos indivíduos que adotaram a dieta mediterrânea.⁽¹⁵⁾ No entanto, até o momento, as evidências mostram que qualquer tipo de dieta que reduza a resistência a insulina e o peso corporal são benéficas para as pacientes com SOP.⁽¹⁵⁾

A ingesta de peixes ricos em ômega 3, como o atum, a sardinha e o salmão selvagem deve ser incentivada nas pacientes dislipidêmicas. Por outro lado, uma recente meta-análise demonstrou que a suplementação com ômega 3 em cápsulas não foi associada à redução de eventos cardiovasculares.⁽¹⁶⁾

A redução do consumo de carboidratos, especialmente aqueles com elevado índice glicêmico (arroz branco, pães brancos ou outras massas, açúcares refinados, suco de frutas e refrigerantes) deve ser recomendada para a redução dos triglicerídeos. O consumo de gorduras poli/monoinsaturadas não aumenta os níveis de triglicerídeos em jejum na maioria das pessoas.^(15,17) Dietas com reduzido teor de carboidratos associadas a atividade física regular levou a aumento do HDL-colesterol, da SHBG (proteína carreadora dos hormônios sexuais) e redução da gordura corporal.⁽¹⁷⁾

RECOMENDAÇÕES DE ATIVIDADE FÍSICA

O maior impacto nos parâmetros cardiovasculares, na resistência à insulina e na composição corporal parece ser obtido com a prática de exercícios regulares intensos, mesmo que numa frequência menor.⁽¹⁷⁾

Em adultos recomenda-se no mínimo 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou 75 minutos por semana de atividade aeróbica intensa ou uma combinação equivalente entre a atividade intensa e moderada, incluindo atividades de força muscular em 2 dias não consecutivos por semana.⁽⁷⁾ Se não for possível cumprir essa recomendação, a prática de algum tipo de atividade física aeróbica moderada ou intensa, mesmo que por menor tempo, ainda pode ser benéfica na redução do risco cardiovascular.^(17,18) Como atividade física também devem ser incluídas as atividades de lazer, andar ou pedalar para o trabalho e atividades domésticas. Idealmente, recomenda-se 10.000 passos por dia, incluindo atividades habituais ou 30 minutos de atividade física estruturada.⁽¹¹⁾ Recomenda-se para o planejamento da atividade física, considerar a rotina pessoal e familiar e as preferências individuais para obtenção de êxito na programação.⁽⁹⁾ Alterações psicológicas, como a ansiedade, sintomas depressivos, insatisfação com a imagem corporal e distúrbios alimentares precisam ser tratados para melhorar a saúde mental e aumentar a aderência as intervenções nos hábitos de vida.⁽⁹⁾ A tabela 3 define e exemplifica exercícios físicos de diferentes intensidades.

Tabela 3. Definição e exemplos de atividade física de diferentes intensidades

| INTENSIDADE | METS | EXEMPLOS |
|--------------|---------|--|
| Sedentarismo | 1-1,5 | Sentar, reclinar ou deitar, assistir TV |
| Leve | 1,6-2,9 | passar, cozinhar, trabalhos domésticos leves |
| Moderado | 3,0-5,9 | Elíptico (4 a 6 Km/h), pedalar (8 a 14 Km/h), dança de salão, natação recreacional |
| Intensa | ≥6 | Corridas, pedalar (≥ 15 km/h), Tênis, natação treinamento |

* ficar em pé é uma atividade sedentária que envolve menos de 1,5 METs, mas não está incluída no conceito de sedentarismo. MET= medida de intensidade de esforço, Km/h=Quilômetros/hora

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A terapia farmacológica está indicada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após 3 meses de dieta e de atividade física. As estatinas são consideradas drogas de primeira escolha para redução do LDL, podendo ter efeito discreto no

aumento de HDL e redução de triglicérides.⁽¹¹⁾ Devido ao potencial teratogênico, devem ser usadas concomitantemente com métodos contraceptivos.^(6,13)

Não existem evidências para uso das estatinas e outras drogas na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com menos de 40 anos. Portanto, sua indicação deve ser individualizada para as pacientes com SOP com idade inferior a 40 anos, que não atingem os alvos terapêuticos com mudanças do estilo de vida, com níveis de LDL superior a 160 mg/dL, especialmente aquelas com outros fatores de risco cardiovascular.^(7,11) Nos casos em que a avaliação de risco cardiovascular for incerta, a avaliação da aterosclerose subclínica, tais como a medida da íntima média da carótida ou o *Score* de cálcio das coronárias, podem ser úteis na decisão de iniciar a terapia com estatinas.⁽⁴⁾

Uma vez definido pelo tratamento farmacológico, sugerimos que seja iniciado com doses moderadas de estatinas, o que poderia ser alcançado com a prescrição de sinvastatina 20-40 mg, atorvastatina 20 mg ou rosuvastatina 5-10 mg por dia. Para a maioria das pacientes, esta dose é suficiente para atingir as metas lipídicas e reduzir o risco cardiovascular. Estatinas com menor meia-vida, como é o caso da sinvastatina, devem ser administradas preferencialmente à noite.⁽¹⁹⁾ Novo perfil lipídico deve ser feito 6 semanas após o início do tratamento para a avaliação inicial do efeito terapêutico.

Miopatia pode ocorrer com o uso de estatinas, estando relacionada à dose e ao tipo de estatina utilizada, sendo maior com sinvastatina e menor com rosuvastatina.⁽²⁰⁾ Pode ser necessária a redução da dose, a troca da estatina ou a suspensão definitiva da droga.⁽¹¹⁾ Recomenda-se a dosagem da creatinofosfoquinase (CK) sempre que surgirem sintomas musculares associados ao uso das estatinas, apesar da miólise grave (CK 40 vezes maior que o limite superior de normalidade da enzima) ser muito rara.⁽²⁰⁾ As estatinas podem aumentar o risco de diabetes, sendo um efeito dose dependente, que ocorre primariamente em pacientes com síndrome metabólica⁽⁷⁾. Parece ser menos comum com a pravastatina e, possivelmente, pitavastatina.⁽¹¹⁾ Outras medicações como o ezetimiba não provocam sintomas musculares associados a estatina.⁽²⁰⁾

Pode ser necessária a associação das estatinas com o fibrato quando houver hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) e baixos níveis de HDL-colesterol. O Fenofibrato é a droga de escolha porque tem menor interação medicamentosa e reduz o risco de miopatia. Pode ser iniciado com uma dose de 200 a 250 mg durante o almoço ou jantar.⁽¹²⁾

Embora existam várias drogas hipolipemiantes , a sinvastatina tem sido a mais estudada em mulheres com SOP com eficácia comprovada na redução dos LDL-colesterol.⁽¹²⁾ Entretanto, os efeitos a longo prazo na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres jovens com a SOP ainda são desconhecidos.^(1,11)

Suplementação com moléculas naturais como o inositol, resveratrol, flavonoides, vitamina C, E e D e ácidos graxos Omega-3 tem sido avaliada para o tratamento das alterações metabólicas da SOP.⁽²¹⁾

Alguns estudos têm mostrado que o Inositol pare ser a opção mais efetiva para a redução dos níveis sanguíneos de triglicerídeos e colesterol total e aumento dos níveis de HDL-colesterol, mas os efeitos sobre o peso corporal são incertos.^(6,21)

Uma metanálise demonstrou que a suplementação de vitamina D, em pacientes com a SOP, pode melhorar o perfil lipídico, sem alterar os níveis de HDL-colesterol, dependendo da dose e tempo de uso. Entretanto, para conclusões definitivas, outros ensaios clínicos com maior casuística serão necessários.⁽²¹⁾

O ácido graxo Omega-3 é uma opção terapêutica aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), na dose de 4 g /dia, para hipertrigliceridemia, com níveis superiores a 500 mg/dL. Entretanto, estudos que investigam o efeito do ômega-3 no metabolismo lipídico em pacientes com SOP são limitados.^(16,22)

CONCLUSÃO

O tratamento das dislipidemias nas pacientes com SOP é semelhante àquela nas pacientes sem a síndrome, exceto pelo fato de que estas pacientes têm possível risco cardiovascular basal aumentado. O alvo terapêutico primário deverá ser o colesterol LDL, para o qual mudanças no estilo de vida e recomendações de atividade física devem ser ofertadas. A terapia farmacológica deve ser indicada quando as metas lipídicas não forem alcançadas após mudanças no estilo de vida, bem como pela presença de outros fatores risco associados. As estatinas são, em geral, a droga de escolha inicial, exceto naquelas pacientes com triglicerídeos com elevação moderada a severa de forma isolada, quando devem ser prescritos os fibratos.

REFERÊNCIAS

1. Gomez JMD, VanHise K, Stachenfeld N et al. Subclinical cardiovascular disease and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2022;117(5):912-23.
2. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, Chen ZJ. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;111(1):168-77.
3. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, Laven JSE, Roeters van Lennep JE, Roseboom TJ, Hoek A. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):942-60.
4. Guan C, Zahid S, Minhas AS et al. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2022;117(5):924-35.
5. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404.
6. Cignarella A, Cignarella A, Mioni R, Sabbadin C, Dassie F, Parolin M, Vettor R, Barbot M, Scaroni C. Pharmacological approaches to controlling cardiometabolic risk in women with PCOS. *J Mol Sci*. 2020;21(24):9554.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11): e596-e646.
8. Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):83-95.
9. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-18.

10. Reckelhoff JF, Shawky NM, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Polycystic Ovary Syndrome: Insights from Preclinical Research. *Kidney360*. 2022;3(8):1449-57.
11. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(10):1196-224.
12. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2038-49.
13. Cho L, Davis M, Elgendy I et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art. Review. ACC CVD Womens Committee Members. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602–18.
14. Hidalgo-Mora JJ, Cortés-Sierra L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Cano A. Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. The Logic for Olive Oil. *Nutrients*. 2020;12(10):3184.
15. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary interventions: a promising treatment for polycystic ovary syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6):313-23.
16. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr*. 2022;13(4):1243-66.
17. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome-narrative review. *Nutrients*. 2021;13(7):2452.
18. Scarfò G, Daniele S, Fusi J, Gesi M, Martini C, Franzoni F, et al. Metabolic and molecular mechanisms of diet and physical exercise in the management of polycystic ovarian syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(6):1305.
19. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982;23(3):466–73.

- 20.** Dicken W, Mehta A, Karagiannis A, Jain V, Vavuranakis M, Sperling L, et al. Statin associated muscle symptoms: An update and review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;75:40-8.
- 21.** Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural molecules in the management of polycystic ovary syndrome (pcos): an analytical review. *Nutrients.* 2021;13(5):1677.
- 22.** Salek M, Clark CCT, Taghizadeh M, Jafarnejad S. *N-3* fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J.* 2019;18:558-75.

CAPÍTULO 7

USO DE SENSIBILIZADORES DE INSULINA: QUAIS? COMO? QUANDO? POR QUANTO TEMPO?

Gustavo Arantes Rosa Maciel¹

¹ Disciplina de Ginecologia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Maciel GA. Uso de sensibilizadores de insulina: Quais? Como? Quando? Por quanto tempo? In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 7, p. 89-100. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO nº 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A resistência à insulina é um fenômeno fundamental na complexa fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Por isso, os sensibilizadores de insulina são ferramentas terapêuticas importantes nos mais variados aspectos da síndrome. Esta revisão visa orientar o ginecologista no uso dos sensibilizadores de insulina em pacientes (SOP), baseado nas melhores evidências. Foi realizado levantamento da literatura buscando as melhores evidências do uso de metformina e mio-inositol para os vários aspectos da SOP. Os resultados foram apresentados na forma de revisão narrativa como indicação da qualidade da evidência. A metformina deve ser utilizada na dose de 1.000 a 2.500 mg e deve ser iniciada com doses mais baixas, a serem usadas em conjunto com alimentos, até chegar à dose plena para tentar minimizar os efeitos colaterais e aumentar a aderência ao tratamento. Os benefícios mais evidentes da metformina são relacionados às taxas de nascidos vivos e de ovulação quando usada isoladamente ou em conjunto com o citrato de clomifeno no tratamento da infertilidade. A metformina melhora o hiperandrogenismo laboratorial, mas não é indicada como monoterapia para o hirsutismo. Pode promover melhora dos ciclos menstruais num grupo de mulheres, mas seus efeitos são pouco previsíveis nesse aspecto. Promove diminuição da insulina de jejum, mas não altera de modo significativo o perfil lipídico, glicemia de jejum, pressão arterial, peso ou índice de massa corporal (IMC). Apesar da ausência de evidências específicas na população com SOP, recomendamos o uso da metformina na prevenção de diabetes

tipo 2 em pacientes com estados pré-diabéticos, baseados nos estudos de população geral. O mio-inositol é um sensibilizador da insulina comercializado como suplemento alimentar. Foi demonstrado que pode ter efeito positivo em alguns padrões metabólicos, diminuir o hiperandrogenismo laboratorial e promover uma melhora no padrão ovulatório. No entanto, ainda são necessários mais estudos para uma indicação mais precisa. Os sensibilizadores de insulina, notadamente a metformina, têm um papel importante no tratamento de SOP, mas seu uso é restrito a algumas situações específicas.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Metformina; Mio-inositol; Inositol

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva e atinge de 5% a 18% da população global.⁽¹⁾ É caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovariana do tipo anovulação crônica e ovários com características policísticas.^(1,2) Seu diagnóstico é baseado na presença desses achados e também na exclusão de outras condições que mimetizam esses sinais e sintomas. Apresenta evidentes aspectos reprodutivos e metabólicos⁽²⁾ e está frequentemente associada a obesidade, resistência à insulina, infertilidade, aumento do risco para diabetes tipo 2 e câncer de endométrio. Seu tratamento pode constituir um desafio por causa da heterogeneidade clínica da síndrome, do seu caráter crônico, dos fatores associados que podem complicar a terapêutica, das respostas individuais inadequadas e mesmo de condições concomitantes que limitam ou impedem determinada estratégia de tratamento.⁽³⁾

Em geral, o tratamento é centrado nas queixas atuais da paciente, bem como na prevenção de consequências em longo prazo. Entre os tratamentos medicamentosos mais frequentemente utilizados, estão os anticoncepcionais hormonais, medicamentos com ação antiandrogênica e sensibilizadores de insulina.⁽³⁾

O uso de sensibilizadores da insulina passou a ser admitido no tratamento da SOP após a comprovação de que a resistência à insulina desempenha papel fundamental na sua fisiopatologia.⁽⁴⁾ O mecanismo molecular da resistência à insulina não é completamente compreendido, mas os efeitos clínicos e epidemiológicos desse fenômeno são amplamente documentados na literatura.⁽⁵⁾ A metformina co-

meçou a ser usada no tratamento da SOP na década de 1990, após os primeiros trabalhos demonstrarem eficácia clínica em vários aspectos da síndrome.⁽⁵⁾ A grande maioria dos estudos foi realizada em pacientes com SOP, e suas indicações não se limitam àquelas que apresentam resistência à insulina ou estados pré-diabéticos. No entanto, apesar do seu extensivo uso, ainda resta uma série de questões que permanecem em debate ou mesmo sob questionamento.^(6,7) Recentemente, outra substância, o mio-inositol, entrou no mercado brasileiro e, portanto, será também objeto de apreciação desta revisão. O objetivo desta recomendação é atualizar alguns pontos e) introduzir dados da literatura sobre novas medicações, bem como discutir novas indicações de ambos. Não será feita em forma de metanálise ou revisão sistemática. Será, antes, um guia prático, mas obedecerá aos critérios de uso das melhores evidências disponíveis atuais. Além disso, seguirá os direcionamentos básicos das perguntas formuladas no título do capítulo. Foram realizadas buscas nos bancos de dados MEDLINE, PubMed e SciELO com os seguintes descritores MESH: systematic[*sb*] AND ((Metformin OR Glucophage OR MetforminHydrochloride OR Dimethylbiguanidine OR HypoglycemicAgents OR Inositol OR Myoinositol OR Chiro-Inositol) AND (PolycysticOvarySyndrome OR Stein LeventhalSyndrome OR SclerocysticOvary OR Syndrome, PolycysticOvary)), sem data inicial e até junho de 2018. Foram também incluídas algumas recomendações de sociedades de especialistas.

METFORMINA

COMO USAR?

A metformina é um medicamento seguro, de baixo custo e que está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Classificada na categoria B para risco na gravidez,⁽⁸⁾ deve ser administrada juntamente com alimentos, pois, assim, haverá discreta diminuição da velocidade de absorção e dos efeitos colaterais.

Os efeitos colaterais mais comuns são os gastrointestinais e atingem mais de 10% dos casos. A presença de náuseas, dor abdominal e vômitos é frequente caso a dose plena seja administrada no início do tratamento. As taxas descritas são: diarreia (comprimido de liberação normal [LN]: 12% a 53%; comprimido de liberação lenta [XR]: 10% a 17%), náuseas e vômitos (comprimido LN: 26%; comprimido XR: 7%), flatulência (4% a 12%), dispepsia ($\leq 7\%$), desconforto abdominal (6%), dor abdominal (3% a 4%), distensão abdominal, fezes anormais, constipação e azia.⁽⁹⁾ Em uma metanálise recente, identificou-se que o grupo metformina experimentou mais efeitos colaterais gastrointestinais, quando comparado com o grupo placebo (*odds ratio*

[OR]: 4,76, intervalo de confiança [IC] de 95%: 3,06 a 7,41, 7 estudos, 670 mulheres, I² = 61%, evidência de qualidade moderada).⁽⁶⁾ O efeito adverso mais grave é a acidose láctica, porém está presente em menos de 1% dos casos. Outros efeitos colaterais são descritos, mas foge do escopo desta revisão entrar em detalhes sobre todos eles.⁽⁹⁾

Por outro lado, algumas pacientes experimentam um grau muito leve de efeitos colaterais, mas no presente ainda não é possível prever a tolerabilidade individual. Faz-se mister ressaltar que as instruções de início da terapêutica são fundamentais. Isso porque se trata de um medicamento eficaz, de uso crônico, com benefícios claros, porém, após um início inadequado e na possibilidade de uma experiência negativa por parte da paciente, as taxas de abandono precoce são elevadas e a aderência pode ficar comprometida.⁽¹⁰⁾

A posologia, usualmente, é de 1.000 a 1.500 mg/dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em duas ou três tomadas, podendo chegar até a 2.500 mg. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg duas a três vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia). Para a apresentação de 1 g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia, também com início paulatino. Nenhum estudo consultado autoriza o uso da dose de 500 mg/dia para o tratamento da SOP. É importante lembrar que muitos dos usos dos sensibilizadores da insulina não constam em bula (sendo considerados, portanto, *off-label*), embora tenham sido provenientes de estudos baseados em evidências. O uso crônico de metformina pode estar associado a menores níveis séricos de vitamina B12. Recomenda-se que as concentrações de vitamina B12 séricas sejam monitoradas.⁽⁸⁻²²⁾

QUANDO USAR?

Usos específicos

EFEITOS NO HIPERANDROGENISMO

O uso da metformina esteve associado a uma redução nos níveis séricos de testosterona (IC de 95%: -0,59 a -0,39, 15 estudos, 863 mulheres, I² = 92%), com maior efeito nas pacientes não obesas.⁽¹²⁾ No entanto, os estudos são muito heterogêneos por causa das várias apresentações clínicas e também dos problemas nos ensaios de detecção desse androgênio.⁽⁶⁾ A metformina também demonstrou melhorar a hiperandrogenemia, mesmo em mulheres não obesas com SOP, que parecem ter sensibilidade metabólica normal à insulina.⁽¹¹⁾ Desse modo, embora a diminuição das

concentrações séricas de testosterona possa ser benéfica, não se recomenda o uso de metformina especificamente para esse fim nesses casos. Não é recomendado o uso de metformina como monoterapia para o tratamento de hirsutismo.⁽¹³⁾

CICLO MENSTRUAL

O uso de metformina parece promover melhora na frequência menstrual (OR: 1,72, IC de 95%: 1,14 a 2,61, 7 estudos, 427 mulheres, I2 = 54%, evidência de baixa qualidade).⁽⁶⁾ No entanto, a influência da obesidade na resposta ainda não está muito clara. Portanto, pode-se, em casos específicos, orientar a paciente informando que pode haver melhora do ciclo, mas, por outro lado, não há indicação de uso de metformina para esse fim.^(6,7)

INFERTILIDADE

Metformina isolada

As evidências sugerem que a metformina pode melhorar as taxas de nascidos vivos em comparação com o placebo (OR: 1,59, IC de 95%: 1,00 a 2,51, 4 estudos, 435 mulheres, I2 = 0%, evidência de baixa qualidade). Além disso, pacientes com SOP em uso desse medicamento apresentaram taxas mais altas de gravidez clínica (OR: 1,93, IC de 95%: 1,42 a 2,64, 9 estudos, 1.027 mulheres, I2 = 43%, evidência de qualidade moderada), bem como de ovulação (OR: 2,55, IC de 95%: 1,81 a 3,59, 14 estudos, 701 mulheres, I2 = 58%, evidência de qualidade moderada), quando comparadas com aquelas que usaram placebo. Não houve evidência clara de uma diferença nas taxas de aborto espontâneo (OR: 1,08, IC de 95%: 0,50 a 2,35, 4 estudos, 748 mulheres, I2 = 0%, evidência de baixa qualidade).⁽⁶⁾ Assim, nas pacientes com IMC menor que 30 kg/m² e infertilidade de causa ovulatória (sem outros fatores), a metformina poderia ser oferecida, mas deve-se orientá-las de que existem outras medicações eficazes, como o citrato de clomifeno e o letrozol (B).^(14,22)

Metformina versus citrato de clomifeno

Quando a metformina foi comparada ao citrato de clomifeno, os dados não foram conclusivos. Os dados foram complicados por uma diferença baseada na presença de obesidade das participantes. Estudos com alta heterogeneidade, em diversos países, apontam que as mulheres do grupo sem obesidade tinham mais probabilidade de atingir uma taxa de nascidos vivos com metformina isolada, enquanto as mulheres obesas pareciam se beneficiar da terapia com citrato de clomifeno. Esse padrão também foi evidente para a gravidez clínica e a taxa de ovulação, embora essas análises tenham sido dificultadas por uma escassez de dados.⁽⁶⁾

Metformina associada ao citrato de clomifeno

Nos casos de indução de ovulação em SOP, a associação de metformina com citrato de clomifeno apresentou melhores resultados que o citrato de clomifeno isolado. Especificamente, o grupo de terapia combinada apresentou maiores taxas de gravidez clínica (OR: 1,59, IC de 95%: 1,27 a 1,99, 16 estudos, 1.529 mulheres, I² = 33%, evidência de qualidade moderada) e de ovulação (OR: 1,57, IC de 95%: 1,28 a 1,92, 21 estudos, 1.624 mulheres, I² = 64%, evidência de qualidade moderada).^(6,7) No entanto, quanto às taxas de nascidos vivos, esse benefício da associação não é tão claro.⁽⁶⁾ Tendo em vista esses dados, sugere-se que, após os primeiros ciclos de citrato de clomifeno, a metformina seja adicionada ao esquema terapêutico para melhorar os resultados reprodutivos.^(3,4,15)

Nos casos de infertilidade submetidos a técnicas de reprodução assistida, especialmente com estimulação ovariana controlada, foi observada uma redução relevante no risco de síndrome de hiperestímulo ovariano no grupo de usuárias de metformina.^(7,15)

Diante dos dados expostos, nos casos de infertilidade por anovulação crônica, infere-se que o uso da metformina isolada pode ser benéfico, principalmente nas pacientes com IMC < 30 kg/m². Naquelas com IMC for maior que esse valor, o citrato de clomifeno poderia ser introduzido para melhorar os resultados reprodutivos.⁽¹⁵⁾ A metformina também deve ser considerada nos casos de SOP submetidos à estimulação ovariana com gonadotrofinas.

PARÂMETROS METABÓLICOS

Peso

Vários estudos incluíram parâmetros antropométricos para avaliar se a metformina está associada a perda ou ganho de peso. Na maioria dos estudos, não houve efeito da metformina em peso, IMC, circunferência abdominal e relação cintura-quadril.⁽⁷⁾

Pressão arterial e lipídeos

Vários estudos foram realizados para avaliar a pressão arterial e os lipídeos,^(6,16,17) porém nenhum deles mostrou efeito significativo da metformina na pressão arterial, colesterol total, HDL, LDL, entre outros.

Metabolismo de glicose

A glicemia de jejum foi avaliada por numerosos estudos, e a metformina foi associada a redução não relevante nesse analito.^(6,7) Por outro lado, a insulinemia de

jejum apresentou redução significativa no grupo que fez uso de metformina nesses estudos.⁽⁶⁾ No entanto, o significado clínico da redução exclusiva da insulina ainda é pouco entendido. De modo interessante, um dos usos vigentes da metformina – o tratamento dos estados pré-diabéticos (glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose) ou a prevenção de diabetes tipo 2 – é muito pouco estudado em SOP.^(15,17) Atualmente poucos trabalhos e de curto prazo investigaram o efeito da metformina na prevenção de diabetes na SOP.⁽¹⁶⁾ No entanto, apesar da escassez de estudos, recomendamos o uso de metformina associada a mudança de estilo de vida para pacientes com SOP e estados pré-diabéticos, tendo como base estudos realizados na população geral.⁽¹⁸⁻²¹⁾

A recomendação internacional baseada em evidências mais recente, publicada em julho de 2018, orienta que a metformina pode ser associada aos anticoncepcionais hormonais orais (ACO) nas mulheres com SOP, cujas modificações de estilo de vida como dieta, exercício físico e medidas comportamentais não foram suficientes para levar à perda de 5% a 10% do peso corporal em seis meses e melhorar os parâmetros metabólicos. Além disso, ela é recomendada nas adolescentes com IMC ≥ 25 kg/m² que estiverem em uso de ACO e não conseguirem atingir essas metas.⁽²²⁾

Até quando usar?

Atualmente existe grande escassez de longo termo avaliando a ação dos sensibilizadores de insulina durante longo tempo de tratamento da SOP. Os estudos são observacionais com populações específicas e há pouca informação sobre o impacto da interrupção nos parâmetros reprodutivo e metabólico.⁽¹⁹⁾ Não conseguimos identificar nenhum estudo prospectivo sobre o uso de sensibilizadores de insulina na SOP. Assim, recomendamos que, nos casos de alterações reprodutivas, a metformina seja usada até a concepção. Quanto da prevenção das consequências metabólicas de longo termo, sugerimos reavaliação periódica e continuação da medicação em uso contínuo.⁽²¹⁾

Metformina na gravidez

A metformina parecia ter um papel promissor durante a gestação em pacientes com SOP. Estudos iniciais não controlados sugeriam que ela poderia ser benéfica na prevenção de doença hipertensiva específica da gravidez, de diabetes gestacional e mesmo de abortamento precoce. No entanto, estudos controlados não confirmaram esses potenciais benefícios. Além disso, estudos longitudinais com os filhos de pacientes com SOP que utilizaram metformina na gestação mostraram maior

incidência de sobrepeso e obesidade após cinco anos de observação.^(23,24) Desse modo, a maioria das sociedades de medicina reprodutiva, endocrinologia e pediatria passou a recomendar a interrupção dessa biguanida se a paciente engravidar.

Mio-inositol

O mio-inositol é um sensibilizador de insulina utilizado como suplemento alimentar.⁽¹⁸⁾ A substância é um estereoisômero de um carbono 6 de álcool que pertence à família do inositol. Seu emprego vem sendo advogado para melhora dos aspectos metabólicos e reprodutivos da SOP. Os estudos recentes de metanálise apontam que parece haver uma diminuição significativa da insulina de jejum e do índice HOMA-IR.⁽¹⁸⁾ Assim, de acordo com as recomendações mais recentes, o uso de mio-inositol, embora pareça ter benefícios potenciais, ainda carece de mais estudos.⁽²²⁾ Recentemente, uma série de estudos tem tentado averiguar os efeitos clínicos da associação de dois sensibilizadores de insulina correlatos: o mio-inositol e o D-quirositol (DQI). A associação dos dois, numa proporção de 40:1 (MI:DQI), parece conferir benefícios nos tratamentos de infertilidade em SOP. O mio-inositol teria ação como sensibilizador de insulina e o DQI agiria como inibidor de aromatase.^(23,25) No mercado brasileiro, existem diversas formulações que variam de 2g a 4g de mio-inositol associado diversas dosagens de ácido fólico, metilfolato e coenzima Q10. Atualmente vários trabalhos demonstram benefícios da mio-inositol no tratamento da SOP e a proposta visa uma regulação hormonal baseada na melhora da produção androgênica e padrão ovulatório. Estudos de associação com a metformina também mostram possível benefício, principalmente no controle de efeitos colaterais da metformina. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar seu uso no longo prazo, nas taxas de nascidos vivos e de gravidez nos casos de SOP e infertilidade.

(26-29)

CONCLUSÃO

A resistência à insulina é parte essencial da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos e os sensibilizadores de insulina constituem uma opção terapêutica importante no seu tratamento e manejo. A metformina é a mais utilizada e recentemente teve seu uso indicado nos casos de pacientes com risco aumentado para diabetes, síndrome metabólica e aquelas com desejo gestacional. O mio-inositol, na formulação atual, demonstra melhoras na resistência à insulina, mas seus reais efeitos clínicos na prevenção de diabetes, doença cardiovascular, fertilidade e alterações menstruais ainda estão em estudos.

REFERÊNCIAS

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to The Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300.
4. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):853-68.
5. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030.
6. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD003053.
7. Martins WP, Nastri CO, Pontes A, Baracat EC, Soares Jr. JM, Reis RM. Metformin for women with polycystic ovary syndrome: systematic review, meta-analysis and recommendations. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2014. (Série Recomendações Sogesp, v. 1, 2014).
8. Cloridrato de metformina [bula]. Campinas: Medley; s.d. Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos. [citado 2018 Jul 2]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6231252014&pldAnexo=2144809

- 9.** Barbieri RL, Ehrmann MD. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. In: Snyder PJ, Crowley WF Jr, editors. UpToDate Jun 2018. [Last updated: May 14, 2018]. [cited 2018 Jul 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/metformin-drug-information?search=Metformin&source=search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=default&display_rank=1
- 10.** Fulghesu AM, Romualdi D, Di Florio C, Sanna S, Tagliaferri V, Gambineri A, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3057-66.
- 11.** Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in The Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26.
- 12.** Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril.* 2004;81(2):355-60.
- 13.** Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-57.
- 14.** Jean Hailes for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance. Evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne; 2015.
- 15.** American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S51-4.
- 16.** Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, Gutowski HC. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. *Fertil Steril.* 2017;107(1):253-60.e1.

17. Bozdag G, Yildiz BO. Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78(8):777-81.
18. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 2017;6(8):647-58.
19. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):263-9.
20. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55(4):363-9.
21. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015;75(10):1071-94.
22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;110(3):364-79.
23. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):166-74.
24. Abbott DH. Metformin use in polycystic ovary syndrome pregnancy impacts on offspring obesity. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):132-4.
25. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, et al.; Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction'. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):435-47.
26. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(2):E237-E248.
27. Azizi Kutenaie M, Hosseini Teshnizi S, Ghaemmaghami P, Eini F, Roozbeh N. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic

ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(7):3105-15.

28. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, Khadgawat R, Vanamail P, Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):511-4.

29. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10575.

CAPÍTULO 8

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Andrea Prestes Nácul¹

Gustavo Arantes Rosa Maciel²

Bruno Ramalho de Carvalho³

¹ Hospital Fêmina – Grupo Hospital Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

³ Bruno Ramalho Reprodução Humana Brasília, DF, Brasil.

Como citar:

Nácul AP, Maciel GA, Carvalho BR. Tratamento da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 8, p. 101-20. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO n° 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é responsável por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória. Embora cerca de 70% das pacientes com SOP experimentem alguma dificuldade referente à fertilidade, a taxa de fecundidade é semelhante à das mulheres sem a síndrome. Na literatura, ainda restam muitas questões sobre o tratamento ideal da infertilidade na SOP. Os tratamentos consistem em medidas iniciais como mudanças no estilo de vida, perda de peso, indução da ovulação, técnicas de reprodução assistida e até mesmo tratamentos cirúrgicos em casos selecionados. O objetivo desta recomendação é reunir informações atuais sobre o tratamento da infertilidade em mulheres com SOP e, dessa forma, permitir ao ginecologista a escolha da melhor abordagem, de forma individualizada e baseada nas melhores evidências disponíveis.

Descritores

Anovulação; Infertilidade; Fármacos para fertilidade; Clomifeno; Inibidores da aromatase; Gonadotrofinas; Fertilização *in vitro*

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns entre as mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de 5% a 15%. De acordo com a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, aproximadamente 80% das mulheres com infertilidade anovulatória têm SOP.⁽¹⁾

Não há na literatura evidências suficientes para a definição do tratamento ideal da infertilidade na SOP, mas repete-se que deve ser iniciado por mudanças no estilo de vida e frequentemente envolve a indução farmacológica da ovulação e, em casos selecionados, as técnicas de reprodução assistida e o *drilling* ovariano laparoscópico.

A escolha da estratégia terapêutica deve ser individualizada e levar em conta fatores como obesidade, tabagismo, hiperandrogenismo, idade e existência de outras causas de infertilidade, além do tempo de infertilidade.^(1,2) Recentemente, alguns estudos têm tentado elucidar a relação entre os diferentes fenótipos da síndrome e o prognóstico reprodutivo. Ao que parece, os fenótipos da SOP com hiperandrogenismo apresentam menores taxas cumulativas de nascidos vivos, quando comparados ao fenótipo sem esse achado. No entanto, novos estudos ainda são necessários para uma individualização mais adequada do tratamento.

EXAMES COMPLEMENTARES NO DIAGNÓSTICO DA INFERTILIDADE ANOVULATÓRIA

O diagnóstico da anovulação deve ser eminentemente clínico, baseado no histórico menstrual (amenorreia ou oligomenorreia), e excepcionalmente pode ser complementado pela dosagem sérica da progesterona ou por exame ultrassonográfico transvaginal seriado.⁽²⁾ A SOP apresenta também concentrações mais elevadas do hormônio antimülleriano. Embora o teste não seja aprovado como método diagnóstico, pode auxiliar na elucidação de diagnósticos diferenciais da SOP.

Antes do início do tratamento, é essencial que seja feito um diagnóstico preciso da síndrome, uma vez que se sabe que a escolha terapêutica e o prognóstico

de pacientes com SOP são muito diferentes de outras causas de anovulação. Doenças endócrinas ou metabólicas que possam simular a SOP, como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, insuficiência ovariana prematura, entre outras, devem ser afastadas.⁽²⁾

É também necessária a pesquisa de outros fatores de infertilidade que possam reduzir sua eficácia ou mesmo contraindicar a abordagem de baixa complexidade. A mínima propedêutica deve incluir a avaliação dos fatores masculino e tubário, a suspeita de infecção pélvica pregressa, a endometriose, as cirurgias pélvicas, a idade maior que 35 anos ou as mulheres que não conceberam depois de três a seis ciclos de indução da ovulação para o coito programado.⁽²⁾

MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA

Para as mulheres com SOP anovulatória, a abordagem da infertilidade passa primeiramente pela otimização da saúde em seus diversos aspectos, antes de se prescrever qualquer tipo tratamento medicamentoso. Na prática clínica, recomenda-se que fatores como glicemia, peso, pressão arterial, além de aspectos como tabagismo, consumo de álcool, hábitos dietéticos, prática de exercícios, qualidade do sono e saúde mental, emocional e sexual, sejam valorizados em mulheres com SOP, para melhores resultados reprodutivos e obstétricos.⁽³⁾

Nesse contexto, mudanças do estilo de vida costumam ser recomendadas antes da concepção^(4,5) ou da indução farmacológica da ovulação,⁽¹⁾ principalmente para as mulheres obesas ou com sobrepeso.⁽⁴⁾

O racional para a recomendação de mudanças do estilo de vida às mulheres obesas inférteis com SOP encontra-se na hipótese de que a perda de peso é capaz de melhorar seus perfis hormonais e, assim, aumentar as chances de ovulação.^(6,7) Há indícios de que a diminuição do peso em 5% a 7% possa ser suficiente para restaurar a regularidade menstrual, melhorar a resposta aos indutores de ovulação e restituir a fertilidade.⁽⁸⁾

Embora não se possa afirmar categoricamente que a obesidade sozinha seja uma causa de diminuição das chances de gravidez, mulheres obesas parecem responder menos aos medicamentos usados para estimulação ovariana, mesmo em tratamentos de reprodução assistida. Além disso, a fisiologia da gravidez implica aumento da resistência à insulina, e as mulheres obesas com SOP

têm risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes gestacional e suas complicações.⁽⁵⁾

Na mesma linha de raciocínio, pequenos estudos atribuem aos exercícios físicos efetiva melhora da resistência à insulina e, portanto, possível eficácia no manejo das alterações metabólicas relacionadas à função reprodutiva na SOP, mesmo quando não ocorre perda de peso.⁽⁹⁻¹¹⁾ Em razão da falta de evidências fortes, cabe dizer, a intensidade, o tipo e a frequência de exercícios físicos ideais na SOP permanecem desconhecidos.⁽⁵⁾

Uma revisão sistemática e meta-análise recente, incluindo 20 ECR demonstrou que a intervenção dietética em mulheres com SOP aumentou significativamente a regularidade menstrual, ovulação e gestação clínica, bem como reduziu as taxas de abortamento. As dietas com baixo índice de carboidratos e a dieta “mediterrânea” se mostraram mais eficazes em melhorar os desfechos reprodutivos. A dieta mediterrânea se caracteriza pela alta ingestão de vegetais, frutas, azeite de oliva, carboidratos não refinados, laticínios desnatados, carnes brancas, vinho tinto e baixa ingestão de carnes vermelhas e açúcares refinados.⁽¹²⁾ A duração prolongada da dieta por mais de 12 meses mostrou resultados mais consistentes.⁽¹³⁾

Assim, embora as mudanças do estilo de vida devam ser pré-requisito para a indicação de intervenções que visem à indução da ovulação em mulheres com SOP, o tempo necessário para atingir as melhorias desejadas não deve impor grande adiamento de uma eventual indução medicamentosa da ovulação ou tratamento de maior complexidade, para que o envelhecimento ovariano não comprometa as chances de concepção.

Na ausência de sobrepeso ou obesidade, ou em mulheres com 35 anos ou mais de idade, as mudanças do estilo de vida podem ser aplicadas paralelamente às outras formas de abordagem. Exceções são as pacientes obesas mórbidas, para as quais a indução da ovulação deve ser desencorajada até que a perda de peso tenha ocorrido, por intervenções na dieta, exercícios físicos, cirurgia bariátrica ou outros meios apropriados.⁽⁵⁾

INDUÇÃO FARMACOLÓGICA DA OVULAÇÃO

Assumindo-se a anovulação como a causa da infertilidade na SOP e as mudanças no estilo de vida como pré-requisito para o seu manejo, a indução da ovulação para

o coito programado é considerada como primeira linha de abordagem. Para tanto, são comumente utilizadas medicações antiestrogênicas, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se combinar a eles, em casos selecionados, medicações adjuvantes.

O risco de gravidez múltipla aumenta com o uso dos indutores de ovulação, portanto considera-se o monitoramento ultrassonográfico da resposta como um ponto importante para a boa prática clínica.⁽³⁾

FÁRMACOS ANTIESTROGÊNICOS

Convencionalmente, a indução farmacológica da ovulação é realizada pela administração oral do citrato de clomifeno, iniciada entre o segundo e o quinto dia após o início do fluxo menstrual espontâneo ou induzido por um progestagênio,⁽²⁾ ou a qualquer tempo se for constatada ausência de dominância folicular e endométrio fino.

O tratamento costuma ser realizado da seguinte forma: (1) inicia-se a administração do citrato de clomifeno na dose de 50 mg/dia por cinco dias; (2) realiza-se ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo; (3) constatada resposta ovariana, orienta-se o coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do décimo dia do ciclo e até o dia seguinte ao previsto para a ocorrência da ovulação. Ao observar-se a existência de folículo dominante pré-ovulatório (diâmetro médio ≥ 17 mm), é facultativo o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada ou 250 µg de gonadotrofina coriônica recombinante; a ruptura folicular deve acontecer em torno de 38 horas após essa aplicação (Figura 1). Caso haja comprovação da ovulação e não ocorra gravidez, pode-se repetir o esquema por mais três ciclos. Embora em bula haja a informação de uso por até seis ciclos, recomendamos que as tentativas não ultrapassem quatro ciclos. Após esse período, os efeitos estrogênicos negativos do citrato de clomifeno no endométrio comprometem a relação custo-benefício.

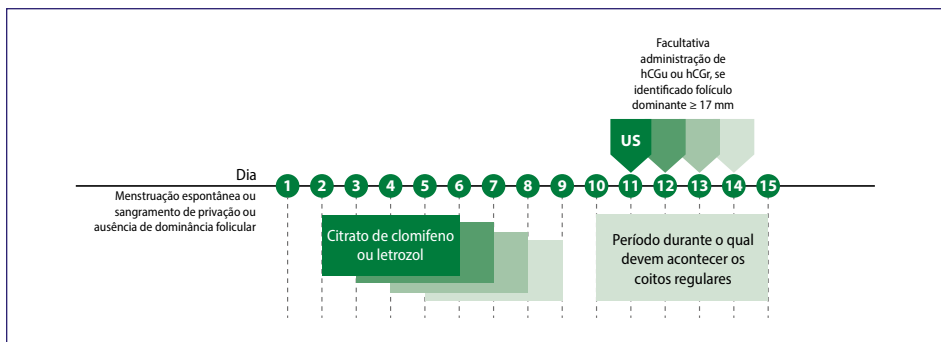


Figura 1. (1) Entre o 2º e o 5º dia após o início do fluxo menstrual espontâneo ou induzido por um progestagênio, ou se for constatada ausência de dominância folicular, inicia-se a administração do citrato de clomifeno, na dose de 50 a 150 mg/dia, ou do letrozol, na dose de 2,5 a 7,5 mg/dia, por 5 dias; (2) realiza-se ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo; (3) constatada resposta ovariana, orienta-se o coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do 10º dia do ciclo e até o dia seguinte ao previsto para a ocorrência da ovulação. Ao observar-se a existência de folículo dominante pré-ovulatório (diâmetro médio ≥ 17 mm), é facultativa o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada (hCGu) ou 250 mg de gonadotrofina coriônica recombinante (hCGr)

Na ausência de resposta folicular, inicia-se imediatamente o protocolo de aumento de dose do clomifeno, pela administração do citrato de clomifeno, na dose de 100 mg/dia por mais cinco dias; repete-se a ultrassonografia transvaginal depois de uma semana e, constatada resposta ovariana, orienta-se o coito; constatada nova ausência de resposta folicular, inicia-se imediatamente a administração do citrato de clomifeno, na dose de 150 mg/dia por mais cinco dias; repete-se a ultrassonografia transvaginal depois de uma semana.⁽¹⁴⁾ A ausência de resposta folicular à dose máxima de 150 mg/dia caracteriza resistência ao indutor. É muito importante ressaltar que esse procedimento deve ser feito caso não haja ovulação com a dose-padrão de 50 mg/dia. O aumento de dose em pacientes que ovularam com a dose inicial não aumenta as taxas de gestação ou de nascidos vivos. Aceita-se que cerca de metade das mulheres ovule em resposta ao tratamento com a dose de 50 mg/dia e que a dose máxima recomendada de 150 mg/dia deve desencadear a ovulação em cerca de 80% das mulheres;^(2,15) a gravidez clínica ocorre em aproximadamente 35% dos casos.⁽¹⁶⁾ Outro antiestrogênio, o tamoxifeno, tem se mostrado tão eficaz quanto o citrato de clomifeno para indução da ovulação, embora a indicação não conste em bula. Um estudo prospectivo recente mostrou

que ambos os tratamentos apresentam taxas similares de ovulação e gestação, apesar do tamoxifeno apresentar espessura endometrial significativamente maior em relação ao citrato de clomifeno.⁽¹⁷⁾

INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores de aromatase assumiram a posição de medicamentos de primeira escolha para a indução da ovulação em tratamentos de baixa complexidade em pacientes com SOP, embora a indicação ainda não conste em bula.⁽³⁾

O letrozol apresenta melhores resultados reprodutivos de mulheres inférteis com SOP, quando comparado ao citrato de clomifeno. A dose diária pode variar de 2,5 a 7,5 mg, mas espera-se ovulação em cerca de 70% das mulheres em resposta ao tratamento com 5 mg/dia⁽¹⁸⁾ em protocolo semelhante ao utilizado para o citrato de clomifeno (Figura 1).

Em metanálise recente da Cochrane, com alto nível de evidência, a estimulação ovariana para coito programado com letrozol foi superior ao citrato de clomifeno em relação ao índice de nascidos-vivos e gestação clínica, não mostrando diferenças entre os tratamentos para taxas de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), abortamento ou gestação múltipla.⁽¹⁹⁾

GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas podem ser utilizadas para a indução farmacológica da ovulação na infertilidade associada à SOP, principalmente em mulheres que apresentam resistência aos indutores convencionais ou quando a indução prévia para o coito programado ou a inseminação intrauterina não tenha resultado em gravidez.⁽⁵⁾

Recomendam-se doses iniciais de hormônio folículo-estimulante (FSH) recombinante na dose de 50 a 75 UI/dia; na ausência de resposta após 14 dias, preconiza-se regime *step-up*, com aumento da dose diária em 12,5 a 37,5 UI e, depois, a cada sete dias.⁽²⁰⁾ Também é possível o uso da associação de FSH e hormônio luteinizante (LH) tanto recombinante quanto urinário. Essa abordagem de aumento gradual da dose inicial baixa pode levar a ciclos estendidos de tratamento, de até 35 dias, mas sustenta-se pelo benefício do risco menor de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO).⁽⁵⁾

Em relação ao tipo de gonadotrofina, FSH recombinante (FSHr), FSH urinário (FSHu) ou Gonadotrofina menopáusicas humana (HMG), não parece haver diferenças significativas em relação a taxa de nascidos-vivos, gestação múltipla, gestação clínica ou abortamento. Porém, em mulheres que se mostraram resistentes ao citrato de clomifeno, a troca para gonadotrofinas resultou em maiores taxas de nascidos-vivos, sem aumentar as taxas de gestação múltipla em relação a continuação do tratamento com o citrato de clomifeno.⁽²¹⁾ Entretanto, na prática, o tratamento somente deve ser concluído quando há menos de três folículos dominantes, para evitar a ocorrência de gestação tripla, destacando-se o aconselhamento contraceptivo.⁽³⁾

FÁRMACOS ADJUVANTES NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Em protocolos individualizados, principalmente quando há resistência aos indutores de ovulação sozinhos, pode-se considerar a utilização de fármacos adjuvantes, com destaque para sensibilizadores da insulina, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, vitamina D, N-acetilcisteína e coenzima Q10. Cabe destacar, entretanto, que as evidências sobre os benefícios do uso de fármacos adjuvantes na indução da ovulação são limitadas e não sustentam a prescrição como rotina na prática clínica.

METFORMINA

Embora não esteja indicada como primeira linha de tratamento de infertilidade nas pacientes com SOP, a metformina, usada como monoterapia, melhora as taxas de ovulação, de gravidez clínica e de nascidos vivos dessas pacientes, quando comparada a placebo. Entretanto, não há dados que sustentem melhores resultados da metformina isolada, quando comparada ao citrato de clomifeno ou ao letrozol sozinhos.⁽⁵⁾ A metformina isolada, quando comparada com o citrato de clomifeno, mostrou um possível benefício nos índices de nascidos vivos apenas em pacientes não obesas.⁽²²⁾

O tratamento com metformina (dose mínima de 1.000 mg) por pelo menos três meses, seguido pela adição de citrato de clomifeno, pode aumentar a taxa de nascidos vivos entre mulheres com SOP, e sua combinação com citrato de clomifeno pode ser benéfica em mulheres que são resistentes ao citrato de clomifeno isolado. Ao que parece, efeito semelhante também ocorre quando ela é associada ao letrozol.^(3,23)

Existem boas evidências de que a metformina em combinação com citrato de clomifeno pode melhorar as taxas de ovulação e gravidez clínica, mas não melhora as taxas de nascidos vivos, em comparação com o citrato de clomifeno sozinho em mulheres com SOP.^(5,22,24,25) Evidências escassas não conseguiram mostrar benefício nos índices de nascidos vivos com a associação da metformina ao letrozol ou ao *drilling* ovariano laparoscópico.⁽²²⁾

Por fim, a literatura sugere que a metformina pode aumentar as taxas de nascidos vivos entre mulheres submetidas à indução da ovulação com gonadotrofinas de 27% para algo entre 32% e 60%. Porém, a adição de metformina não mostrou diferença nos índices de gestação múltipla, abortamento ou SHO.⁽²⁶⁾ Em ciclos de fertilização *in vitro* com transferência à fresco de embriões, o uso da metformina está associado com menores taxas de SHO, especialmente em pacientes com IMC acima de 26.⁽²⁷⁾

CORTICOSTEROIDES

As evidências de benefício da associação da dexametasona ao citrato de clomifeno nos resultados da gravidez em mulheres com SOP são limitadas. Merecem destaque dois grandes ensaios que avaliaram pacientes anovulatórias resistentes ao citrato de clomifeno, com níveis normais de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), e demonstraram taxas muito superiores de ovulação e gravidez a partir da associação da dexametasona na dose de 2 mg/dia, entre o 3º e o 14º dia do ciclo.^(23,28)

De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, o tratamento combinado pode ser continuado por até seis ciclos se constatada a ocorrência de ovulação, mas deve ser descontinuado imediatamente quando não ocorre essa constatação, haja vista os efeitos adversos significativos e os riscos existentes com o uso de corticosteroides.⁽²⁾

MIO-INOSITOL E D-CHIRO-INOSITOL

A administração de estereoisômeros do inositol, como mio-inositol e *D-chiro*-inositol, pode ser benéfica no manejo da SOP. Pequenos estudos têm associado o uso conjunto de mio-inositol e *D-chiro*-inositol a melhorias em parâmetros como níveis de LH, testosterona livre e insulina de jejum, e no índice HOMA em pacientes obesas com SOP. Um ensaio clínico recente mostrou que a associação de mio-inositol (600

mg) com metformina (500 mg) três vezes ao dia por seis meses foi significativamente mais eficaz do que a metformina isolada, tanto na concepção espontânea como após a indução da ovulação e inseminação intrauterina, bem como no índice de nascidos vivos. Em ambos os grupos, houve melhora dos parâmetros hormonais e bioquímicos.⁽²⁹⁾

A literatura sobre o uso do mio-inositol como opção terapêutica para o tratamento da infertilidade na SOP tem crescido nos últimos anos. Embora seja comercializado na maioria dos países como suplemento alimentar, há evidência que sua ação poderia beneficiar parte das pacientes, via diminuição da produção androgênica, diminuição da resistência à insulina e até mesmo melhoria da qualidade oocitária. A proposta do tratamento é centrada na melhoria do desbalanço hormonal intraovariano ao invés de um indutor de ovulação. No entanto, os estudos ainda são bastantes heterogêneos e com risco de viés elevado, além de limitações relacionadas ao desfecho de nascidos vivos. A dose preconizada é de 2 g a 4 g na apresentação em pós ou 1,2g na apresentação em cápsulas gelatinosas ao dia. A maioria das formulações vem associadas ao ácido fólico ou folato. Novos estudos têm sido desenvolvidos para endereçar os principais pontos de controvérsia^(30,31)

VITAMINA D

A deficiência de 25-hidroxivitamina D (25OHD) – também conhecida como calcidiol, calcifediol, 25-hidroxicolecalciferol ou, para este texto, vitamina D – é altamente prevalente em mulheres com SOP e pode estar associada a aspectos clínicos comumente observados nessa população, como resistência à insulina, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, disfunção menstrual, além do surgimento e agravamento de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Embora os estudos em humanos sejam escassos e pouco consistentes, dados sugerem que a suplementação de vitamina D contribua para o desenvolvimento folicular e a regulação do ciclo menstrual,⁽³²⁾ e apontam a 25(OH)D sérica como um preditor independente do sucesso reprodutivo em ciclos com estimulação ovariana de mulheres com SOP.⁽³²⁾ Uma análise secundária dos dados do estudo *Pregnancy in PCOS I* apontou redução de 44% na frequência de nascidos vivos nessa população quando os níveis de 25(OH)D sérica estavam abaixo de 30 ng/mL e chances progressivamente maiores com níveis ≥ 38 ng/mL, ≥ 40 ng/mL e ≥ 45 ng/mL.⁽³³⁾ Uma análise secundária retrospectiva dos ensaios clínicos *Pregnancy in PCOS II* e *Assessment of Multiple Intrauterine Gestations from Ovarian Stimulation* (AMIGOS) mostrou que a

deficiência da vitamina D (<20 ng/mL) estava associada a redução de 40% nas chances de nascidos vivos apenas no grupo das pacientes com PCOS. Houve também uma associação da deficiência de vitamina D com perda gestacional precoce.⁽³⁴⁾ Dessa forma, diante desses resultados, recomendamos que a vitamina D seja avaliada antes do tratamento e, em caso de deficiência ou insuficiência, seja suplementada. Há uma tendência de se estabelecer como alvo níveis acima de 40 ng/mL.

Ainda faltam estudos que definam níveis séricos e doses adequadas para suplementação em cada grupo de mulheres com SOP, uma vez que os parâmetros desejáveis podem ser distintos entre as situações e diferir dos recomendados para a população ovuladora.

COENZIMA Q10

Um estudo com 101 portadoras de SOP resistentes ao citrato de clomifeno comparou a combinação da coenzima Q10 e citrato de clomifeno com citrato de clomifeno sozinho e mostrou que a espessura do endométrio, a ovulação e as taxas de gravidez eram menores no segundo grupo. Os autores defendem que tal associação poderia ser uma opção eficaz e segura no tratamento de pacientes com SOP resistentes ao citrato de clomifeno, principalmente antes da prescrição de gonadotrofinas ou da indicação do *drilling* ovariano.⁽³⁵⁾

N-ACETILCISTEÍNA

Em um estudo prospectivo incluindo 573 pacientes que receberam citrato de clomifeno em doses diárias de 100 mg isoladamente ou combinado a 1.200 mg/dia de N-acetilcisteína (NAC), iniciados no terceiro dia do ciclo menstrual, por cinco dias, observou-se melhoria significativa da taxa de ovulação com a adição de N-acetilcisteína.⁽¹⁸⁾ Uma metanálise de três estudos concluiu que a espessura endometrial, as taxas de ovulação e as taxas de gravidez são melhoradas pela associação de citrato de clomifeno e N-acetilcisteína, em comparação com o citrato de clomifeno sozinho.⁽²⁵⁾

Recentemente, uma metanálise avaliou o uso de NAC em tratamentos de infertilidade em SOP e mostrou que parece haver benefício em termos de taxa de gravidez clínica e de ovulação. No entanto, a qualidade da evidência foi considerada baixa e novos estudos são necessários.⁽³⁶⁾

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Poucos são os estudos comparando as taxas de gravidez de mulheres com SOP submetidas à inseminação intrauterina e ao coito programado. Em pequenas casuísticas, parece não haver diferenças que justifiquem a escolha de um tratamento em detrimento do outro.⁽³⁷⁾ Dessa forma, a inseminação intrauterina pode ser opção terapêutica secundária na SOP,^(19,38) principalmente quando a gravidez não é atingida pelo coito programado e há resistência do casal à fertilização *in vitro* (FIV). A taxa de gravidez clínica por ciclo pode chegar a 20%, nas melhores perspectivas, mas não se podem aferir com segurança as taxas de nascidos vivos únicos ou múltiplos, em razão da inconsistência dos estudos disponíveis.⁽¹⁾

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

A FIV é considerada a última linha de tratamento da infertilidade por SOP,^(1,3) formalmente indicada às mulheres que não engravidaram com a indução de ovulação para coito programado (ou, eventualmente, para inseminação intrauterina) ou, obviamente, quando existem outras causas de infertilidade, como comprometimento tubário ou infertilidade masculina.⁽⁵⁾

Mulheres com SOP que se submetem à estimulação ovariana para FIV estão sob particular risco de desenvolver a SHO e é necessário dar atenção às estratégias de minimização do risco,⁽⁵⁾ como uso do bloqueio hipofisário com análogos antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), desencadeamento da maturidade folicular com análogos agonistas do GnRH e congelamento total de embriões para transferência em ciclo espontâneo posterior.⁽³⁾ No caso da transferência a fresco, o uso da metformina está associado com menores taxas de SHO, especialmente em pacientes com IMC acima de 26.⁽²⁷⁾

A transferência de embriões frescos é a prática convencional em ciclos de FIV, mas há indícios na literatura de que a transferência de embriões criopreservados (TEC) pode aumentar as chances de sucesso reprodutivo entre as portadoras da SOP, além de ser uma estratégia de prevenção contra a SHO.⁽³⁹⁾

Em um recente estudo multicêntrico randomizado envolvendo 1.508 mulheres com SOP submetidas ao primeiro ciclo de FIV, a TEC resultou em maior frequência de nascidos vivos e em menores taxas de perdas gestacionais e SHO. Entretanto, observou-se incidência significativamente maior de pré-eclâmpsia,

sem aumento de outras complicações da gravidez ou de comprometimento da saúde neonatal.⁽³⁹⁾

MATURAÇÃO DE OÓCITOS *IN VITRO*

Mulheres com SOP ou ovários multifolliculares podem se beneficiar da maturação de óvulos *in vitro* (MIV), pois apresentam maior risco de desenvolver a SHO em protocolos tradicionais de estimulação ovariana, principalmente quando utilizadas gonadotrofinas em doses altas.⁽⁴⁰⁾ Essa estratégia, contudo, deve ser alternativa quando não há outras disponíveis, pois ainda são inconsistentes os relatos de resultados reprodutivos positivos. Uma coorte retrospectiva recente mostrou que o índice cumulativo de nascidos vivos foi maior nas pacientes com fenótipo completo da síndrome (hiperandrogenismo, anovulação e ovários de aspecto policístico ao ultrassom), em relação aos fenótipos incompletos. Esse resultado sugere que pacientes com a apresentação mais grave da doença poderiam se beneficiar mais da MIV em relação às pacientes com apresentações mais brandas.⁽⁴¹⁾ Porém, ainda faltam estudos mais consistentes para avaliar se a MIV seria a melhor opção para pacientes com SOP, com indicação de FIV.

DRILLING OVARIANO LAPAROSCÓPICO (DOL)

Não é uma técnica de uso rotineiro hoje em dia, em razão dos avanços do conhecimento das abordagens comportamentais e farmacológicas, menos invasivas e igualmente eficazes. A principal indicação para a realização do *drilling* ovariano laparoscópico (DOL) em mulheres com SOP anovulatória é a resistência ao citrato de clomifeno, mas o procedimento também pode ser realizado quando não há acesso à monitoração dos ciclos induzidos ou quando as alternativas conservadoras não resultaram em gravidez.^(1,3) Recente revisão sistemática, mostrou que evidências de qualidade moderada mostram que o DOL provavelmente reduz o número de gestações múltiplas. Por outro lado, evidências de baixa qualidade sugerem que pode haver pouca ou nenhuma diferença entre os tratamentos para a probabilidade de uma gravidez clínica, e há incerteza sobre o efeito do DOL em comparação com a indução da ovulação isoladamente no aborto espontâneo. DOL pode resultar em menos SHO. A qualidade da evidência é insuficiente para justificar uma conclusão sobre nascidos vivos, gravidez clínica ou taxa de aborto espontâneo para a análi-

se do procedimento unilateral versus bilateral. Na prática, recomenda-se que esse tratamento se restrinja a situações de exceção, com indicações individualizadas e executada por profissional com experiência na técnica.⁽⁴²⁾

CIRURGIA BARIÁTRICA NA MULHER COM SOP

A literatura sugere a cirurgia bariátrica como opção terapêutica às mulheres com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m² e que não conseguem perder peso por outras intervenções por um período mínimo de 6 a 12 meses.⁽⁵⁾ Embora a cirurgia bariátrica possa melhorar a resistência insulínica e o hiperandrogenismo, o que leva à melhora da irregularidade menstrual e dos índices de ovulação e de gestação espontânea,⁽⁴³⁾ a decisão por sua indicação deve passar pela avaliação das complicações possíveis (estados disabsortivos, problemas emocionais e transtornos alimentares), bem como por suas repercussões sobre a saúde materno-fetal em gestação posterior.⁽⁵⁾ Assim, em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica, a atenção e o gerenciamento preventivo das deficiências nutricionais pré-operatórias e pós-operatórias são importantes e devem acontecer idealmente em um serviço de atendimento interdisciplinar especializado.⁽³⁾

RISCOS DA GRAVIDEZ NA MULHER COM SOP

As mulheres com SOP devem ser informadas de que estão mais frequentemente sujeitas a complicações na gravidez, tanto maternas quanto fetais, e que esses riscos são exacerbados pela obesidade.⁽⁵⁾

No que diz respeito aos resultados da gravidez, as mulheres com SOP têm riscos significativamente maiores de desenvolver diabetes melito gestacional, hipertensão induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia, ou de parto pré-termo; recém-nascidos dessas mulheres parecem ser mais frequentemente pequenos ou grandes para a idade gestacional e internados em unidade de terapia intensiva neonatal, e há risco aumentado de óbito perinatal não relacionado à gestação múltipla.⁽⁴⁴⁾

A metformina deve ser interrompida caso a paciente engravide. Estudos longitudinais mostram efeitos deletérios de longo prazo nos filhos de pacientes com SOP que usaram a medicação durante toda a gravidez. O uso de metformina du-

rante a gestação esteve associado a quadros de sobrepeso e obesidade nas crianças após quatro anos de vida.⁽⁴⁵⁾

O mio-inositol tem sido testado na prevenção de diabetes gestacional nas pacientes com SOP. Alguns estudos mostraram que 2 g 2x/dia parece melhorar a homeostase glicêmica, diminuir a incidência de diabetes gestacional e melhorar as taxas de parto prematuro. Mas no entanto, a qualidade da evidência ainda é baixa para se recomendar seu uso universal.⁽⁴⁶⁾

CONCLUSÃO

A SOP é causa frequente de infertilidade, e o tratamento inicial deve ser conhecido do ginecologista geral. A propedêutica inicial e o tratamento de baixa complexidade são capazes de trazer benefícios para boa parte das pacientes. As que não alcançarem sucesso devem ser referenciadas a centros de tratamento de alta complexidade em infertilidade.

REFERÊNCIAS

1. Tarlatzis BC, Fauser BCJM, Legro RS, Norman RJ, Hoeger K, Pasquali R, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):462–77.
2. Practice T, Medicine R. Use of clomiphene citrate in infertile women: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(2):341–8.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364–79.
4. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4048–58.
5. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome:

An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687–708.

- 6.** Mulders AGMJ, Laven JSE, Eijkemans MJC, Hughes EG, Fauser BCJM. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: A meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):429–49.
- 7.** Baghdadi LR, Abu Hashim H, Amer SAK, Palomba S, Falbo A, Al-Ojaimi E, et al. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: A collaborative meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):227–41.
- 8.** Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–26.
- 9.** Hutchison SK, Stepto NK, Harrison CL, Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):48–56.
- 10.** Harrison CL, Stepto NK, Hutchison SK, Teede HJ. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):351–7.
- 11.** Scott D, Harrison CL, Hutchison S, De Courten B, Stepto NK. Exploring factors related to changes in body composition, insulin sensitivity and aerobic capacity in response to a 12-week exercise intervention in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2017;12(8):1–13.
- 12.** Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, Razquin C, Rico-Campà A, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients*. 2018;10(4):1–24.
- 13.** Shang Y, Zhou H, He R, Lu W. Dietary Modification for Reproductive Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(November).

- 14.** Hurst BS, Hickman JM, Matthews ML, Usadi RS, Marshburn PB. Novel clomiphene “stair-step” protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):510.e1-510.e4.
- 15.** Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade’s experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982;37(2):161–7.
- 16.** Homburg R. Clomiphene citrate - End of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2043–51.
- 17.** Sharma S, Choudhary M, Swarankar V, Vaishnav V. Comparison of Tamoxifen and Clomiphene Citrate for Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Prospective Study. *J Reprod Infertil.* 2021;22(4):274–81.
- 18.** Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: A cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(2):218–22.
- 19.** Franik S, Le Q-K, Kremer JAM, Kiesel L FC. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;
- 20.** Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;91(4 SUPPL.):1533–5.
- 21.** Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(1).
- 22.** Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(12).
- 23.** Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S OG. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate – resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate level ... Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clom. *Fertil Steril.* 2016;78(June):1001–4.

- 24.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):251–68.
- 25.** Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):64–76.
- 26.** Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BWJ, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1).
- 27.** Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2020;3(8):e2011995.
- 28.** Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1805–8.
- 29.** Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, Khadgawat R, Vanamail P, Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511–4.
- 30.** Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12):CD012378.
- 31.** Azizi Kutenaei M, Hosseini Teshnizi S, Ghaemmaghami P, Eini F, Roozbeh N. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):3105–15.

- 32.** Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;26(13):53–60.
- 33.** Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: Secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3027–35.
- 34.** Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(2):369–78.
- 35.** El Refaeey A, Selem A, Badawy A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(1):119–24.
- 36.** Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):243–56.
- 37.** Wisner A, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Holzer H, Tulandi T. Controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovarian syndrome with or without intrauterine insemination. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):502–4.
- 38.** Ghomian N, Khosravi A, Mousavifar N. A randomized clinical trial on comparing the cycle characteristics of two different initiation days of letrozole treatment in clomiphene citrate resistant PCOS patients in IUI cycles. *Int J Fertil Steril.* 2015;9(1):17–26.
- 39.** Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(6):523–33.
- 40.** Committee TP. In vitro maturation: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(3):663–6.
- 41.** MacKens S, Pareyn S, Drakopoulos P, Deckers T, Mostinckx L, Blockeel C, et al. Outcome of in-vitro oocyte maturation in patients with PCOS: Does phenotype have an impact? *Hum Reprod.* 2020;35(10):2272–9.

- 42.** Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(2).
- 43.** Lee R, Joy Mathew C, Jose MT, Elshaikh AO, Shah L, Cancarevic I. A review of the impact of bariatric surgery in women with polycystic ovary syndrome. *Cureus.* 2020;12(10).
- 44.** Palomba S, De Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575–92.
- 45.** Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5–10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019;3(3):166–74.
- 46.** Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):55–68.

CAPÍTULO 9

COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS E PERINATAIS EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Juliana de Souza Carneiro¹

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva¹

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Como citar:

Carneiro JS, Rosa e Silva AC. Complicações gestacionais e perinatais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. In: Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 9, p. 121-40. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO nº 1, Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina frequente em mulheres em idade reprodutiva. O quadro clínico é manifesto por anovulação crônica hiperandrogênica, acompanhada muitas vezes de infertilidade; além disso, essa condição está associada ao aumento de distúrbios do metabolismo glicídico e a diversos outros riscos em longo prazo. Uma vez gestante, a mulher portadora de SOP apresenta risco aumentado em 2,8 vezes para o diabetes gestacional, em 2,0 a 4,0 vezes para o desenvolvimento de síndromes hipertensivas da gestação e em 2,3 vezes para internação em UTI neonatal. Independentemente do excesso de peso, que é comumente associado à síndrome e que certamente potencializa o risco de complicações, a SOP por si só promove alterações que cursam com a elevação dessas complicações. Esta é uma revisão narrativa sobre as potenciais complicações gestacionais relacionadas à SOP e compila a literatura mais atual sobre o tema.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Gestação; Desfechos gestacionais; Diabetes gestacional; Hipertensão gestacional

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada pela presença de anovulação crônica, manifesta clinicamente por irregularidade menstrual, associada ao hiperandrogenismo, seja ele clínico ou laboratorial (*Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004*).^(1,2)

Do ponto de vista fisiopatológico, a formação dos microcistos na periferia ovariana ocorre por uma desregulação no padrão de secreção de gonadotrofinas hipofisárias, caracterizada por excesso de liberação de hormônio luteinizante,⁽³⁾ o que acaba promovendo hiperestimulação sobre as células da teca, produtoras de androgênios, em nível suprafisiológico, daí o quadro clínico de hiperandrogenismo. Já do ponto de vista metabólico, o hiperandrogenismo pode levar a alterações que implicam aumento do risco de doença cardiovascular (DCV), com maior acúmulo de gordura em região abdominal (obesidade centrípeta ou central). Essa obesidade central cursa com acúmulo de gordura em vísceras e piora da resistência à insulina (RI), estando esses dois processos diretamente relacionados à ocorrência de DCV.

Além da predisposição à DCV, há forte associação de SOP com obesidade. Em uma metanálise de Lim *et al.*, o risco relativo de sobrepeso em mulheres com SOP foi de 1,95 (1,52-2,5), o de obesidade em geral foi de 2,77 (1,88-4,10) e o de obesidade central foi de 1,73 (1,31-2,30), em relação às mulheres sem a síndrome, com prevalência de sobrepeso ou obesidade nessas população da ordem de 61%.⁽⁴⁾

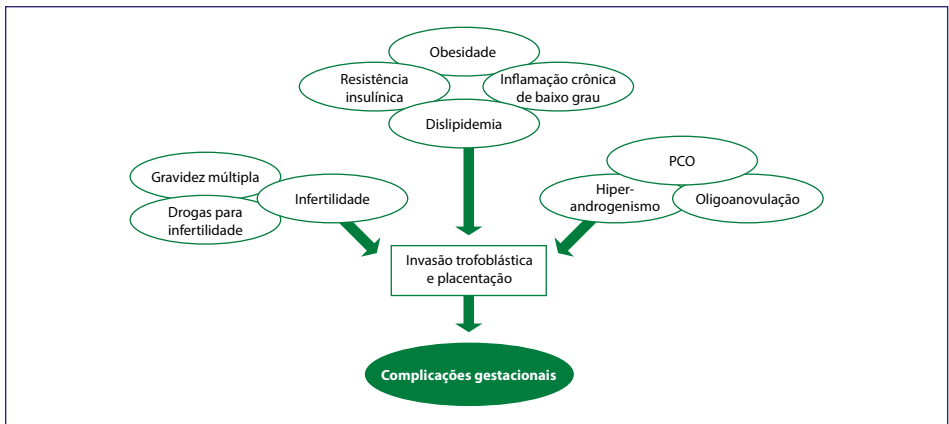
Apesar dessa forte associação com a obesidade, que já determina o incremento de risco de diabetes, a presença de SOP por si só já aumenta o risco de distúrbios do metabolismo glicídico, independentemente da presença ou não de excesso de peso.⁽⁵⁾

Considerando todas essas alterações metabólicas descritas para mulheres com SOP, é possível imaginar que há impacto dessa doença durante o período gestacional, uma vez que a própria gravidez pode desencadear doenças como diabetes e alterações dos níveis pressóricos. E de fato a literatura evidencia um risco relativo de complicações maternas aumentado nessas gestantes com SOP, que ocorre independentemente do fenótipo apresentado por ela e da intensidade das manifestações.⁽⁶⁾ Apesar disso, a presença de hiperandrogenismo piora o prognóstico gestacional.^(6,7) Segundo Palomba *et al.*, a presença de hiperandrogenismo no fenótipo de mulheres com SOP está associada com um aumento quatro vezes maior de eventos adversos na gestação em relação àquelas sem hiperandrogenismo.⁽⁸⁾

Segundo o estudo de Sun *et al.*, o excesso de androgênios pode causar impacto direto nas primeiras fases da gravidez. Em modelos animais, o excesso de androgênios maternos diminui o tamanho da placenta, afeta a habilidade da placenta em nutrir o feto, altera a esteroidogênese placentária e leva a uma desregulação do metabolismo lipídico na prole do sexo feminino durante a vida adulta.⁽⁹⁾

Em estudo de Palomba *et al.*,⁽¹⁰⁾ gestantes com SOP, mesmo em gestações não complicadas, apresentam mudanças histológicas, tais como vilite/intervilites crônicas e aumento da espessura das paredes arteriais dos vilos, que são compatíveis com dano microvascular e inflamação local. Outras alterações subclínicas como inflamação crônica leve⁽¹¹⁾ e comprometimento endotelial,⁽¹²⁾ que também são encontradas em mulheres não gestantes com SOP, podem estar entre os fatores que propiciam o aparecimento de complicações gestacionais. Esse padrão anormal de inflamação crônica leve associada a alterações vasculares estruturais e funcionais subclínicas leva a um estado hipóxico, com modificações fisiológicas anormais e remodelação de vasos espirais e consequente redução do grau de invasão do trofoblasto e placentação anormal.⁽¹³⁾

Além disso, a RI, frequentemente presente em mulheres com SOP, e a dislipidemia também têm sido descritas em associação com a SOP e podem ter papel crucial no aumento de risco de complicações gestacionais nessas mulheres.⁽¹⁴⁾ A figura 1 compila os principais fatores possivelmente envolvidos na fisiopatologia das complicações gestacionais em mulheres com SOP.



Fonte: Modificada de Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015;21(5):575-92.⁽¹⁵⁾

Figura 1. Causas potenciais de aumento de risco para complicações gestacionais em mulheres com SOP

A *Endocrine Society*, em sua publicação contendo uma recomendação de boas práticas clínicas para o diagnóstico e tratamento da SOP, sugere que as pacientes devem ser aconselhadas quanto aos riscos gestacionais e orientadas, quando indicado, sobre perda de peso e mudança de estilo de vida no período pré-concepcional, ou quando a paciente já chega gestante, no início da gestação; essas são as melhores medidas para a redução da incidência de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) e outras complicações.⁽¹⁶⁾

Este capítulo visa compilar a evidência disponível até o momento referente ao impacto da SOP na gestação, apresentando as potenciais complicações ocorridas nessa população de mulheres.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa sobre a literatura disponível até dezembro de 2022, sobre as potenciais complicações decorrentes da presença de SOP em gestantes. A busca de literatura foi realizada na plataforma PubMed, por meio da busca dos MeSHTerms: *Polycystic ovary syndrome AND Pregnancy outcomes NOT Reproductive techniques*; portanto, foram excluídos desta análise estudos que tinham como população-alvo mulheres com SOP submetidas a procedimentos de reprodução assistida, pois esse não era o escopo desta revisão.

A pesquisa gerou 252 artigos, dos quais 97 foram selecionados para leitura na íntegra e 12 foram incluídos na revisão. Desses, cinco eram metanálises, as quais eram compostas basicamente de coortes, estudos de caso-controle e estudos observacionais. Além desses 12 artigos advindos da busca, outros 32 foram selecionados para leitura a partir das referências bibliográficas dos artigos previamente incluídos, totalizando 44 artigos.

Para fins didáticos, os resultados da revisão serão apresentados separadamente como complicações maternas e complicações fetais e perinatais, bem como orientações para abordagem terapêutica na gestação.

RESULTADOS

COMPLICAÇÕES MATERNAS

Abortamento espontâneo

A literatura ainda é controversa na questão da SOP como sendo causa de aumento de risco para abortamento espontâneo.

Há duas metanálises que abordaram esse tema, ambas compostas de estudos observacionais, e mostraram associação significativa entre SOP e aborto. No estudo de Bahri Khomami *et al.*, foram incluídos 21 estudos com mais de 3 mil pacientes com SOP e quase 22 mil controles, em que se verificou um aumento de quase 60% na taxa de abortos em mulheres com a doença (*odds ratio* [OR]: 1,59, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,11-2,28).⁽¹⁷⁾ Esses resultados foram confirmados por Yu *et al.*,⁽¹⁸⁾ e o último consenso de SOP,⁽¹⁹⁾ datado de agosto de 2018, também considera o aborto como sendo mais prevalente em pacientes com SOP, principalmente aquelas com obesidade associada.

Alguns fatores podem ter maior impacto sobre a ocorrência dos abortos; segundo Bahri Khomami *et al.*,⁽¹⁷⁾ a exclusão de gestantes usuárias de metformina evidenciou ainda mais a associação dos abortos com o distúrbio do metabolismo glicídico. Tian *et al.*⁽²⁰⁾ demonstraram um risco de aborto espontâneo oito vezes maior em mulheres com RI do que em mulheres sem esse distúrbio metabólico, não havendo diferença entre mulheres com e sem SOP portadoras de RI, indicando que a hiperinsulinemia em si consiste em fator de risco para o aborto. Esses resultados foram corroborados pelos dados de Al-Blate,⁽²¹⁾ que verificou uma redução de 36% para 8,9% na taxa de abortos precoces em mulheres com SOP que mantiveram o uso de metformina durante a gestação.

Parece haver também um impacto do hiperandrogenismo sobre as taxas de aborto,⁽²²⁾ sendo a ocorrência em mulheres com SOP mais frequente quando o excesso de androgênios está presente no fenótipo.

Porém, faltam ainda evidências consistentes sobre essa questão de aumento do risco de aborto em mulheres com SOP. Dois estudos (duas coortes) falharam em demonstrar uma associação entre SOP e aborto espontâneo.^(22,23) A maior dificuldade desses estudos é atribuir exclusivamente à presença de SOP os desfechos estudados, uma vez que há muitas comorbidades e alterações metabólicas associadas à doença.

Diabetes

Entre todas as complicações gestacionais possíveis em mulheres com SOP, o aumento da prevalência de diabetes diagnosticado durante a gestação é o que apresenta melhor grau de evidência. Os estudos mostram um aumento de quase três vezes na prevalência de DMG em mulheres com SOP (IC de 95%:2,82-2,94),^(18,24-26) embora haja controvérsias em relação ao impacto da obesidade nessa prevalência.

Metanálises que avaliam o aumento de morbidades em gestantes com SOP indicam que o índice de massa corporal (IMC), o fenótipo hiperandrogênico e os níveis de insulina prévios à gestação aumentam a prevalência de diabetes nessa população de pacientes.

Entretanto, essas associações não aparecem de forma clara em todos os estudos. No seguimento de uma coorte prospectiva com 738 pacientes (144 com SOP e 594 gestantes saudáveis), verificou-se que o desenvolvimento de DMG nas pacientes com SOP ocorreu independentemente de IMC, idade, modo de concepção (espontâneo ou por meio de reprodução assistida) e idade, excluindo-se gestações múltiplas.⁽²⁷⁾ Também uma coorte retrospectiva sueca com 3.787 pacientes com SOP e 1.191.336 pacientes controles sem SOP identificou aumento de 2,32 vezes na prevalência de diabetes (já ajustado para confundidores, inclusive IMC), em que o papel do excesso de peso não ficou bem estabelecido. Vale ressaltar que, entre mulheres que desenvolveram DMG, as pacientes com SOP tiveram mais frequentemente outras complicações associadas ao diabetes do que pacientes sem SOP,^(28,29) indicando uma base fisiopatológica diretamente ligada à SOP que não somente o distúrbio do metabolismo glicídico.

O mecanismo pelo qual o DMG ocorre mais frequentemente em mulheres com SOP não está completamente esclarecido, porém alguns fatores relacionados à doença (SOP) são apontados como os fatores predisponentes. Além do sobrepeso e da obesidade pré-gestacional, que é comum nessa população de mulheres, essas gestantes costumam ter ganho de peso mais significativo ao longo da gravidez, em comparação a gestantes sem SOP de mesmo IMC.⁽³⁰⁾

A piora na sensibilidade periférica à ação da insulina durante a gestação é fisiológica, como uma resposta à produção de hormônio lactogênio placentário pelo trofoblasto. Entretanto, em mulheres com SOP essa resistência à ação da insulina piora de maneira muito significativa e é acompanhada do aumento dos níveis androgênicos, que também é fisiológico durante a gestação, mas é muito mais acentuado em mulheres portadoras da SOP.⁽⁷⁾ O fenótipo hiperandrogênico em si tem sido associado ao desenvolvimento de DMG mais frequentemente do que os outros fenótipos da SOP.⁽⁸⁾

O desenvolvimento de outras complicações em gestantes com DMG também é comum, sendo mais prevalente em gestantes portadoras de SOP. Em estudo publicado por Aktun *et al.*,⁽³¹⁾ entre 1.360 gestantes diagnosticadas com DMG, 150 eram portadoras de SOP; ao parear essas gestantes para DMG sem SOP (N = 160

gestantes), esses autores encontraram risco aumentado para hipertensão gestacional – HG (risco 2,4 vezes maior), pré-eclâmpsia – PE (risco 2 vezes maior) e hipoglicemia neonatal (risco 3,2 vezes maior) nas gestantes com DMG associado a SOP, em comparação com aquelas sem a síndrome. Em contrapartida, não encontraram diferença na incidência de parto cesáreo, prematuridade, polidrâmnio, oligoidrâmnio, macrossomia, síndrome do desconforto respiratório e taquipneia transitória do recém-nascido.

Desordens hipertensivas: HG e PE

A associação de desordens hipertensivas na gestação com a preexistência de SOP está bem documentada na literatura. Todas as cinco metanálises analisadas sobre complicações gestacionais de pacientes com SOP indicaram um aumento significativo de HG e PE nessas gestantes. O risco para esses distúrbios estão aumentados entre 2,58 e 4,07 vezes para HG e em 1,87 a 4,23 para PE,^(17,18,24-26) mesmo considerando todos os ajustes para amostras heterogêneas.

Vários são os mecanismos aventados para o desencadeamento de síndromes hipertensivas nas mulheres com SOP. Sabe-se que a elevação de insulina na gravidez é fisiológica, entretanto um estudo de Lorentzen *et al.*⁽³²⁾ evidenciou que gestantes que desenvolvem HG/PE têm níveis insulinêmicos muito mais elevados do que gestantes não complicadas, indicando um papel importante da RI hiperinsulinêmica no desenvolvimento de hipertensão na gestação.⁽³³⁾ Também a hiperinsulinemia pode acarretar aumento da reabsorção renal de sódio e estimulação do sistema nervoso simpático⁽³⁴⁾ e levar à piora da função endotelial.⁽³⁵⁾

Soma-se a essas alterações o hiperandrogenismo. Segundo estudo de Schobel *et al.*,⁽³⁶⁾ a testosterona livre poderia mediar mudanças hemodinâmicas que favoreceriam um *status* simpático e uma hiperatividade vascular, o que leva ao desenvolvimento da PE. Inclusive, o aumento dos níveis androgênicos tem sido associado à incidência e à extensão de alterações microscópicas na invasão trofoblástica precoce e na placentação.^(10,30,37)

Além dessas alterações hormonais favorecendo o desenvolvimento da hipertensão, a presença de SOP já foi associada a vilite/intervilites crônicas e aumento da espessura das paredes arteriais dos vilos, que são compatíveis com dano microvascular e inflamação local;⁽¹⁰⁾ essas alterações histológicas foram descritas inclusive em placentas de mulheres com SOP que não apresentaram complicações durante a gestação,⁽¹⁰⁾ sugerindo que isso seja consequência da própria SOP. Essas alterações

acarretam um estado de hipoxemia local com remodelação de vasos, comprometendo a invasão trofoblástica e o desenvolvimento placentário.⁽¹³⁾

Outras alterações subclínicas, como inflamação crônica leve⁽¹¹⁾ e comprometimento endotelial,⁽¹²⁾ que também são encontradas em mulheres não gestantes com SOP, podem estar entre os fatores que propiciam o aparecimento de complicações gestacionais nessas mulheres.

Há, entretanto, estudos observacionais que falharam em confirmar a associação entre SOP e hipertensão na gestação.^(38,39)

VIA DE PARTO

A literatura não é conclusiva em apontar para um aumento da taxa de cesárea em gestantes portadoras de SOP. Entre as cinco metanálises incluídas neste capítulo, três apontaram para uma maior taxa de cesáreas nessas pacientes;^(17,18,26) as outras duas, mais antigas, não conseguiram comprovar essa associação.^(24,25) Nesses últimos dois estudos, após ajuste para variáveis de confusão, não houve aumento significativo na taxa de cesáreas em mulheres com SOP, sendo o resultado inicial provavelmente influenciado pelo IMC e pela prevalência de macrossomia fetal.

OUTRAS COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

A literatura ainda é escassa na comprovação da associação da SOP com alterações como oligoidrâmnio e polidrâmnio,⁽¹⁸⁾ rotura prematura de membranas,⁽¹⁸⁾ aumento da ocorrência de gestação múltipla,⁽²⁴⁾ apesar de serem comuns os tratamentos de reprodução assistida nessas pacientes por causa da anovulação.⁽¹⁷⁾

COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS

De maneira geral, todos os impactos metabólicos e clínicos apresentados acima teriam potencial para interferir no desenvolvimento e no crescimento fetal, bem como na sua vitalidade durante a vida intrauterina. De acordo com Barker,⁽⁴⁰⁾ o ambiente endócrino e nutricional desfavorável presente em gestantes com SOP (por exemplo: hiperinsulinêmico) induz uma reprogramação fetal intrauterina que afeta os sistemas neuroendócrinos reguladores de peso corporal, ingesta alimentar e metabolismo, com consequências em longo prazo na saúde da prole.

O seguimento em longo prazo tem sido feito em algumas coortes de crianças nascidas de gestantes com SOP, entretanto informações referentes ao impacto mais imediato sobre os conceitos no período intrauterino e periparto já são descritas na literatura.

PARTO PRÉ-TERMO

De maneira geral, a literatura tende a mostrar um aumento das taxas de partos pré-termo associados à SOP, com aumento de risco variando de 1,52 a 2,20.^(18,24-26) De modo geral, não fica claro, entretanto, se esses partos seriam espontâneos ou induzidos, exceto pelo estudo de Wang *et al.*,⁽²⁷⁾ no qual a maior frequência de partos pré-termo esteve mais associada à realização de procedimentos de reprodução assistida. Além disso, associações como PE e gemelaridade também foram fatores confundidores em diversos estudos observacionais.⁽³⁹⁾

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO PESO AO NASCIMENTO

A associação entre SOP e alterações de tamanho e peso fetal é, de maneira geral, fraca ou ausente. Em estudo de metanálise realizado por Kjerulff *et al.*,⁽²⁵⁾ houve maior incidência de neonatos pequenos para a idade gestacional – PIG (RR 0,62, IC de 95%: 1,35-5,10), no entanto essa diferença não persistiu em metanálises mais recentes.^(18,24) Também não houve comprovação da associação entre SOP e o desenvolvimento de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) em nenhum dos estudos analisados.

A RCIU e a ocorrência de fetos PIG se associam a defeitos na função placentária que geram redução do suprimento sanguíneo para o feto, consequentemente comprometendo a nutrição, o crescimento e o desenvolvimento do feto.⁽¹⁵⁾ A SOP cursa com diversos fatores, conforme demonstramos anteriormente, que podem estar associados com injúria vascular no leito placentário,⁽¹²⁾ defeitos de placentação⁽²⁹⁾ e inflamação leve de vilos,⁽¹¹⁾ por isso faz sentido fisiológico pensar que essas intercorrências gestacionais seriam mais frequentes nessas mulheres.

Ao contrário desse cenário clínico desfavorável para o crescimento fetal, devido à forte associação de SOP com diabetes, seja ele gestacional ou não, seria esperada maior prevalência de fetos grandes para a idade gestacional (GIG) e de macrosomia fetal. Como já é bem conhecido, o DMG traz repercussões no crescimento fetal para o desenvolvimento, na formação de polidrâmnio e, consequentemente, nas taxas de prematuridade e partos cirúrgicos ou instrumentados. Entretanto, a comprovação de uma associação entre SOP (neste caso ajustada por IMC) e neonatos GIG ou macrossômicos não foi demonstrada em nenhuma das metanálises encontradas.^(18,24-26) A tabela 1 sumariza as principais complicações gestacionais pesquisadas e os resultados encontrados nos artigos utilizados para a confecção desta revisão.

Tabela 1. Principais complicações gestacionais avaliadas para pesquisa de associação com a SOP (baseada nas referências bibliográficas deste artigo)

| | BOOMSMA ET AL. (2006) ⁽²⁴⁾ | KJERULFF ET AL. (2011) ⁽²⁵⁾ | QIN ET AL. (2013) ⁽²⁶⁾ | YU ET AL. (2016)* ** ⁽¹⁸⁾ | BAHRI KHO-MAMI ET AL. (2019) ⁽¹⁷⁾ |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Aborto | * | * | * | 2,87 (1,65-4,98) | 1,59 (1,11-2,28) |
| Hipertensão gestacional | 3,67 (1,98-6,81) | 4,07 (2,75-6,02) | 3,07 (1,82-5,18) | 2,46 (1,95-3,09) | 2,58 (1,95-3,41) |
| PE | 3,47 (1,95-6,17) | 4,23 (2,77-6,46) | 3,28 (2,06-5,22) | 2,79 (2,29-3,38) | 1,87 (1,55-2,25) |
| DMG | 2,94 (1,70-5,08) | 2,82 (1,94-4,11) | 2,81 (1,99-3,98) | 2,78 (2,27-3,40) | 2,89 (2,37-3,54) |
| Parto pré-termo | 1,75 (1,16-2,62) | 2,20 (1,59-3,04) | 1,34 (0,56-3,23) | 1,52 (1,22-1,90) | * |
| Cesárea | 1,56 (1,20-2,02) | 1,41 (0,96-2,07) | 1,08 (0,17-6,89) | 1,25 (1,15-1,36) | 1,39 (1,23-1,57) |
| Indução do trabalho de parto | * | * | * | * | 2,55 (1,23-5,30) |
| Parto vaginal instrumentado | 1,37 (0,80-2,35) | 1,56 (0,93-2,63) | * | * | * |
| PIG | 1,16 (0,31-5,12) | 2,62 (1,35-5,10) | * | 1,14 (0,93-1,39) | * |
| GIG | * | 1,56 (0,92-2,64) | * | 1,45 (0,96-2,20) | * |
| Macrossomia | 1,13 (0,73-1,75) | * | * | 1,2 (1,00-1,57) | * |
| UTI neonatal | 2,31 (1,25-4,26) | 2,32 (1,40-3,85) | * | * | * |
| Mortalidade perinatal | 3,07 (1,03-9,21) | * | * | 1,83 (1,06-3,16) | * |
| Malformações | 0,70 (0,11-4,39) | * | * | 0,94 (0,36-2,42) | * |
| Oligodrâmnio | * | * | * | 0,46 (0,15-1,48) | * |
| Polidrâmnio | * | * | * | 1,03 (0,42-2,53) | * |
| RCIU | * | * | * | 2,02 (0,71-5,74) | * |
| Ruptura prematura de membranas | * | * | * | 0,81 (0,22-2,97) | * |
| Hipoglicemia neonatal | * | * | * | 2,85 (1,93-4,22) | * |
| SARA | * | * | * | 1,24 (0,80-1,93) | * |

* Refere-se a fatores não avaliados no estudo citado. A maioria dos dados está representada em *odds ratio* com intervalo de confiança de 95% (OR, IC de 95%), exceto o estudo de Yu *et al.* (2016)**, que está em risco relativo (RR, IC de 95%). PE: pré-eclâmpsia; DMG: *diabetes mellitus* gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; UTI: unidade de terapia intensiva; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda.

OUTRAS COMPLICAÇÕES FETAIS E PERINATAIS

Várias outras intercorrências gestacionais vêm sendo apontadas como possíveis complicações da gestação de mulheres com SOP. O quadro 1 resume essas situações e aponta o grau de evidência atribuída a cada uma dessas condições, considerando a literatura até o momento.

Quadro 1. Possíveis complicações fetais e neonatais de gestações de mulheres portadoras da SOP e o grau de evidência científica disponível de cada condição

| COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS | NÍVEL DE EVIDÊNCIA | TIPO DE ESTUDO DISPONÍVEL | DESFECHO |
|---------------------------------|--------------------|---|---|
| Aspiração meconial | B | Observacional (coorte de base populacional) | Maior risco de aspiração meconial OR: 2,02, IC de 95%: 1,13-3,61 (Roos <i>et al.</i> , 2011 ⁽⁴¹⁾) |
| Mortalidade perinatal | A | Metanálise (2) | Maior risco de mortalidade perinatal OR: 1,83, IC de 95%: 1,06-3,16 (Yu <i>et al.</i> , 2016 ⁽¹⁸⁾). Não foram detectados vieses. OR: 3,07, IC de 95%: 1,03-9,21 (ajustado por gestações múltiplas). Causas de mortalidade perinatal incluíram: malformações letais, insuficiência cervical, sepse e descolamento prematuro da placenta. |
| Natimorto | B | Observacional (coorte de base populacional retrospectivo) | A ocorrência de natimorto foi de 3,3% na SOP, em comparação com 1,6% em grupos controle ($p < 0,001$). (Hart <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁴²⁾) |
| Baixo Apgar de 5 minutos | B | Observacional (coorte de base populacional retrospectivo) (2) | Maior frequente baixo Apgar de 5 minutos em nascituros de gestantes SOP (4,2% <i>versus</i> 1,8%, $p < 0,001$), o qual continuou mais elevado após ajustes para fatores de risco gestacional e nascimento pré-termo (OR: 1,46, IC de 95%: 1,10-1,93). (Doherty <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁴³⁾) Aumento da incidência de Apgar de 5 minutos baixo (<7) (OR: 1,41, IC de 95%: 1,09-1,83). (Roos <i>et al.</i> , 2011 ⁽⁴¹⁾) |
| Hipoglicemia neonatal | A | Metanálise | Maior risco de hipoglicemia perinatal (RR: 2,85, IC de 95%: 1,93-4,22; $p < 0,001$). (Yu <i>et al.</i> , 2016 ⁽¹⁸⁾) |
| SARA | A | Metanálise | NÃO houve associação entre SOP e síndrome do desconforto respiratório (RR: 1,24; IC de 95%: 0,80-1,93; $p = 0,336$). (Yu <i>et al.</i> , 2016 ⁽¹⁸⁾) |
| Malformações congênitas | A | Metanálise | Não foi observada associação entre malformações congênitas e SOP. Alguns estudos observacionais procuram descrever algumas associações, mas sem confirmação estatística. (Boomsma <i>et al.</i> , 2006 ⁽²⁴⁾) |

SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

Por conta de todas essas complicações descritas, parece haver maior frequência de internações em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal de crianças nascidas de gestantes com SOP.^(24,26) As causas mais frequentes para essas internações são: maior incidência de prematuridade, tratamento para infertilidade, gestação múltipla, parto pré-termo iatrogênico, DMG e desordens hipertensivas.⁽⁴⁴⁾

Além disso, dado o microambiente intrauterino adverso em que ficaram essas crianças, há uma preocupação de que possa haver repercussões em longo prazo nos filhos de mulheres com SOP, implicando disfunções reprodutivas e metabólicas.

Numa cohort finlandesa de nascimentos, foram acompanhadas quase 1.106.000 crianças nascidas entre 1996 e 2014, com seguimento que variou de 4 a 22 anos, incluindo mais de 24mil filhos de mães com diagnóstico de SOP ou infertilidade relacionada anovulação crônica. Verificou-se um aumento significativo do desenvolvimento de obesidade infantil na prole de pacientes SOP, aumentando de em 58% a incidência de obesidade em crianças menores de 9anos (HR:1,58; IC 95% 1,30–1,81) e em 37% em crianças entre 10-16anos (HR 1,37; IC 95% 1,19–1,57); entretanto, o mesmo não foi observado em adolescentes com mais de 16anos⁽⁴⁵⁾. Porém, poucos são os estudos que avaliam em médio e longo prazo os efeitos da SOP nas crianças nascidas de mulheres SOP e isso dificulta a obtenção de dados mais concretos sobre o impacto da doença durante a gestação. Há também, alguns relatos, baseados em revisões não sistemáticas, que sugerem maior frequência de internações durante a infância e a adolescência e maior prevalência de distúrbios metabólicos, de doenças do sistema nervoso central e de asma.⁽⁴³⁾

ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA PACIENTE COM SOP GESTANTE

Considerando que a maior parte das complicações gestacionais na SOP são consequência do excesso de androgênios e da hiperinsulinemia, parece óbvio que o manejo do excesso de peso e do excesso de insulina deve fazer parte do tratamento destas mulheres ao longo da gestação. Todos os guidelines que tratam desta questão em situações de SOP ou não-SOP implicam na alimentação com restrição calórica e de carboidratos e na atividade física regular, convencionalmente chamada de “mudança de estilo de vida” (que aqui chamaremos de MEV).

Uma cohort prospectiva com 5628 de mulheres da Nova Zelândia, Austrália, Reino Unido e Irlanda, dentre as quais 354 eram portadoras de SOP (autodeclarado), verificou-se que não houve diferença no risco gestacional entre mulheres com e sem SOP. Entretanto, nesta população as mulheres com SOP tinham um estilo de vida mais favorável, com prática de atividade física regular, ausência de consumo de tabaco e ausência de consumo do álcool e uso de polivitamínicos. As diferenças nas complicações gestacionais quando ajustada para estes fatores evitava o aumento na prevalência de desfechos negativos, sugerindo que a MEV adotada em período pré-concepcional e mantida durante a gestação pode reduzir os riscos gestacionais inerentes à presença da síndrome⁽⁴⁶⁾.

A resistência à insulina (RI) e consequente hiperinsulinemia também é tratada com o uso de metformina. De acordo com o guideline mais atual para a abordagem de mulheres com SOP esta medicação tem comprovado benefício e indicação

formal de uso na presença de excesso de peso e, principalmente, em mulheres com comprovada RI ou intolerância à glicose em não gestantes, inclusive no período pré-concepcional com benefício nas taxas de concepção^(47,48). Entretanto, a literatura é ainda controversa com relação à segurança do uso da metformina na gestação.

Os estudos que propõe o uso de metformina em gestantes tanto podem ser para reduzir complicações gestacionais em pacientes obesas como para mulheres com SOP. Em 2015, um estudo randomizado controlado (RCT) incluindo 436 mulheres gestantes obesas (com IMC maior que 30Kg/m²), que foram alocadas para receber metformina (0,5 a 2,5g/dia) ou placebo, não encontrou diferença nos desfechos gestacionais, sendo eles peso ao nascimento ou a presença de comorbidades durante a gestação, bem como eventos adversos maternos ou fetais (exceto diarreia e vômitos nas gestantes usuárias de metformina)⁽⁴⁹⁾. Um outro RCT (PregMet2), incluindo quase 500 gestantes com SOP, suecas, norueguesas e islandesas, entre 2012 e 2017, que foram alocadas para receber 2g de metformina ou placebo. Embora tenha havido uma redução de 10 para 5% nas taxas de aborto tardio e parto pré-termo no grupo que recebeu metformina, esta diferença não chegou a ser estatisticamente significativa, tampouco houve redução na prevalência de diabetes gestacional nas usuárias de metformina (OR 1,09, IC95% 0,69–1,66; p=0,75)⁽⁵⁰⁾. Vale ressaltar que não houve aumento de eventos adversos pelo uso da metformina nem nas mães e nem nos bebês⁽⁵⁰⁾.

Em contrapartida, em uma cohort sueca com mais de um milhão de nascimentos de 2006 a 2016, demonstrou redução em 29% do risco de pré-eclâmpsia (OR = 0.71, 0.51–0.97), de macrossomia e de fetos grandes para a idade gestacional, sem registro de aumento de eventos adversos⁽⁵¹⁾. Entretanto, observou-se maior prevalência de obesidade em crianças nascidas de mães com SOP que usaram metformina⁽⁵¹⁾.

Diante destes resultados tão conflitantes pode-se compreender por que a liberação da metformina para uso em gestantes ainda não foi incorporada aos protocolos de muitas sociedades médicas, além dos resultados divergentes há falta de informações de segurança para a prole em médio e longo prazo, proveniente de estudo de alta qualidade. Um dos poucos dados disponíveis sobre esse tema vem de uma cohort finlandesas de nascimentos entre 2004 e 2016, em que foram avaliadas mulheres que receberam metformina associada (n=889) ou não (N=3967) à insulina ou insulina isoladamente (com exceção de diabetes tipo I) (N=5273). Embora tenha havido maior incidência de nascimentos com recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em usuárias de metformina em comparação com insulina isolada, não

foram identificados eventos adversos em médio e longo prazo do uso da metformina ou da insulina ⁽⁵²⁾.

Alguns países já têm recomendado o uso de metformina em gestantes, tais como Reino Unido ⁽⁵³⁾, Escócia e Canadá ⁽⁵⁴⁾, isoladamente ou em associação com a insulina. Em contraste, a ADA (American Diabetes Association) recomenda o uso de insulina como primeira linha no tratamento do diabetes gestacional, porém, classifica a metformina como categoria B para o uso na gestação devido à falta de evidência de segurança na prole em longo prazo e de eficácia para a redução de morbidades na gestação ⁽⁵⁴⁾. Em concordância com as orientações da ADA, o último consenso para o manejo da SOP não recomenda o uso de metformina nas gestantes com SOP e reforça a necessidade de MEV ⁽⁴⁷⁾. Além disso, no manejo destas pacientes ao longo do pré-natal recomenda pelo rastreamento precoce do diabetes, de preferência com TTOG no período pré-concepcional, e quando não foi possível, antes das 20 semanas de gestação. No caso de exames normais, novo TTGO deve ser repetido entre 24 e 28 semanas de gestação ^(47,48).

CONCLUSÃO

Mulheres portadoras de SOP devem ser orientadas quanto aos riscos gestacionais associados a essa síndrome. O aconselhamento e a avaliação pré-concepcionais são desejáveis, avaliando-se o excesso de peso e a presença de distúrbios do metabolismo glicídico (intolerância à glicose e diabetes pré-gestacional), recomendando-se, quando aplicável, redução do peso antes da gestação e mudanças nos hábitos de vida (alimentação saudável e atividade física) para melhora do padrão metabólico, preferencialmente, antes da concepção e mantido durante a gestação. Uma vez gestante, o médico obstetra que acompanha a paciente deve manter vigilância mais rigorosa para potenciais intercorrências associadas, bem como realizar o rastreamento para identificação precoce de complicações para evitar desfechos indesejáveis, principalmente DMG, síndromes hipertensivas e complicações neonatais. O uso de metformina ainda não é formalmente indicado uma vez que os estudos são divergentes em provar a eficácia do medicamento na redução dos riscos gestacionais e da melhora dos desfechos, além de não haver evidência de alta qualidade sobre a segurança do medicamento na prole em médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
2. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. *Polycystic ovary Syndrome.* Oxford (UK): Blackwell; 1992.
3. Fritz MA, Speroff L. Anovulação Crônica e Síndrome do ovário policístico. In: *Anovulação crônica e síndrome do ovário policístico.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. p. 507-44.
4. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618-37.
5. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acien M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril.* 1999;72(1):32-40.
6. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod.* 2015;30(10):2396-403.
7. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, et al. Changes in androgens and insulin sensitivity indexes throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationships with adverse outcomes. *J Ovarian Res.* 2010;3:23.
8. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1805-11.
9. Sun M, Maliqueo M, Benrick A, Johansson J, Shao R, Hou L, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(11):E1373-85.

- 10.** Palomba S, Russo T, Falbo A, Di Cello A, Tolino A, Tucci L, et al. Macroscopic and microscopic findings of the placenta in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2838-47.
- 11.** Orio FJ, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanovà L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):2-5.
- 12.** Orio FJ, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4588-93.
- 13.** Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand? *Placenta.* 2012;33(Suppl 2):e16-22.
- 14.** Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:745-63.
- 15.** Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-92.
- 16.** Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
- 17.** Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2019;20(5):659-74.
- 18.** Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(51):e4863.
- 19.** Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011;195(6):S65-112.

- 20.** Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1430-3.
- 21.** Al-Biate MAS. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(3):266-9.
- 22.** Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2134-9.
- 23.** Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1176-83.
- 24.** Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):673-83.
- 25.** Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):558.e1-558.e6.
- 26.** Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56.
- 27.** Wang Y, Zhao X, Zhao H, Ding H, Tan J, Chen J, et al. Risks for gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension are increased in polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int.* 2013;2013:182582.
- 28.** Palomba S, Falbo A, Russo T, Rivoli L, Orio M, Cosco AG, et al. The risk of a persistent glucose metabolism impairment after gestational diabetes mellitus is increased in patients with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2012;35(4):861-7.
- 29.** Palomba S, Marotta R, Di Cello A, Russo T, Falbo A, Orio F, et al. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):898-904.

- 30.** Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Orio F, Tolino A, Colao A, et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2942-51.
- 31.** Aktun HL, Yorgunlar B, Acet M, Aygun BK, Karaca N. The effects of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):139-42.
- 32.** Lorentzen B, Birkeland KI, Endresen MJ, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(1):22-7.
- 33.** Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2393-8.
- 34.** Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995;75(3):473-86.
- 35.** Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001;22(1):36-52.
- 36.** Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;335(20):1480-5.
- 37.** Palomba S, Russo T, Falbo A, Di Cello A, Amendola G, Mazza R, et al. Decidual endovascular trophoblast invasion in women with polycystic ovary syndrome: an experimental case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2441-9.
- 38.** Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(1):31-6.
- 39.** Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(2):226-9.
- 40.** Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):364-8.
- 41.** Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: Population based cohort study. *BMJ.* 2011;343(7828):1-9.

- 42.** Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-9.
- 43.** Doherty DA, Newnham JP, Bower C, Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1397-406.
- 44.** McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl).* 2017;13(3):89-97.
- 45.** Chen X, Koivuaho E, Piltonen TT, Gissler M, Lavebratt C. Association of maternal polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with obesity and diabetes in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2021 Jul 19;36(8):2345-57.
- 46.** Bahri Khomami M, Moran LJ, Kenny L, Grieger JA, Myers J, Poston L, et al. Lifestyle and pregnancy complications in polycystic ovary syndrome: The SCOPE cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):814-821.
- 47.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
- 48.** Bahri Khomami M, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(2):227-236.
- 49.** Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWar): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):778-86.
- 50.** Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):256-66.
- 51.** Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic

ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):30.

52. Brand KM, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Vääräsmäki M, Morin-Papunen L, Schlachter J; CLUE Study Group, Hakkarainen KM, Korhonen P. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002363.

53. 2018 surveillance of diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE guideline NG3) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jul 25. PMID: 31846258.

54. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1954.

55. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S143.

Temos um
compromisso
com sua
confiança

É profissional da saúde?
Fique sempre atualizado.
Acesse nossa plataforma de
relacionamento e conteúdo científico.



Libbs



febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

Libbs
Porque se trata da vida



510488. Maio/2023