



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**LILIANE BATISTA CARVALHO**

## ***SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DRA. MARGARIDA BASTOS**

**PROF. DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO**

**SETEMBRO/2009**

**Liliane Batista Carvalho**

*Nascida a 30 de Maio de 1984, Natural de França e actualmente residente em Coimbra. Completou o ensino básico e secundário em França. Em 2002, ingressou a Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra na qual concluiu a licenciatura em Setembro 2008. Actualmente exerce funções como Interna do Ano Comum no Centro Hospitalar de Coimbra.*

## **Agradecimentos**

*À Dra. Margarida Bastos, minha orientadora, um sentido agradecimento pela competência científica e acompanhamento do meu trabalho bem como o tempo que generosamente me dedicou transmitindo-me úteis ensinamentos com paciência e confiança. Pelo acesso que me facilitou a uma pesquisa mais alargada e enriquecedora e pela sua crítica construtiva, estou-lhe muito grata.*

*Ao serviço de Endocrinologia e em particular à Prof.<sup>a</sup> Doutora Manuela Carvalheiro, co-orientadora deste trabalho, pela sua sempre disponibilidade e apoio.*

*Por último, uma palavra especial aos **meus pais**, pela compreensão, pelo carinho, pela motivação e por estarem sempre presentes.*

## ÍNDICE

1. Introdução.....	7
2. Definição .....	8
3. Etiologia .....	10
3.1.Factores genéticos .....	11
3.2.Factores ambientais .....	13
3.2.1. Pré-natal .....	13
3.2.2. Pós-natal .....	14
4. Fisiopatogenia .....	15
4.1.Hiperandrogenia .....	15
4.2.Alteração do sistema gonadotrópico .....	17
4.3.Alteração do sistema insulínico.....	18
4.4.Alteração do sistema autócrino-parácrino.....	20
5. Clínica .....	21
5.1.Hiperandrogenia clínica .....	21
5.1.1. Hirsutismo .....	21
5.1.2. Acne .....	23
5.1.3. Alopecia androgénica.....	24
5.2.Anovulação crónica.....	24
6. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial .....	24
7. Tratamento .....	28
7.1.Tratamento da insulinoresistência.....	28
7.1.1. Regras higienodietéticas.....	29

7.1.2. Agentes sensibilizadores à insulina.....	29
7.2.Tratamento do hirsutismo.....	30
7.2.1. Contraceptivos orais.....	30
7.2.2. Antiandrogénios.....	31
7.2.3. Tratamento cosmético.....	32
7.3.Tratamento da acne.....	33
7.4.Tratamento da alopecia androgénica.....	34
7.5.Tratamento da infertilidade.....	34
7.5.1. Citrato de clomifeno.....	35
7.5.2. Gonadotrofinas injectáveis.....	36
7.5.3. Cirurgia.....	36
7.5.4. Maturação folicular in vitro.....	36
8. Complicações a médio e longo prazo.....	36
8.1.Riscos metabólicos e cardiovasculares.....	37
8.2.Apneia do Sono.....	39
8.3.Riscos obstétricos e ginecológicos.....	39
8.4.Riscos psicológicos.....	40
9. Conclusão.....	40

## SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)

Liliane Batista Carvalho<sup>1</sup>, Margarida Bastos<sup>2</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Interna do Ano Comum, Licenciada em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

<sup>2</sup> *Assistente Graduada de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE e Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

<sup>3</sup> *Directora do Serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE e Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

### RESUMO

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é um distúrbio complexo e heterogéneo caracterizado por hiperandrogenia, insulinoresistência com hiperinsulinémia compensatória e anovulação crónica. Sua fisiopatogenia e etiologia permanecem até hoje por esclarecer mas sabe-se que envolvem múltiplas interações genéticas e ambientais com início na vida intra-uterina e agravadas pelo estilo de vida da maioria dos países industrializados. É a principal endocrinopatia na mulher em idade fértil e tem importantes repercussões tanto a nível reprodutivo sendo causa de infertilidade e de neoplasia do endométrio, como metabólico e cardiovascular com progressão para uma Diabetes *mellitus* tipo 2 e Síndrome Metabólica. A sua abordagem terapêutica incide na instituição de medidas higienodietéticas e farmacológicas com vista à melhoria da sensibilidade à insulina, tratamento do hirsutismo ou outros estigmas de hiperandrogenia clínica e terapêutica de indução da ovulação em caso de infertilidade. Um baixo peso à nascença, um relato de pubarca precoce ou a obesidade infantil aumentam a probabilidade de desenvolvimento *a posteriori* de um Síndrome dos Ovários Poliquísticos. Assim sai reforçada a necessidade de prevenção das várias complicações a médio e longo prazo o mais precocemente possível de modo a melhorar a qualidade de vida das doentes. **Palavras-chave:** *Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP), hiperandrogenia, hirsutismo, anovulação, infertilidade, insulinoresistência, síndrome metabólico, obesidade*

## **ABSTRACT**

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a complex and heterogeneous disorder characterized by hyperandrogenism, insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia and chronic anovulation. Its etiology and pathogenesis still remain unclear, but it's known it involves multiple genetic and environmental interactions starting in intrauterine life and that it's aggravated by most industrialized countries' lifestyle. This syndrome is the main endocrinopathy in women of childbearing age, has important effects on reproduction and causes infertility, metabolic and cardiovascular disease as type 2 Diabetes *mellitus* and metabolic syndrome. The therapeutic approach focuses on the imposition of hygiene and pharmacological measures to improve insulin sensitivity, treatment of hirsutism or other stigmata of clinic hiperandrogenism and ovulation induction in cases of infertility. A low-birth weight, a premature pubarche or early childhood obesity increase the likelihood of a subsequent development of a polycystic ovary syndrome. It also strengthens the need for prevention, as early as possible, of this syndrome's various medium and long term complications in order to improve patients' quality of life. **Key words:** *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), hiperandrogenism, hirsutism, anovulation, infertility, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity*

## 1. INTRODUÇÃO

O Síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é actualmente considerado a principal endocrinopatia nas mulheres em idade reprodutiva, sendo a causa mais frequente de anovulação, infertilidade e hiperandrogenia na mulher, atingindo cerca de 5 a 10 % das mulheres em idade fértil (1). No entanto, encontra-se subdiagnosticado pelo facto de algumas doentes não valorizarem os sintomas como um problema médico (2). A necessidade de estabelecer um diagnóstico universalmente reconhecido levou a vários encontros como o de Roterdão em 2003 do qual resultou um *consensus* (3) (Tabela1). O SOP é visto como um distúrbio heterogéneo de excesso de androgénios e insulinoresistência, provavelmente de origem genética influenciado por factores ambientais. A heterogeneidade genética e as diversas manifestações clínicas têm suscitado cada vez mais interesse por parte dos investigadores sendo usado como modelo clínico da relação entre funções endócrinas, actividade reprodutiva e metabolismo energético. A resistência à insulina do SOP parece acompanhar-se de um maior risco de intolerância a glicose, Diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidémia aumentando o risco cardiovascular. O síndrome de apneia do sono é cada vez mais descrito. Também parece existir uma relação do SOP com aumento do risco de carcinoma do endométrio. Com base nesse entendimento actual do SOP, é necessário promover uma abordagem e colaboração multidisciplinar do Síndrome (4). Em 2007, foi formado o *Polycystic Ovary Syndrome Special Interest Group (PCOS SIG)* onde investigadores internacionais determinaram os três pontos importantes do SOP: a ciência básica da função folicular no SOP que condiciona disfunção ovárica e infertilidade, o risco cardiovascular hoje muito discutido e os problemas dermatológicos frequentemente negligenciados.

## 2. DEFINIÇÃO

O SOP foi relatado pela primeira vez por Stein e Leventhal em 1935 que descobriram uma morfologia poliquística frequente do ovário em pacientes com amenorreia e hiperandrogenia clínica. Apesar disso, a heterogeneidade da apresentação clínica era evidente sendo que várias definições têm sido propostas (*Tabela 1*) (5). Este síndrome tem implicações sérias a médio e longo prazo, e deste modo uma definição judiciosa de SOP é necessária para orientar as actividades de investigação.

**Tabela 1. Critérios diagnósticos do Síndrome de Ovários Poliquísticos**

NIH (1990)	ESHRE/ARMS (Roterdão 2003)	AES (2006)	AE-PCOS Society (2009)
<p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperandrogenia clínica ou bioquímica</li> <li>- Oligo-anovulação</li> <li>- Exclusão de distúrbios relacionados</li> </ul>	<p><i>Dois dos seguintes e exclusão de distúrbios relacionados:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oligo ou anovulação</li> <li>- Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenia</li> <li>- Ovários poliquísticos</li> </ul>	<p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hirsutismo e/ou hiperandrogenia</li> <li>- Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos</li> <li>- Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados</li> </ul>	<p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenia</li> <li>- Disfunção ovárica definida por oligoanovulação e/ou ovários poliquísticos à ecografia</li> <li>- Exclusão de distúrbios relacionados</li> </ul>

Em 1990, o *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* propôs o diagnóstico de SOP em presença de anovulação crónica associado a hiperandrogenia clínico e/ou bioquímico, inexplicados por outras causas (2) (5) (6). A morfologia do ovário não consta desta definição. No entanto, reconhece-se que a anovulação não é necessariamente crónica; períodos de ovulações regulares intermitentes ou mais prolongados podem ocorrer no padrão de hemorragia uterina anovulatória ou amenorreia característico do SOP (7).

Em 2003, a *European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)* e a *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* (3) estabeleceram no *consensus* de Roterdão que o SOP é caracterizado pelo menos por dois dos seguintes critérios:

- **Oligo-ovulação ou anovulação, na prática: oligoamenorreia (menos de 8 ciclos menstruais por ano) ou amenorreia**
- **Níveis elevados de androgénios circulantes (Testosterona livre > 0.6ng/ml; D4 androstenodiona > 3ng/ml) e/ou manifestações clínicas de excesso de androgénios**
- **Quistos múltiplos nos ovários visíveis à ecografia: número superior a 12 folículos/ovário com 2 a 9 mm em pelo menos um dos ovários e/ou volume ovárico > 10 cm<sup>3</sup> (Figura 1).**

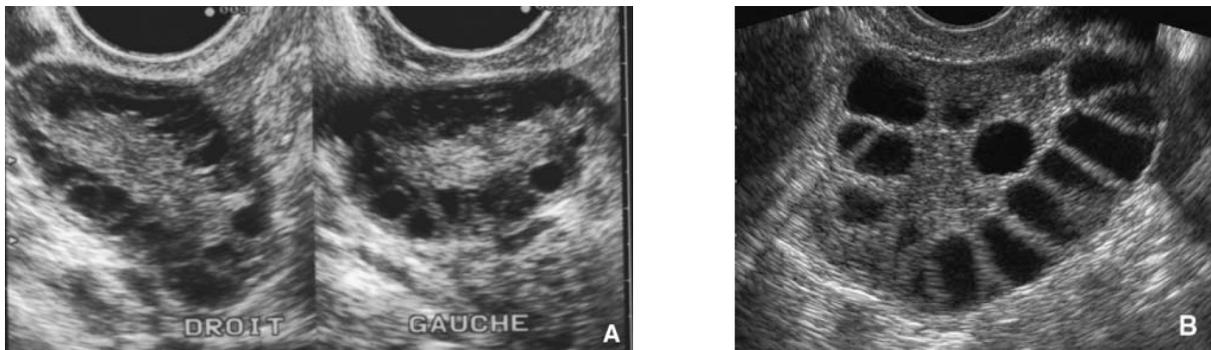


Figura 1. A e B Aspecto ecográfico de ovários poliquísticos (por via endovaginal). Adaptado de Robin et al (17)

Esta definição revela a importância das alterações funcionais para estabelecer o diagnóstico, sendo possível ser portadora do SOP sem apresentar à ecografia ovários poliquísticos e inversamente, a presença de ovário poliquístico à ecografia não dita o diagnóstico (7). Alguns especialistas criticam esta definição que, a seu ver não incide sobre a hiperandrogenia, elemento fisiopatológico essencial mas não necessário para o diagnóstico. Outros deploram a falta de dados sobre infertilidade e o risco metabólico destas pacientes que

respondem a esta nova definição (8). De acordo com o **consensus de Roterdão**, são considerados quatro fenótipos clínicos característicos de SOP com as suas respectivas frequências (7)(9):

1. Hiperandrogenia, Anovulação crónica e Ovários poliquísticos (60%)
2. Oligo-anovulação e Hiperandrogenia (7%)
3. Oligo-anovulação e Ovários Poliquísticos (16%)
4. Hiperandrogenia e Ovários poliquísticos (17%)

Em 2006 a **Androgen Excess Society (AES)** propôs uma terceira definição que considera ambos os critérios existentes até a data. Mais recentemente, em 2009, a **Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society (AE-PCOS)** acordaram definir o SOP na presença de hiperandrogenia (*clínica e/ou bioquímica*) e disfunção ovárica (*oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos*), após exclusão de outras causas (10)(11).

### 3. ETIOLOGIA

A etiologia do SOP é desconhecida; porém acredita-se numa origem genética influenciada pelo ambiente gestacional e/ou por factores ambientais (12-14). O padrão de hereditariedade é provavelmente poligénica, sendo que os genes mais frequentemente associados com o SOP são os relacionados com a biossíntese, acção e regulação de androgénios, genes envolvidos na insulinoresistência e no processo inflamatório crónico e aterosclerose. Nos factores ambientais podemos citar o estilo de vida, sendo a obesidade tanto um factor desencadeante como agravante do SOP.

### 3.1. Factores genéticos

A existência de *clusters* da doença em familiares do 1º grau têm vindo constantemente a ser relatada, sugerindo um papel genético no desenvolvimento do SOP, apesar de este não exibir um padrão claro de herança mendeliana. Múltiplos estudos foram elaborados para tentar isolar uma causa genética. Em raros casos, uma mutação de um gene único permitiu reproduzir o fenótipo mas o conjunto dos dados considera o SOP como sendo um distúrbio complexo poligénico (12-14). As principais dificuldades dos estudos genéticos são enumeradas na *Tabela 2*.

**Tabela 2. Obstáculos dos estudos genéticos adaptado de Dasgupta et al (12)**

- Falta de definição e critérios diagnósticos aceites universalmente (critérios NICHD, ecográficos, Rotterdam)
- Heterogeneidade do fenótipo masculino (alopécia prematura, pilosidade aumentada, níveis altos de DHES, resposta exagerada a GnRH e ACTH)
- Amostras pequenas (erros estáticos potenciais)
- Reprodução afectada (dificuldade em estudar mais que uma geração)
- Não randomização na averiguação das famílias
- Modo de transmissão hereditário por esclarecer (autossómica dominante, monogénica, ligado ao X)
- Expressão e penetrância variável
- Heterogeneidade do locus
- Interações ambientais

A tecnologia por *cDNA microarray* tem sido aplicada nos vários estudos biológicos e permitiu identificar alguns genes candidatos (*Tabela 3*) que podem levar modestamente ao fenótipo (12). Os mecanismos que afectam a esteroidogénese, insulinoresistência, função gonadotrófica e obesidade fornecem os potenciais genes para investigação. Alguns marcadores de inflamação crónica como Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina 6 (IL-6) promovem insulinoresistência e hiperandrogenia sendo portanto também implicados na fisiopatologia do SOP.

**Tabela 3. Revisão dos genes candidatos adaptado de Dasgupta et al (12)**

<b>GENES CANDIDATOS (LOCALIZAÇÃO CROMOSSÓMICA)</b>	<b>EXPRESSÃO GENÉTICA</b>	<b>FUNÇÃO</b>
<b>Genes envolvidos na esteroidogénese ovárica e adrenérgica:</b> CYP11a (15q23-24) CYP21 (6p21.3) CYP17 (10q24.1)  CYP19 (15q21)	Enzima scc CitP450 Enzima 21-hidroxilase Enzima P450c17 $\alpha$  P450 arom	Conversão do colesterol para progesterona Conversão da 17-OHP para 11-deoxicortisol Conversão da pregnolona e progesterona em DHEA e androstenediona Conversão de androgénios em estrogénios
<b>Genes envolvidos nos efeitos das hormonas esteróides:</b> Gene do receptor de androgénios (Xq11.2) Gene da SHBG (17p13.2)	Receptor de androgénios Sex hormon binding protein	Factor de transcrição nuclear Regula o acesso de androgénios à tecidos alvos
<b>Genes envolvidos na regulação e acção gonadotrópica</b> Gene da LH (19q13.32)  Gene da FSH (5q11.2)	Subunidade $\beta$ de LH  Folistatina	Responsável para a especificidade da LH Proteína de ligação de alta afinidade para a activina
<b>Genes envolvidos na acção e secreção da insulina:</b> Gene da insulina (11p15.5) Gene do receptor da insulina (19p13.3) Gene de substratos do receptor à insulina (2q36)  Gene calpain-10 (2q37.3)	- Receptor da insulina Substratos de receptores de insulina Calpain-10 (protease cisteína)	Acção e secreção da insulina Acção e secreção da insulina Promove as actividades metabólicas da insulina Acção e secreção da insulina
<b>Genes envolvidos na hemostase da energia:</b> Gene da leptina (7q31.3-32.1) Adiponectina (3q27) Gene de PPAR- $\gamma$ (3p25)	Leptina (adipocitocina) Adiponectina PPAR- $\gamma$	Metabolismo energético Metabolismo energético Factor de transcrição envolvido na adipogénese, metabolismo energético e receptor funcional para as tiazolidinedionas
<b>Genes envolvidos na inflamação crónica:</b> TNF $\alpha$ Gene TNFR2 IL6	TNF $\alpha$ Receptor TNF IL6	Citocina do adipócito Mediador de acções de TNF $\alpha$ Estimulação do eixo hipotalamo-hipófise-suprarrenal e modulação do metabolismo lipídico

### **3.2. Factores ambientais**

A heterogeneidade das características clínicas e bioquímicas são o resultado final de vários factores etiológicos. Enquanto que os casos familiares suportam fortemente o papel de factores genéticos no desenvolvimento de SOP, a heterogeneidade das características fenotípicas nas diferentes famílias e até dentro da mesma família sublinha a importância da contribuição de factores ambientais (12). Nestes factores devem incluir influências como o teor da alimentação em gorduras e hidratos de carbono, nível de exercício físico, stress peripubertal e/ou exposição hormonal. Como discutido anteriormente, o SOP tem múltiplos processos envolvidos na sua fisiopatologia. Assim, a desregulação endócrina por substâncias químicas ambientais pode efectivamente contribuir para a patogénese do SOP (15).

Podemos considerar duas fases de exposição ambiental:

#### **3.2.1. Pré-natal: Exposição hormonal no ambiente intra-uterino**

Pensa-se que qualquer alteração do ambiente intra-uterino como etilismo, tabagismo e nomeadamente a exposição in-útero a um excesso de androgénios pode estar implicada na patogenia da doença. Também o atraso de crescimento uterino com um baixo peso à nascença mais tarde predispõe a insulinoresistência (14) (Figura 2). Dados experimentais mostram que androgenização pré-natal em animais condicionam muitas das características do SOP. A exposição do eixo fetal hipotalâmico-hipofisário-ovário a um excesso de androgénios influencia a dinâmica de um desenvolvimento folicular prematuro e leva a um desencadear de eventos que resulta em ambas as consequências metabólicas e reprodutivas do SOP (12-14).

### 3.2.2. Pós natal: dieta, nutrição e obesidade

A história natural do SOP pode ser modificada por factores que afectam a secreção e/ou acção de insulina. Uma dieta rica em gorduras saturadas e com baixo teor em fibras está associada a níveis mais altos de androgénios circulantes e favorece o desenvolvimento de obesidade. Evidências sugerem que esta obesidade contribui para a patogénese do SOP agravando a insulinoresistência intrínseca destas mulheres (Figura 2). Também as mulheres obesas têm um risco de 12% de sofrer SOP (16).

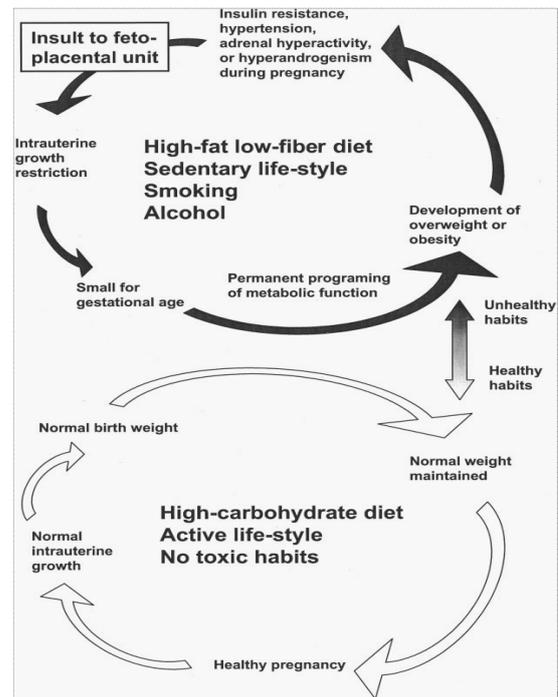
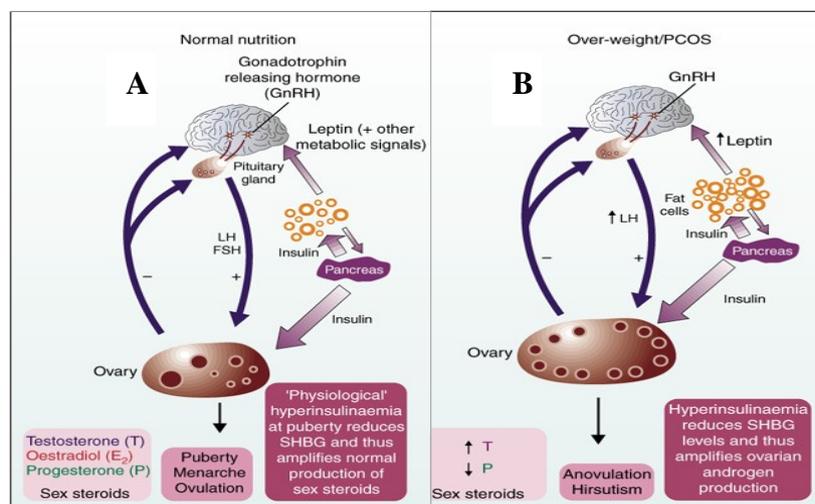


Figura 2. Factores ambientais relacionados com SOP  
Adaptado de Escobar-Morreale et al (14)

Mulheres portadoras de SOP não obesas e normoglicémicas, apresentam maiores níveis de glicotoxinas como os *advanced glycation ends* (AGE). Estas são moléculas exógenas, pró-oxidativas, pró-inflamatórias e pró-aterogénicas. O tabaco, alimentação pré-fabricada ou cozinhada em altas temperaturas por curtos períodos, são as maiores fontes de AGEs (10)(13).

#### 4. FISIOPATOLOGIA

A complexidade e a heterogeneidade clínica do SOP revelam o envolvimento de interacções complexas entre androgénios, ovários, gonadotrofinas e a fisiopatogenia da insulina (Figura 3). Estas anormalidades vão ser abordadas separadamente, se bem que irá ser demonstrado que existem factores causadores comuns.



**Figura 3. Eixo hipotálamo-hipófise-ovário A.** Fisiologia normal **B.** Alterações existentes no SOP e/ou obesidade. *Adaptado de Sharpe RM et al (49)*

#### 4.1. Hiperandrogenia

A hiperandrogenia é uma característica essencial do SOP aparecendo actualmente como sendo o elemento desencadeante do SOP em 60 a 80% das mulheres (17) (18). O conceito que a hiperandrogenia induz ovários poliquísticos é suportado por um estudo no qual o tratamento com antiandrogénicos reduziu o volume ovárico e melhorou o aspecto anormal dos folículos em adolescentes com SOP (19). Estudos *in vivo* e *in vitro* têm elucidado que esta alteração se deve a maior quantidade de folículos antrais pequenos ou a um defeito intrínseco inerente a esses folículos (19).

Os ovários são o primeiro local da produção da produção de androgénios. Em resposta à estimulação pela *Luteinizing Hormone* (LH) hipofisária, as células da teca ovárica sintetizam androstenediona e testosterona. A androstenediona é convertida pela 17-β hidroxisteróide-desidrogenase em testosterona ou aromatizada pelo citocromo P450 aromatase em estrona. Nas mulheres com SOP, a teca converte mais facilmente os precursores de androgénios em testosterona do que as células da teca de mulheres sem SOP, o que poderia explicar a hiperandrogenia (20).

A insulina é outro factor extra-ovárico susceptível de agravar a hiperandrogenia, por mecanismos que vão ser abordados mais abaixo. A hiperandrogenia persiste *in vitro*, mesmo na ausência de estimulação pela insulina ou LH, parecendo que esta secreção basal de androgénios nas células tecais dos ovários poliquísticos é em parte devida a uma actividade aumentada de promotores de genes codificadores de enzimas implicadas na biossíntese de androgénios e/ou a uma estabilidade exagerada de mRNA codificados por estes genes (17).

Várias alterações da foliculogénese estão descritas:

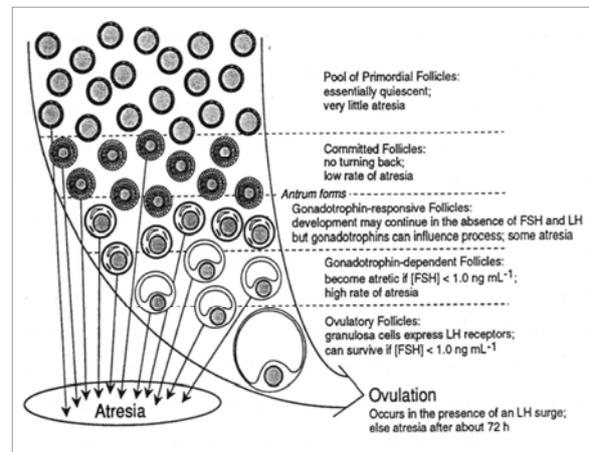
**a) Excesso de crescimento folicular precoce**

A característica morfológica dos ovários de mulheres com SOP é a presença de um número aumentado de pequenos folículos quando comparados com ovários de mulheres sem SOP (19). Os androgénios segregados pelas células da teca são designados como sendo os principais responsáveis do excesso folicular provavelmente por efeito trófico (17) (20) causando um aumento específico na proporção de folículos primários. Há recrutamento e crescimento precoce de folículos primordiais para o estágio de folículos antrais pequenos, sem selecção de um folículo dominante, levando a acumulação de múltiplos folículos antrais pequenos (*Figura 4*).

**b) Defeito na selecção do folículo dominante ou atresia folicular**

A hiperandrogenia também parece interferir com o processo de maturação folicular (20) (Figura 4).

Em mulheres com anovulação e SOP, o crescimento folicular antral pára quando o folículo tem um diâmetro inferior a 10mm, estágio imediatamente antes da emergência do folículo dominante. Uma



**Figura 4. Fases da foliculogénese:** Recrutamento, crescimento, maturação com posterior ovulação ou atresia folicular

exposição adequada ao estradiol é crítica para a maturação do ovócito, ora os níveis de androgénios estão significativamente aumentados no SOP devido à hiperactividade enzimática de 5 $\alpha$ -redutase dos folículos pequenos (17). Estes androgénios 5 $\alpha$ -reduzidos limitam a actividade da aromatase actuando como um inibidor competitivo impedindo a selecção folicular. Esta verdadeira paragem na foliculogénese poderá estar relacionada com o excesso de estimulação das células foliculares pela insulina, LH ou ambas em associação a um ambiente hiperandrogénico (18).

**4.2. Alteração do sistema gonadotrópico**

Durante muito tempo, considerou-se a elevação dos níveis séricos de LH como sendo o fenómeno primário do SOP. De facto, as células da teca têm uma sensibilidade aumentada à estimulação por LH, aumentando no seu tamanho e produzindo um excesso de androgénios.



mais proeminentes nas mulheres com SOP e amenorreia ou menstruação anovulatórias do que em mulheres hiperandrogénicas com ciclos regulares.

O hiperinsulinismo contribui directamente para a sobreprodução de androgénios ligando-se ao seu receptor nas células da teca ovárica estimulando a síntese e/ou actividade catalítica de enzimas implicadas na esteroidogénese ovárica e a secreção de LH pela células hipofisárias. Também inibe a síntese hepática de *Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1* (IGFBP-1) levando a um aumento de formas livres de *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) capazes de estimular a esteroidogénese ovárica. Contribui ainda, indirectamente, para o excesso de androgénios inibindo a síntese hepática da *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), levando a um aumento da fracção livre bioactiva de androgénios no organismo (*Figuras 6 e 7*).

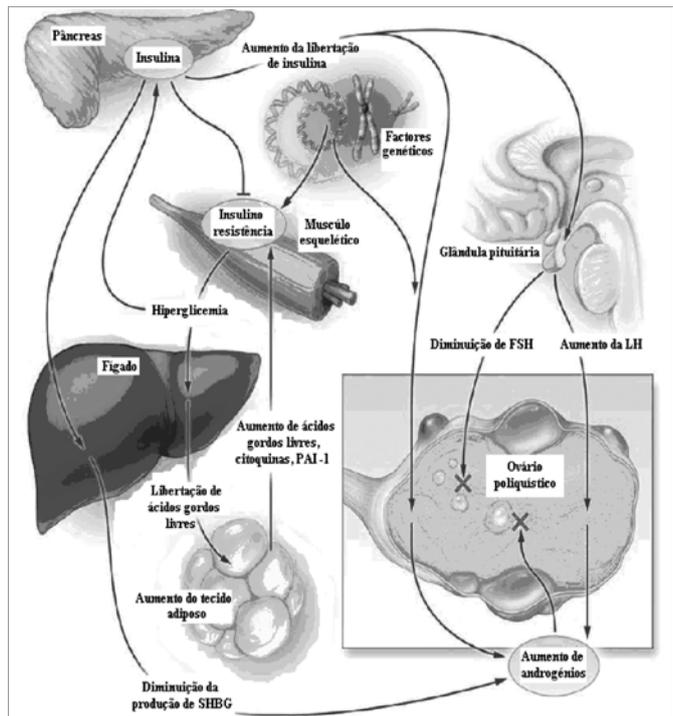


Figura 6. Consequências da insulinoresistência no SOP. Adaptado de Nestler (36)

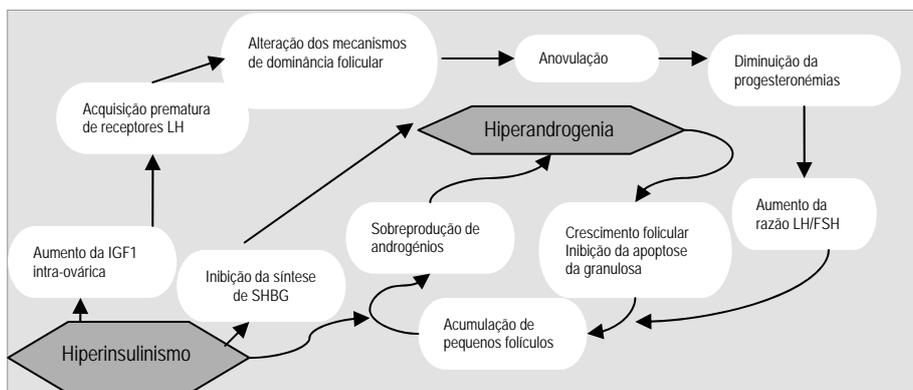
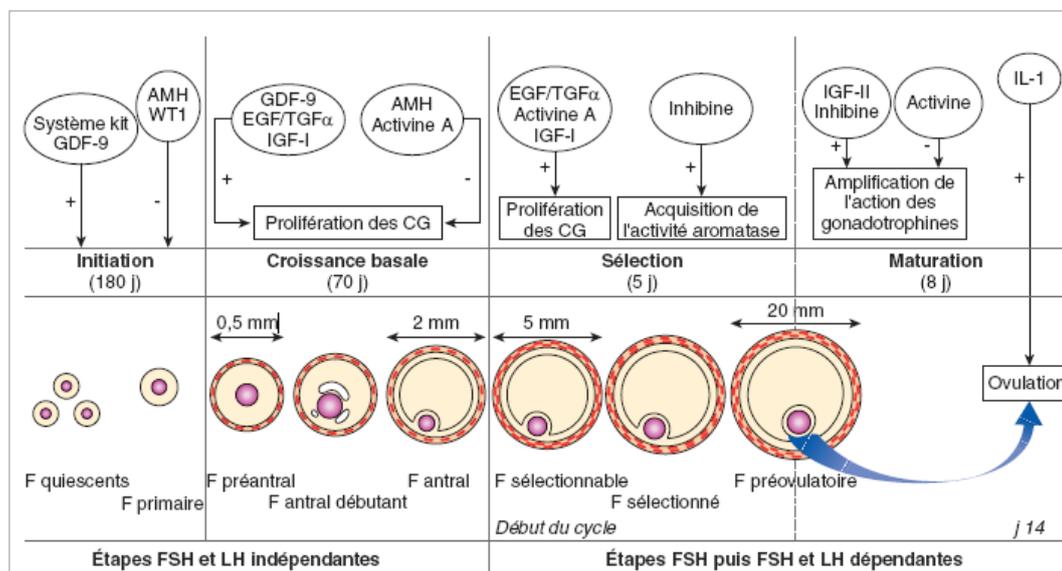


Figura 7. Elementos envolvidos na fisiopatogenia do SOP adaptado de Torre et al (28)

#### 4.4. Alteração do sistema autócrino-parácrino-factor de crescimento:

O crescimento do folículo primordial é independente da acção das gonadotrofinas sendo influenciado unicamente por factores autócrinos e parácrinos (23-25). Várias proteínas da família de *Transforming Growth Factor-β* (*TGF-β*) produzidas pelas células da granulosa (*Anti-Mullerian Hormone (AMH)*, *inibinas*, *activinas*) ou pelo oócito (*Growth Differentiation Factor-9 (GDF-9)*) apresentam valores alterados no SOP (4). Existe uma diminuição da síntese e secreção de GDF-9, assim como aumento da AMH, entre outros (17). No decorrer da foliculogénese, a formação do folículo antral é devida a interacção entre gonadotrofinas, androgénios e factores de crescimento como o IGF-1. Contudo, há relato de um aumento das proteínas ligadoras IGFBP-2 e IGFBP-4 neste síndrome que condicionam um bloqueio demasiado rápido das IGF impedindo dessa forma a selecção folicular (22) (*Figura 8*).



**Figura 8. Foliculogénese:** múltiplas interacções parácrinas e endócrinas criam um microambiente intrafolicular adequado para o desenvolvimento de ovócitos. Retirado de Maitrot L et al (51)

Entre todas estas teorias fisiopatogénicas, resta a determinar se as alterações dos factores parácrinos são causas de paragem de crescimento folicular ou se são secundárias a ele. O facto de existir múltiplas alterações no controlo parácrino do crescimento e selecção do folicular sugere que o equilíbrio normal destes factores é perdido quando um dos foliculos pára de crescer (17).

## 5. CLÍNICA

Clinicamente o SOP é um distúrbio heterogéneo de excesso funcional de androgénios e as características clínicas podem variar dentro dum amplo espectro de severidade, diferindo de acordo com a etnia, factores ambientais e comorbilidades médicas. Os sinais e sintomas do SOP habitualmente aparecem durante ou perto do início da puberdade.

A clínica é dominada pela hiperandrogenia clínica e anovulação crónica com infertilidade.

### 5.1. Hiperandrogenismo clínico

O hiperandrogenia pode estar presente clinicamente sob a forma de hirsutismo, acne, e/ou alopecia com padrão androgénico. A presença de virilização no entanto, não é uma característica do SOP (26).

#### 5.1.1. Hirsutismo

Cerca de 70 a 80% das pacientes com excesso de androgénios apresenta hirsutismo (19). *Hirsutismo* define-se com presença em mulheres de excesso de pêlo terminal com distribuição padrão masculino (*rosto, linha intermamária, dorso, linha alba, fossas inguinais, face interna e posterior das coxas*) (27). O hirsutismo tem que ser distinguido de hipertricose que designa um excesso de pêlo não terminal (*vellus*), distribuído sem padrão sexual. A hipertricose não é

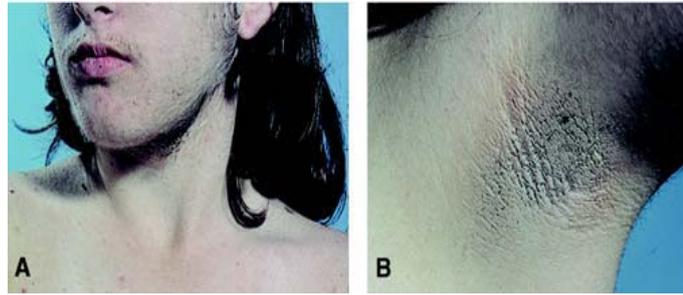
dependente de androgénios e pode traduzir características hereditárias ou estar associada a fármacos (18).

Uma produção excessiva de androgénios, uma biodisponibilidade aumentada de testosterona

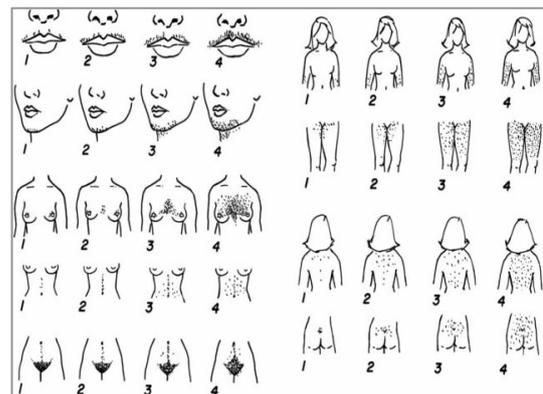
e/ou uma sensibilidade aumentada das unidades pilossebáceas aos androgénios contribuem para aparecimento de hirsutismo (Figura 9). O androgénio principal envolvido no desenvolvimento do hirsutismo é a dihidrotestosterona (DHT) produzida na pele pela enzima 5 $\alpha$ -redutase a partir da testosterona. Mulheres com hirsutismo têm uma actividade aumentada da 5 $\alpha$ -redutase nos seus folículos pilosos.

A severidade do hirsutismo não se correlaciona no entanto, com o nível de androgénios circulantes (27) porque a resposta do folículo pilossebáceo aos androgénios tem variações individuais.

Actualmente usa-se a escala visual (**Ferriman-Gallwey**) para avaliar o hirsutismo (27). Esta escala tem várias limitações: é uma avaliação subjectiva, não considera as nádegas e patilhas como zonas androgénio-sensíveis, nem as variações relacionadas com a origem demográfica, genética e etnia (Figura 10).



**Figura 9.** A Hirsutismo numa mulher com SOP B Acanthose nigricans. Retirado de Norman (1)



**Figura 10.** Escala de Ferriman-Gallwey. Cada uma das 9 áreas mais sensíveis aos androgénios tem uma pontuação de 0 (sem pêlo) a 4 (virilização franca), em que a soma final revela o score de hirsutismo. Retirado de Torre et al (28)

### **5.1.2. Acne**

Está presente em 15 a 25% dos casos (5). Acne persistente, severa ou de início tardio na mulher é sugestiva de SOP. As mulheres com SOP apresentam mais frequentemente um acne do tipo misto (17).

O acne no SOP é menos prevalente que o hirsutismo, o que pode ser explicado pela diferença de expressão da 5 $\alpha$ -redutase na glândula sebácea comparado com o folículo piloso. Os folículos pilosos têm níveis de DHT maiores que as glândulas sebáceas e expressam 5 $\alpha$ -redutase do tipo 1, enquanto que o tipo 2 está presente nas papilas dérmicas.

Considerar o acne como um marcador potencial de hiperandrogenia é controverso. Para tal, o acne tem que ser inflamatório, severo, com topografia masculina e atingir pelo menos dois locais diferentes (17).

Uma adolescente com acne severa deverá ser investigada para excluir SOP. Do mesmo modo, o desenvolvimento de acne ou acne persistente na idade adulta é incomum e deve levantar suspeita de hiperandrogenia. A severidade de qualquer destas manifestações é altamente variável e provavelmente depende de diferenças genéticas e étnicas na sensibilidade aos efeitos dos androgénios (26).

### **5.1.3. Alopecia androgénica**

A alopecia localizada à região frontoparietal é igualmente um sinal de hiperandrogenia, mas a alopecia isolada nem sempre é sinal de hiperandrogenia podendo revelar outras causas tais como sideropenia, alterações psicológicas, ou auto-imunes (17).

Habitualmente, as pacientes com alopecia androgénica apresentam níveis plasmáticos normais de androgénios, mas existe uma predisposição genética com aumento da actividade

enzimática de 5 $\alpha$ -hidroxilase, níveis menores de citocromo P450 aromatase, e aumento da densidade de receptores de androgénios no órgão alvo (19).

#### **5.1.4. Anovulação crónica**

A anovulação crónica manifesta-se por oligomenorreia ou espaniomenorreia (*menos de 8 menstruações por ano ou ciclos superiores a 35 dias*), amenorreia (*ausência de menstruação por mais de três meses sem gravidez*) e/ou infertilidade. No entanto, cerca de 20% das pacientes com SOP descrevem ciclos menstruais normais. A presença de ciclos regulares não exclui anovulação, sendo necessário medir níveis de progesterona séricos durante a fase luteínica (no 21º dia do ciclo menstrual). Frequentemente, mas nem sempre, a oligoanovulação pode ser de instalação precoce, desde a menarca, o que pode ser considerado como um potente factor preditor da instalação de uma SOP (28). Outras mulheres podem desenvolver alterações menstruais mais tarde, nomeadamente após um ganho ponderal significativo. A amenorreia primária pode ser possível mas não é comum (26).

## **6. DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A discussão dos diagnósticos diferenciais coloca-se com as possíveis etiologias de hiperandrogenia, alterações menstruais e infertilidade. Os doseamentos sanguíneos devem ser realizados entre as 8 e 10h da manhã com início na fase folicular ou após um tratamento curto com progestativo (não antigonadotrópico) e na ausência de qualquer toma de corticóides:

- **Testosterona total** plasmática (a produção pode ser ovárica mas também suprarrenal ou mista): é o marcador biológico mais usado para determinar a hiperandrogenia. No entanto a sua sensibilidade é fraca, com 20 a 60% de falsos negativos. O doseamento

de testosterona (T) livre parece ser mais sensível e o índice de T livre deverá ser calculada com a fórmula seguinte: Testosterona Total/SHBG x 100.

- **Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)** reflecte a produção exclusivamente da suprarrenal.
- **17-hidroxiprogesterona (17-OHP)** plasmática, marcador sérico da forma não clássica do deficit de 21-hidroxilase (CYP 21)
- **Prolactina (PRL)**
- **Cortisol** livre urinário das 24h

Mediante os resultados poderá haver necessidade de efectuar provas dinâmicas.

A *Tabela 4* explicita as diversas situações.

A **ecografia pélvica** pode ser muito útil na avaliação, mas algumas mulheres com distúrbios da ovulação mas sem SOP, têm ovários poliquísticos (20%) (3), nomeadamente doentes com hiperplasia suprarrenal congénita não clássica, bulimia e outros distúrbios alimentares, hiperprolactinémia ou amenorreia hipotalâmica (6). Dessa forma foi estabelecido que o diagnóstico do SOP é clínico, reunindo critérios diagnósticos clínicos e ecográficos (3).

Nas condições em que a ecografia é inapropriada ou não está disponível, assim como em mulheres com mais de 35 anos, existe um método que pode facilitar o diagnóstico, consistindo no doseamento sérico da hormona anti-Mulleriana (AMH) (29). Esta constitui um bom marcador do número de pequenos folículos antrais ováricos, podendo ser um argumento biológico por defeito para diagnóstico (17).

**Tabela 4. Diagnósticos diferenciais adaptada de Goodarzi et al (6)**

<b>Bloqueio enzimático de 21-hidroxilase</b>	Autossómica Recessiva com deleção/mutação de gene codificante para citP450 C21 no braço curto do cromossoma 6. Afecta 1 a 10% das mulheres com hirsutismo	Acumulação de 17-OHP (precursor da enzima) leva a sobreprodução de androgénios pela SR	- Elevação de 17-OHP (> 5ng/ml confirma diagnóstico) - Teste dinâmico com ACTH - Análise de biologia molecular
<b>Hipercorticismo</b>	ACTH dependente ou não	Acumulação de cortisol, leva a obesidade troncular, estrias abdominais largas e púrpuras, fragilidade cutânea e capilar, HTA	Elevação de cortisol na urina das 24h
<b>Tumores ováricos secretores de androgénios</b>	Raras, +++ benignas	Hiperandrogenia de origem ovárica com sinais de virilização (hirsutismo, acne, alopecia androgénica, hipertrofia do clítoris, aumento da massa muscular, diminuição do volume mamário, voz mais grossa)	Elevação de testosterona plasmática (> 1.5ng/ml) Ecografia para localização tumor Cateterismo selectivo para doseamento hormonais dirigidos
<b>Tumores suprarenais secretores de androgénios</b>	Raras, +++ malignas	Hiperandrogenia com sinais de virilização e hipercorticismo	Doseamento de DHEA-S TAC abdominal para localização Cateterismo selectivo para doseamento hormonais dirigidos
<b>Hiperprolactinemias</b>		Galactorreia, Hipogonadismo hipogonadotrópico funcional com oligo-anovulação, hiperandrogenia por estimulação de androgénios Supra-renais	Doseamento de prolactina RM hipófise Teste com TRH/metoclopramida
<b>Anovulação hipotalâmica funcional</b>	Deficit energético (restrição alimentar extrema, anorexia mental, atletas de alta competição...)	Diminuição da secreção da GnRH Amenorreia ≥ 6 meses Sinais clínicos de hipometabolismo: eritrocianose das extremidades, lanugo)	Diminuição dos níveis de estrogénios plasmáticos LH, FSH, TSH, PRL, androgénios Normais Ratio LH /FSH <2 RM para eliminar causa orgânica
<b>Iatrogenia</b>	Esteróides anabolizantes, progestativos com acção androgénica, valproato de sódio, inibidores das gonadotropinas (danazol), testosterona, DHEA, tibolona		Importância da história clínica

17-OHP: 17-hydroxyprogesterona; DHEA-S: sulfato de dehydroepiandrosterona; ACTH: adrenocorticotropic hormone; TRH: thyrotropin releasing hormone; LH: luteinizing hormone; FSH follicle stimulating hormone; PRL: prolactina; TAC: tomografia axial computadorizada; RM: ressonância magnética.

O **diagnóstico na adolescência** é difícil porque o SOP pode estar mascarado pela anovulação fisiológica da adolescência. A espaniomenorreia é frequente nas adolescentes normais, os sintomas de hiperandrogenia são muitas vezes poucos e difíceis de distinguir dos sintomas de androgenização fisiológica da puberdade. Nas adolescentes, a ecografia transabdominal usada por defeito (17), e baseia-se apenas na medição do volume do ovário, pois a avaliação dos folículos é menos sensível por via transabdominal, especialmente nas obesas.

Alguns elementos da anamnese como um contexto familiar de SOP, baixo peso a nascença, ou obesidade pré ou peri-pubertal (14,30-31) podem sugerir o diagnóstico. São também sugestivos de SOP antecedentes de adrenarca (*elevação de DHEA-S, provavelmente relacionada com a adiposidade*) e pubarca precoces (*pilosidade púbica antes dos 8 anos*) secundária a defeitos enzimáticos da esteroidogénese ou à uma maturação precoce das suprarrenais e/ou puberdade precoce central idiopática (*Figura 11*). Os mecanismos fisiopatogénicos não são conhecidos mas parece que o hiperinsulinismo e a insulinoresistência são o elemento central dessa tríade. Durante a puberdade, existe uma diminuição fisiológica da sensibilidade a insulina (enquanto que os androgénios plasmáticos aumentam), atingindo taxas de insulinémia basal elevadas no final da puberdade (*estádio Tanner IV-V*) (32). A associação entre a hiperinsulinémia fisiológica e uma insulinoresistência patológica explicaria que o desenvolvimento do SOP ocorra quase sempre à adolescência, e quanto mais precocemente e intensamente quanto a insulinoresistência é grave (33).

Em conclusão o diagnóstico de SOP nas adolescentes não poderá ser confirmada que pela persistência de anomalias clínicas, biológicas e ecográficas para além de um limite superior a dois anos (17).



Figura 11. Apresentações do SOP nas várias fases de vida da mulher, adaptada de Norman et al (1)

## 7. TRATAMENTO

As modificações do estilo de vida com regras higienodietéticas com uma alimentação equilibrada e prática de exercício físico regular são as medidas de primeira linha do tratamento, especialmente nas mulheres obesas, pois permite uma prevenção das complicações metabólicas e melhoria do hiperandrogenia e da ovulação. A terapêutica vai incidir em diversas áreas: a insulinoresistência, hiperandrogenia, acne, alopecia androgénica e nas alterações ovulatórias e infertilidade.

### 7.1. Tratamento da insulinoresistência

A diminuição da insulinoresistência, seja por perda ponderal ou por fármacos, melhora sem necessariamente normalizar muitas das anomalias metabólicas observadas.

### **7.1.1. Regras higienodietéticas**

A educação das pacientes deve ser o tratamento de primeira linha, pois uma modificação dos estilos de vida permite evitar o aparecimento de um Síndrome Metabólico e os seus riscos à médio e longo prazo. É necessário sensibilizar as pacientes o mais precocemente possível a estas complicações e educá-las a respeitar regras higienodietéticas, como evitar tabaco, praticar exercício físico regular, adquirir bons hábitos alimentares (34-36).

Uma redução ponderal nas pacientes com excesso de peso pode restaurar as alterações hormonais com aumento das concentrações plasmáticas de SHBG e diminuição dos níveis séricos de insulina e androgénios levando a uma melhoria dos parâmetros (36).

### **7.1.2. Agentes sensibilizadores à insulina**

- **Metformina** (biguanida)

A *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* recomenda o tratamento com metformina, especialmente se as mulheres tiverem excesso de peso ou forem obesas (36,37).

A metformina melhora a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, o perfil lipídico, os níveis séricos de insulina/glicémia de jejum e de testosterona. Está contra-indicada em pacientes com risco de acidose láctica, disfunção renal, disfunção hepática com ou sem etilismo, doença pulmonar, insuficiência cardíaca.

Recomenda-se uma avaliação clínica a cada três meses de tratamento durante o primeiro ano, para monitorizar a eficácia e para estimular as alterações do estilo de vida. Após o primeiro ano, a mulher pode ser observada a cada seis a doze meses, dependendo da resposta ao tratamento.

- **Glitazonas ou tiazolidinedionas:**

Melhoram a sensibilidade a insulina no músculo, no tecido adiposo e inibem a neogluco-génese hepática. Mais recentemente, a rosiglitazona e a pioglitazona mostraram resultados promissores.

## **7.2. Tratamento do hirsutismo:**

O tratamento depende da intensidade dos sintomas e consta de medidas não farmacológicas (*perda ponderal, procedimentos físicos ou químicos, depilação a laser*) e farmacológicas (*supressão androgénica periférica ou central, bloqueadores androgénicos, agentes sensibilizadores à insulina ou um inibidor tópico-eflornitina*) (38). A eficácia da metformina no hirsutismo não foi demonstrada (36).

### **7.2.1. Contraceptivos orais (CO)**

Os contraceptivos orais são o tratamento de primeira linha no hirsutismo (27), privilegiando os progestativos pouco androgénicos (*desogestrel, gestodeno, norgestimate*) ou contendo baixa dose de antiandrogénicos como o acetato de ciproterona (2mg), drospirinona (3mg), acetato de clormadinona. A terapêutica deve ser individualizada tendo em conta a dosagem do etinilestradiol e as contra-indicações destes fármacos. Os contraceptivos orais são também usados para protecção do endométrio.

Apesar dos efeitos metabólicos adversos que podem ser atribuídos aos CO, estas alterações não parecem ser num grau que afecte o risco de Diabetes *mellitus* ou doença cardiovascular (2).

### 7.2.2. Anti-androgénios

Se um hirsutismo importante persistir apesar de pelo menos seis meses de monoterapia com contraceptivo oral, sugere-se adicionar um antiandrogénio. Devido destes serem teratogénicos com alto risco de pseudohermafroditismo do feto masculino, uma contracepção adequada tem que ser providenciada (27).

- **Acetato de ciproterona**

Trata-se de um composto progestagénico que actua através da inibição da ligação da DHT ao receptor de androgénios e inibe parcialmente algumas enzimas usadas na esteroidogénese. Dado ter uma semi-vida longa, o acetato de ciproterona é habitualmente administrado de uma forma sequencial contrária ao normal: doses de etinilestradiol (20-50µg/dl) durante 3 semanas (d5-25) e acetato de ciproterona nos primeiros 10 dias (d5-d15). É usado na dose de 50-100 mg/dia até ser atingindo o efeito máximo, sendo depois diminuído para doses de manutenção até 5 mg/dia. Um mínimo de um ano é necessário para uma boa eficácia (27).

Tem efeito antigonadotrópico sendo contraceptivo desde o primeiro ciclo. Habitualmente é bem tolerado, mas os efeitos adversos são dependentes da dose (27) como o cansaço, redução da libido, alterações das funções hepáticas (18).

- **Espironolactona**

Actua através da inibição competitiva da ligação da DHT aos receptores de androgénios e da inibição da actividade da 5 $\alpha$ -redutase. O seu efeito é dependente da dose, sendo evidente uma melhoria do hirsutismo na dose de 100 à 200 mg/dia em tratamento contínuo a partir do 3º mês de utilização (27). Para uma contracepção eficaz, é necessário associar um estrogênio-progestativo ou progestativo. Pelos seus efeitos teratogénicos, não pode ser usado na grávida.

- **Finasterida**

Inibe a enzima 5  $\alpha$ -redutase tipo 2. No hirsutismo, existe um aumento da actividade de ambos os tipos da 5  $\alpha$ -redutase (tipo 1 e 2), assim, o finasterida só é parcialmente eficaz apresentando uma redução do hirsutismo de 30-60% (27). É usado em dose de 5mg/d necessário em tratamento prolongado superior à 6 meses.

- **Flutamida**

Inibe a fixação dos androgénios aos seus receptores citoplasmáticos. A maior preocupação da flutamida é a sua hepatotoxicidade com risco de falência hepática. Não se recomenda o seu uso para abordagem do hirsutismo (27), mas no entanto, no caso de ser escolhida, deverá ser utilizada a dose mais baixa (inferior a 250mg/dia) com monitorização frequente.

### 7.2.3. Tratamento cosmético

- **Métodos temporários de remoção pilosa**

Métodos depilatórios populares através de dispositivos mecânicos, depilação química por cremes contendo tioglicolatos ou utilizando cera podem ser escolhidos. Técnicas de descoloração com produtos contendo peróxido de oxigénio e sulfatos também estão disponíveis.

- **Métodos “permanentes” de remoção pilosa**

Existem opções terapêuticas tais como electrólise, fotodepilação por luz pulsada ou depilação por laser que são de recomendar porque permitem uma destruição do folículo pilossebáceo. Vários dispositivos de fotodepilação foram aprovados pela *US Food and Drug Administration* para a redução permanente do pêlo e não para remoção permanente do pêlo (27). A redução permanente do pêlo é definida pela redução de pelo menos 30%

do número de pêlos terminais que se mantém estável durante um período maior do que o ciclo completo de crescimento do folículo piloso (4 a 12 meses dependendo da área). Apesar dos folículos pilosos serem destruídos, é provável que os folículos pilosos *vellus* permaneçam, podendo posteriormente se tornar pêlos terminais pigmentados se a hiperandrogenia sérica se mantiver.

- **Tratamento tópico**

A **eflornitina** é o primeiro tratamento tópico atrasando o crescimento do pêlo. Inibe de forma irreversível a ornitina descarboxilase, enzima chave da síntese de poliamina necessária ao crescimento do pêlo. A sua utilização limita-se ao rosto, sendo usada isolada ou como em complemento de outros métodos incluindo laser e luz pulsada (27). Não remove o pêlo mas diminui a taxa de crescimento deste. Usa-se em aplicação tópica duas vezes por dia, no rosto, durante pelo menos 24 semanas.

### **7.3. Tratamento da acne**

A escolha do tratamento depende da gravidade das lesões (38).

Se o acne for ligeiro a moderado, o tratamento passa por aplicação tópica de peróxido de benzoilo ou antibiótico.

Nas lesões mais severas, inicia-se terapêutica sistémica com administração de estrogéno-progestativos contendo acetato de ciproterona (2mg), drospirenona (3mg) ou acetato de clormadinona (2mg) e/ou antibioterapia sistémica com ciclinas ou isotretinoína nos casos mais resistentes (4, 17). Os retinóides sistémicos são considerados os mais eficazes no acne severa inflamatório moderado a severo (38). No entanto tem vários efeitos secundários, sendo teratogénico, xerose das mucosas, cansaço, doença inflamatória intestinal, conjuntivite,

descamação da pele nas palmas e plantas. Dada a sua teratogenicidade, devem ser associados a uma contracepção eficaz.

#### **7.4. Tratamento da alopecia androgénica**

O objectivo é tratar a desregulação hormonal causal usando um contraceptivo oral com actividade anti-androgénica associado a terapêutica tópica com minoxidil a 2 a 5% para mulher (4,19).

#### **7.5. Tratamento da infertilidade**

Nestas mulheres o aconselhamento pré-concepcional passa pela identificação de factores de risco para a infertilidade e a sua correcção prévia antes de iniciar qualquer tipo de tratamento (39). Uma perda de 5 a 10% do peso pode ser suficiente para restabelecer a função ovárica e melhorar a resposta à indução da ovulação (20).

O estudo da infertilidade do casal é imprescindível para excluir outra etiologia associada (*masculina ou tubária*). Em caso de infertilidade por anovulação, a orientação deverá ser assegurada por centros especializados para minimizar o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica e gravidez múltipla.

Se as medidas não farmacológicas não induzirem a ovulação, pode se recorrer ao tratamento farmacológico com uso de agentes insulino-sensibilizantes, como a metformina. Esta melhora significativamente os resultados dos tratamentos indutores da ovulação quando usada como tratamento “neoadjuvante”. No entanto a sua manutenção na gravidez em mulheres com SOP e intolerância a glicose deve ser equacionada (39).

### **7.5.1. Citrato de clomifeno**

O Citrato de Clomifeno (CC) permanece como a primeira opção farmacológica para indução da ovulação. Trata-se de uma medicação de baixo custo, com boa adesão por parte da doente e relativamente com poucos efeitos adversos (39). Hoje em dia sabe-se que não se pode pensar em indução de ovulação com CC sem diminuir previamente a hiperinsulinemia seja por medidas dietéticas ou farmacológicas. No *consensus* sobre o tratamento de infertilidade em 2008, concluiu-se que a metformina em monoterapia é menos eficaz do que o CC na indução da ovulação e não existe nenhuma vantagem em associar metformina ao CC, sendo para uso restrito em mulheres com SOP com intolerância à glicose (39;40).

A dose inicial deve ser de 50mg/dia (durante 5 dias) e o máximo recomendado é 150mg/dia, a partir do qual a ausência de resposta ovulatória será definida como resistência ao citrato de clomifeno (17). Ter em atenção que o seu uso tem um efeito nefasto sobre o endométrio e o muco cervical, com necessidade de vigilância ecográfica no 10-12º dia e um doseamento de progesterona entre o 23º e 26º dia atestando ou não a ocorrência de ovulação. Aproximadamente 75 a 80% das pacientes conseguem ovulação (39).

### **7.5.2. Gonadotrofinas injectáveis**

Nos casos em que não se consegue resultado terapêutico com o CC, recorre-se ao uso de gonadotrofinas. Inicia-se com uma dose *standard* de 37,5 a 50 unidades/dia durante 10 a 14 dias com vigilância ecográfica e biológica permitindo aumentar passo a passo a dose de 25 unidades cada 7 dias na ausência de resposta, como também vigiar uma possível hiperestimulação ovárica. Existe um elevado risco de gravidezes múltiplas associadas. O limite de um tratamento de indução por gonadotropinas não deve ultrapassar 6 ciclos. Durante

esse prazo obtém-se uma gravidez em 50% das pacientes resistentes ao citrato de clomifeno (39,40).

### **7.5.3. Cirurgia ovárica**

A cirurgia laparoscópica tornou-se numa alternativa nos casos de resistência ao citrato de clomifeno. Tem a vantagem de ser efectuado num único procedimento, não ser necessária monitorização intensiva, e não apresentar risco de síndrome de hiperestimulação ovárica e ovulação múltipla (39). É efectiva em menos de metade das mulheres e a indução com gonadotrofinas pode ser requerida (40)

### **7.5.4. Procedimentos de fertilização assistida**

O recurso às técnicas de fertilização assistida (*fertilização in vitro, injeção intracitoplasmática de espermatozóides*) só está indicado quando existem outros factores de infertilidade associados (*patologia tubar, infertilidade masculina*) ou em caso de falhas múltiplas das estimulações simples (39,40).

## **8. COMPLICAÇÕES A MÉDIO E LONGO PRAZO**

O diagnóstico de SOP tem repercussões a médio e longo prazo, com aumento do risco de metabólico, cardiovascular, respiratório, neoplásico e psicológico (41) (*Figura 12*).

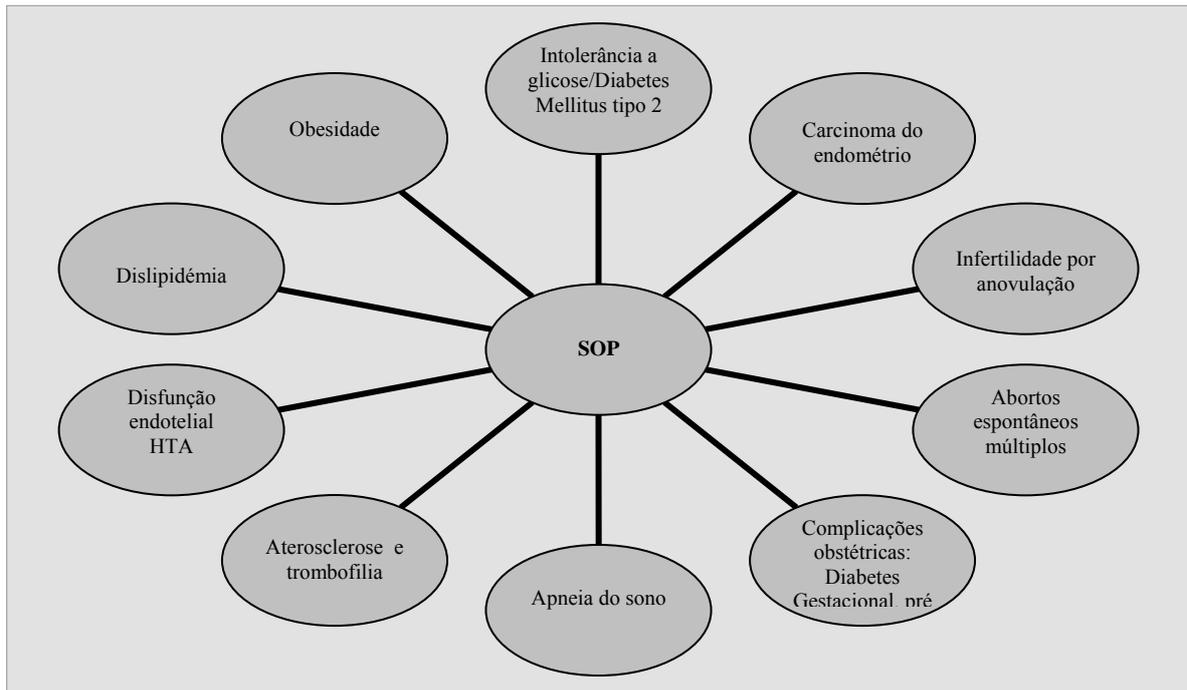


Figura 12. Árvore das complicações associadas ao SOP

### 8.1. Riscos metabólicos e cardiovasculares

É hoje claro o facto que a insulinoresistência está associada ao SOP afectando tanto as mulheres obesas como não obesas. Existe um risco aumentado a médio prazo de intolerância à glicose, dislipidemia, obesidade central, aumento da pressão arterial e a longo prazo de Diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares (26).

- **Obesidade central**

Cerca de 50 a 70% das mulheres com SOP têm excesso de peso. A obesidade tende a ter uma distribuição andróide, e mulheres magras com SOP têm uma distribuição da adiposidade preferencialmente omental e visceral (1).

- **Dislipidemia**

Um perfil lipídico pró-aterogénico tem sido observado em 70% das mulheres com SOP (10) com hipertriglicidemia, hipercolesterolemia total à custa de níveis elevados de pequenas partículas de *Low Density Lipoprotein* (LDL) e redução da taxa de *High*

*Density Lipoprotein* (HDL) (10, 26,28) sendo estes responsáveis pela maior incidência de Hipertensão Arterial, Coronariopatia e eventos trombóticos.

• **Risco cardiovascular**

As mulheres com SOP apresentam deterioração estrutural e funcional cardíaca (19), disfunção endotelial, e estado pró-inflamatório crónico (1,4). Níveis plasmáticos elevados de homocisteína e do inibidor do activador de plasminogénio tipo 1 (26) testemunham um risco ampliado de eventos cardiovasculares,

• **Síndrome Metabólica**

A Síndrome Metabólica (SM) é frequentemente encontrada em mulheres com SOP (60 a 70%) independentemente da presença ou não de obesidade (10,17). Desse modo, é imprescindível proceder ao rastreio da SM em todas as pacientes com SOP.

Uma definição de SM mais recente foi proposta pela *Internal Diabetes Federation* (42), baseando-se na presença de obesidade central definida por perímetro abdominal acima do limiar específico para a etnia (perímetro abdominal 80cm na mulher *europid*) e de pelo menos dois dos seguintes critérios:

- a) Trigliceridémia  $\geq 150$  mg/dl ou tratamento específico para esse fim
- b) Colesterol HDL na mulher  $< 50$ mg/dl ou tratamento antilipidémico
- c) Tensão Arterial em repouso  $\geq 130/\geq 85$ mmHg ou terapêutica anti-hipertensiva
- d) Glicémia em jejum  $\geq 110$ mg/dl ou diagnóstico prévio de Diabetes *mellitus* tipo 2

## 8.2. Apneia do Sono

Existe um aumento da prevalência de Síndrome de Apneia do Sono nas mulheres com SOP, estando o excesso de androgénios, níveis de estrogénios e progesterona baixos e a adiposidade central provavelmente envolvidos na sua fisiopatogenia (28, 43).

## 8.3. Riscos obstétricos e ginecológicos

### • Complicações obstétricas

O SOP é um estado de disfunção ovulatória. Dentro dos outros factores de infertilidade, existe um risco aumentado de abortos espontâneos, cerca de 30% contra 15% na população geral. Estas mulheres têm maior risco de desenvolver outras complicações como Diabetes Gestacional, Hipertensão Arterial e Pré-Eclampsia e parto prematuro (17).

### • Neoplasias

O SOP constitui um risco de desenvolver hiperplasia e posteriormente adenocarcinoma do endométrio nas mulheres jovens (*com idade inferior à 50 anos*) e de peso normal (*Índice de Massa Corporal <25kg/m<sup>2</sup>*) enquanto que, em condições normais, se trata de um carcinoma essencialmente do período pós-menopáusico (17,44). Este risco aumenta nas obesas devido aos níveis séricos mais elevados de estradiol. Além disso, outras neoplasias hormono-dependentes, nomeadamente os carcinomas da mama e do ovário, têm sido estudadas sobre uma possível associação com o SOP mas até ao momento não foi possível relacionar a presença da síndrome *per se* com uma maior incidência destas neoplasias (17,28,41,44). Contudo, um estudo recente mostrou existir associação significativa entre doença fibroquística da mama e SOP (45).

#### **8.4. Riscos psicológicos**

Existe maior prevalência de depressão e outras perturbações afectivas, distúrbios alimentares, redução na qualidade de vida e menor satisfação sexual (46). A presença de obesidade, hirsutismo e baixa auto-estima pode até levar a uma maior taxa de suicídios (47).

### **9. CONCLUSÃO**

O Síndrome dos Ovários Poliquísticos é um dos distúrbios endócrinos mais prevalentes na mulher em idade reprodutiva mas a sua etiologia continua um enigma. Existe uma interacção complexa entre factores genéticos e ambientais que leva a alterações na esteroidogénese, foliculogénese e metabólicas mas a anormalidade-chave permanece por descobrir.

O SOP tem um sério impacto negativo na qualidade de vida das mulheres afectando tanto o bem-estar físico como psicológico. A orientação clínica procura atenuar os estigmas de hiperandrogenia como o hirsutismo, acne e alopecia androgénica, induzir ovulação em caso de infertilidade assim como corrigir os factores de risco cardiovasculares, respiratórios e ginecológicos. Desde que o SOP aparece como um factor predictor independente de complicações cardiovasculares na idade pós-menopáusia, todos devemos estar alertados para minimizar os factores de risco associados. De realçar a importância da modificação do estilo de vida com manutenção de um peso adequado e uma actividade física regular, atitudes que devem ser uma constante na abordagem destes doentes.

A adrenarca, a pubarca e uma puberdade precoces são sinais premonitórios de SOP. De igual modo, a obesidade infantil aparece como factor ambiental predisponente ao desenvolvimento do síndrome. Com essa perspectiva, é possível actuar a nível de prevenção

do SOP corrigindo precocemente todos esses agentes. Aguardam-se novos estudos que identifiquem a verdadeira etiopatogenia para que novas medidas preventivas e terapêuticas individualizadas possam ser tomadas no tempo devido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *MJA* 2004; 180:132-137
2. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120(2): 128-32
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7
4. Mason H, Calao A, Blume-Peytavi U, Qureshi A, Pellat L, Orio F, Atkin S, Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review, *Clin Endocrinol* 2008, 69, 831-844
5. Azziz R, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-45
6. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 193-205
7. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):786-9
8. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 781-5
9. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not over hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3922-7
10. Kandakari E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(2):227-237
11. Azziz R et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2):456-88
12. Dasgupta S, Mohan Reddy B. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med* April 2008, vol 54, issue 2, 116
13. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, Spina J, Papanastasiou L, Bergiele A, Panidis D. Polycystic Ovary Syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)* 2006; 5(1):17-34

14. Escobar-Moreale HF, Luque-Ramirez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the Polycystic Ovary Syndrome, *Endocr Rev* 2005; 26(2):251-282
15. Diamanti-Kandarakis E et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342
16. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:162–168
17. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D, Syndrome des ovaires polymicrokystiques, EMC, *Endocrinologie -Nutrition*, 2007; 10-027-C-10
18. SoutoSB, Carvalho Braga D, Medina JL. Síndrome do ovário poliquístico - do diagnóstico ao tratamento. *Revista portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2008 (01): 39-50
19. Abbott DH et al. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocr Dev.* 2008; 13: 145–158
20. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Androgen Actions and the Ovary. *Biol Reprod* 2008;78(3):380-389
21. Dói SA. Neuroendocrine Dysfunction in PCOS: A critique of recent reviews. *Clin Med Res* 2008;6(2):47-53
22. Mason H, Calao A, Blume-Peytavi U, Qureshi A, Pellat L, Orio F, Atkin S, Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review, *Clinical endocrinology*(2008), 69, 831-844
23. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63(1):39-48
24. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14(4):367-378
25. Orisaka M, Tajima K, Tsang BK, Kotsuji. Oocyte-granulosa-theca cell interactions during preantral follicular development. *J Ovarian Res* 2009, 2 (1):9
26. Sheehan MT, MD, Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management, *Clin Med & Res* 2004 (2)1:13-27
27. Martin K.A, Jeffrey Chang R, Ehrmann D.A, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, and. Swiglo BA. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*, April 2008, 93(4):1105–1120
28. Torre A, Fernandez H. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J Gynecol Obstet Biologie Reprod (Paris)* 2007;36(5):423-446

29. Pigny P, et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 941-5
30. Reyss A.-C. et al. Rotterdam consensus in adolescent girls: wich investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS. *Gynecol Obstét Fertil* 2006; 34:341-346
31. Rosenfield. Children at risk for PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):787-796
32. Trimeche S et al. Polycystic ovary syndrome in pubertal period: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism, *EMC Gynecol Obstet* 2005;2:1-17
33. Reys AC, Proust-Richard C, Cattereau-Jonard, Dewailly D. Rotterdam consensus in adolescent girls: wich investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34:341-346
34. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24:451-463
35. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The Effect of a Hypocaloric Diet with and without Exercise Training on Body Composition,Cardiometabolic Risk Profile, and Reproductive Function in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2008, 93(9):3373–3380
36. Nestler, J.E., Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1):47-54
37. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11(2): 126-34
38. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hisutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2):221-234
39. Thessalokini ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(3):462-77
40. Santana FL, Ferriani RA, Silva de Sá MF, dos Reis RM, Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008, 30(4):201-9
41. Lefebvre P, Raingeard, Renard E, Bringer J. Long-term risks of polycystic ovaries syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:193-198

42. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-62
43. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2008; 3(1):37-46
44. Spritzer PM, Morsch DM, Wiltgen D. Polycystic Ovary Syndrome Associated Neoplasms. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(5):805-810
45. Gummus II, Kok A, Dogan D, Turhan NO. Polycystic ovary syndrome and fibrocystic breast disease :is there any association? *Arch Gynecol Obstet* 2009 Aug; 280(2):249-53
46. Drosdzol A, Skrzypulec V, Mazur B, Pawlińska-Chmara R. Quality of life and marital sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Histochem cytbiol* 2007; 45: 93-97
47. Bishop SC, Basch S, Futterweit W. Polycystic ovary syndrome, depression, and affective disorders. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug; 15(5):475-82
48. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, Tatò L. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*. 2009 Jan 8
49. Sharpe RM et al. Environment, lifestyle and infertility — an inter-generational issue. *Nature Medicine* 2002; 8 (S1), S33-S40
50. Maiter D. Le syndrome des ovaires micropolykystiques (OMPK), mecanismes etiopathogéniques. *Louvain Med*. 2001; 120: 172-179
51. Maitrot L., Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition 2008; 10-027-B-10
52. Kronenberg, Henry et al. Williams textbook of endocrinology, Canada, Saunders Elsevier, 2008