

SÉRIE ORIENTAÇÕES  
E RECOMENDAÇÕES  
FEBRASGO

Nº 4 • 2018



## SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Síndrome dos ovários policísticos. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).  
103p.

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

ISBN 978-85-94091-05-5

NLM – WP320



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

Imagem da capa: Milena\_Bo/Shutterstock.com



## DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Administrativo/Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização  
Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente*

Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente*

Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente*

Região Norte

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente*

Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**

*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**

Gustavo Arantes Rosa Maciel

### **Membros**

Andrea Prestes Nácul  
Bruno Ramalho de Carvalho  
Daniela Angerame Yela  
Edmund Chada Baracat  
Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos  
José Maria Soares Júnior  
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa  
Mario Vicente Giordano  
Sebastião Freitas de Medeiros  
Técia Maria de Oliveira Maranhão  
Poli Mara Spritzer

# SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

## SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

### Apresentação

Desde 1935, quando Stein e Leventhal descreveram o quadro dos “ovários policísticos”, muitos estudos foram desenvolvidos no sentido de aprimorar os conhecimentos sobre esse tema. Contínuas discussões relativas à fisiopatologia, associações clínicas, repercussões sobre a saúde reprodutiva e conduta terapêutica foram realizadas ao longo desse intervalo de tempo. Do ponto de vista clínico, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem se destacado como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva e sua prevalência varia de 6% a 10% em mulheres no menacme .

A sua etiologia ainda permanece uma incógnita, tendo em vista que vários fatores devem estar envolvidos na sua gênese. A sua relação com os desvios do metabolismo lipídico e glicídico tem sido alvo de muitos estudos, pois hoje a SOP é olhada como uma doença metabólica, com todas as suas implicações. O foco deixou de ser exclusivamente o sistema reprodutor, mas sim o organismo como todo, o que tem levado ao interesse e preocupação de outros profissionais da saúde sobre estas pacientes.

Neste fascículo da série Orientações e Recomendações Febrasgo, são abordados todos os aspectos desta intrigante doença, desde a etiologia, fisiopatologia, terapia e especialmente os desequilíbrios metabólicos que elevam os riscos de doenças cardiovasculares e diabetes nessas pacientes, sobretudo as obesas. Com tantos recursos científicos disponíveis nos dias de hoje, não é mais possível ao ginecologista, isoladamente, abordar, com competência, todos os passos desta terapia complexa das pacientes com SOP. Há necessidade do apoio de outros profissionais da área da saúde como psicólogo, nutricionista, educador físico entre outros. Não há dúvidas de que os fenômenos biológicos, psicológicos, sociais e ambientais são todos interdependentes e a abordagem das pacientes com SOP deve ser o atendimento holístico, multiprofissional.



Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



César Eduardo Fernandes  
Presidente

# SUMÁRIO

## CAPÍTULO 1

### CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA-E-SILVA ..... 1

## CAPÍTULO 2

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

DANIELA ANGERAME YELA ..... 16

## CAPÍTULO 3

### REPERCUSSÕES METABÓLICAS: QUAIS, COMO E PORQUE INVESTIGAR?

JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR, MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT, EDMUND CHADA BARACAT ..... 29

## CAPÍTULO 4

### QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM SOP

MARCOS FELIPE SILVA-DE-SÁ ..... 40

## CAPÍTULO 5

### TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ANDROGÊNICAS

CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO ..... 56

## CAPÍTULO 6

### ABORDAGEM DO DISMETABOLISMO LIPÍDICO

LUCAS BANDEIRA MARCHESAN, POLI MARA SPRITZER ..... 68

## CAPÍTULO 7

### USO DE SENSIBILIZADORES DE INSULINA: COMO? QUANDO? ATÉ QUANDO?

GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL ..... 78

## CAPÍTULO 8

### PARTICULARIDADES NO MANEJO DA INFERTILIDADE

BRUNO RAMALHO DE CARVALHO ..... 88

#### Como citar:

Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2018. 103p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

## CAPÍTULO 1

# CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

**Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva<sup>1</sup>**

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

### Como citar:

Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 1.p.1-15. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### 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 uma das condições clínicas mais comuns dentre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6 a 16% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado.<sup>(1-8)</sup> As principais características clínicas desta síndrome são a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica e a anovulação crônica.

A SOP foi inicialmente descrita por Stein-Leventhal em 1935<sup>(9)</sup> referindo-se à associação entre amenorreia e a forma policística dos ovários. Desde então muito vem sendo descoberto e publicado em referência a este 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<sup>(10)</sup> e revisado em 2012<sup>(7)</sup> 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<sup>(11)</sup> e pela Sociedade de Excessos de Androgênios (AES)<sup>(12)</sup> 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

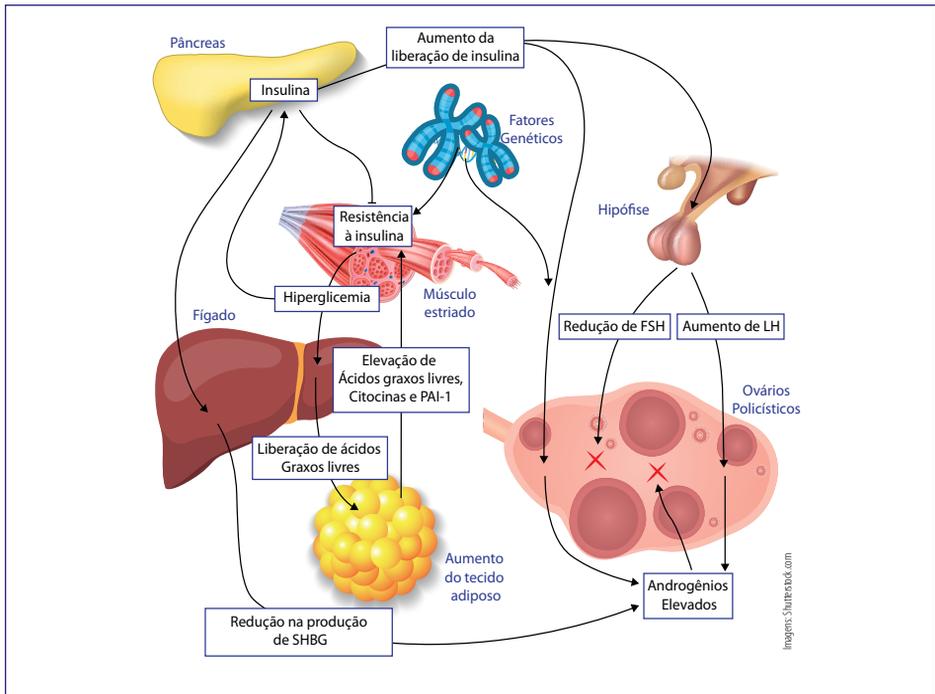
PROTOCOLO	CRITÉRIO	CONDIÇÃO
<b>NIH (1990)<sup>(11)</sup></b>	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	HA e oligo-amenorreia obrigatórios, US opcional.
<b>Rotterdam (2003; 2012)<sup>(7,10)</sup></b>	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios, nenhum obrigatório
<b>AE-PCOS Society (2009)<sup>(12)</sup></b>	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	Obrigatório HA associado a mais um dos 2 critérios, nenhum obrigatório

HA- hiperandrogenismo; 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 as manteve em linhas gerais os anteriores com algumas mudanças nos critérios diagnósticos – clínico e ultrassonográfico.<sup>(13)</sup> 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.

## FISIOPATOLOGIA

Vários fatores têm sido implicados na etiopatogenia da SOP, havendo componentes genéticos envolvidos,<sup>(14,15)</sup> fatores metabólicos pré<sup>(16)</sup> 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).<sup>(17)</sup> A figura 1 representa resumidamente os possíveis fatores envolvidos na gênese desta síndrome.



Fonte (modificado): Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008; 358(1):47-54.<sup>(17)</sup>

**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<sup>(18)</sup> e com secreção de Hormônio Folículo Estimulante (Follicle Stimulating Hormone – FSH) baixa ou no limite inferior da normalidade.<sup>(19)</sup> Esta secreção aumentada de LH leva à uma hiperatividade das células da teca que produzi- rão 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 regu- lação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), com tendência à hipersecreção de LH em roedores,<sup>(20)</sup> ovelhas<sup>(21)</sup> e primatas não humanos.<sup>(22)</sup> Em humanos, já foi demonstrado que mulheres portadoras de SOP têm menor sensibilidade hipotalâmica

ao retrocontrole feitos pelos estrogênios e progesterona de origem ovariana,<sup>(23,24)</sup> 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.<sup>(25)</sup>

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,<sup>(26)</sup> por isso, apesar do recrutamento mais proeminente não há depleção precoce da população de folículos nestes indivíduos.<sup>(19)</sup> Os menores níveis de FSH produzidos nestas pacientes dificulta o completo crescimento do folículo até estágios maduros, os quais acabam estacionados em estágios intermediários.<sup>(27)</sup> 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,<sup>(28)</sup> sendo a resistência tanto para a ação da insulina no músculo estriado, quanto no tecido adiposo.<sup>(19)</sup> 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.<sup>(29-31)</sup> Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (Steroid Hormone Binding Globulin – SHBG) pelo fígado;<sup>(32)</sup> 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 (Poretsky et al, 1999). 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.<sup>(33)</sup>

## FATORES GENÉTICOS:

Além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura médica da existência de um componente genético na SOP.<sup>(34)</sup> Embora inicialmente se acreditasse

se num padrão de herança monossômica dominante, hoje já há evidências de um padrão mais complexo de hereditariedade, envolvendo múltiplos genes.<sup>(35-37)</sup> 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<sup>(36)</sup>, 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.<sup>(38)</sup>

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.<sup>(38)</sup> 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.<sup>(39)</sup>

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.<sup>(40)</sup> Vários outros genes reguladores de vias biológicas de transporte de substância transmembrana<sup>(38,39)</sup> regulação de endocitose e reciclagem de receptores<sup>(38)</sup> também têm sido implicados na fisiopatologia da doença.

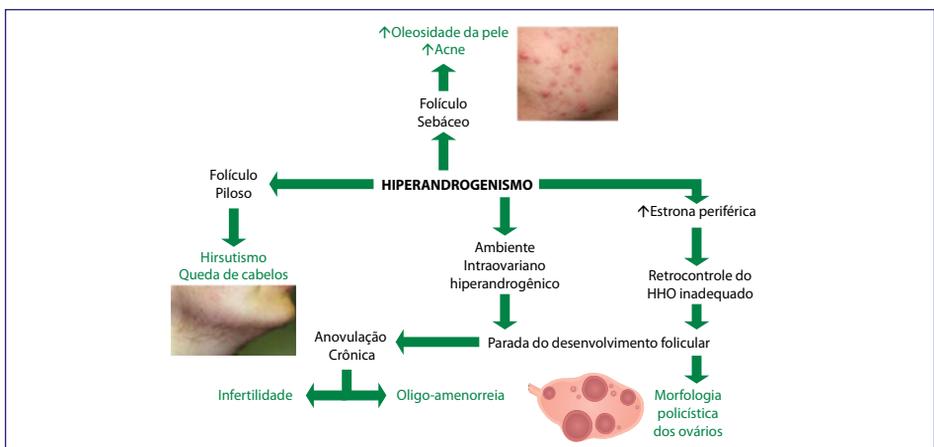
Os diferentes genes envolvidos na gênese da SOP propicia uma ampla variedade de possíveis genótipos, o que explica os diferentes fenótipos encontrados na síndrome e a dificuldade em se estabelecer consenso em relação aos critérios diagnósticos.

## 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

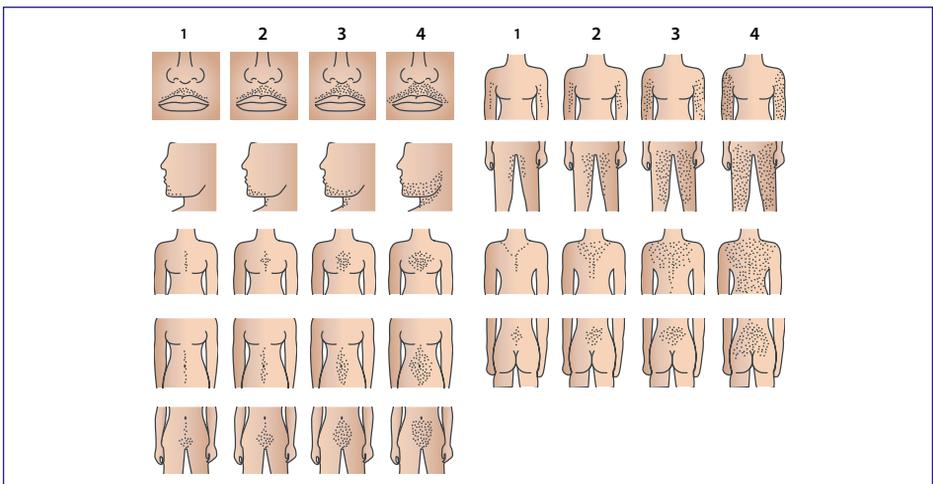
de pacientes é o critério de Rotterdam.<sup>(7)</sup> Portanto, levaremos em consideração, a presença de ao menos dois dos três critérios diagnósticos: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana. Além disso, a exclusão de outras 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.<sup>(41-43)</sup> 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.<sup>(23,24)</sup> 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,<sup>(44)</sup> 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<sup>(45)</sup> (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<sup>(13)</sup>. 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<sup>(45)</sup>.

**Figura 3.** Índice de Ferriman-Galleway 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  $10\text{cm}^3$  (exceto se houver cisto funcional, neste caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários.<sup>(13)</sup> A melhoria dos equipamentos de ultrassom e melhora na qualidade da imagem, permitiu que folículos anteriormente não visíveis fossem visualizados<sup>(46)</sup>, 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<sup>(7,10)</sup>. 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.<sup>(44)</sup> Para isso, a solicitação de dosagens hormonais de prolactina e FSH são suficientes, havendo casos em que a dosagem de Hormônio Tireo Estimulante (*Thyreo Stimulating Hormone* – TSH) poderá também ser útil nesta avaliação.

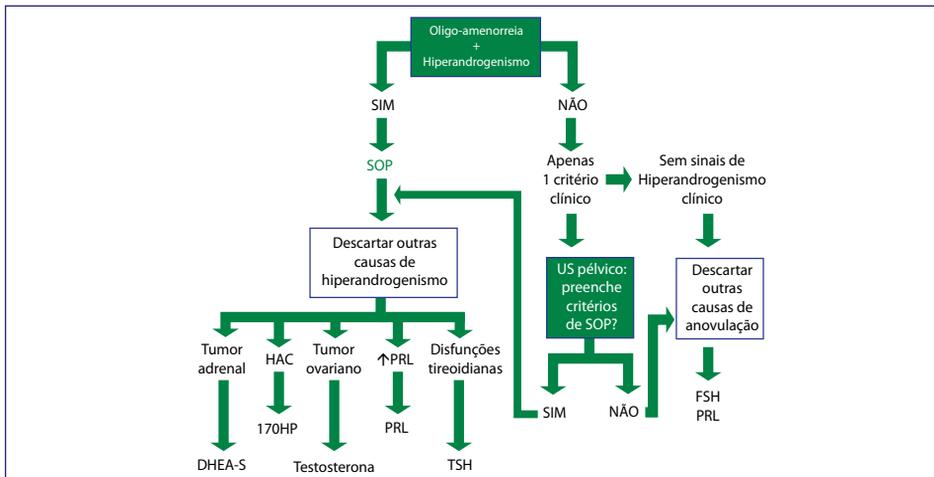
Na SOP espera-se que os valores de prolactina estejam normais, entretanto, em cerca de 10% dos casos a prolactina encontra-se elevada.<sup>(47)</sup> Os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não são muito claros, mas parece haver uma maior sensibilidade ao estímulo do Hormônio Liberador de Tireotrofina (*Thyrotropin-releasing hormone* – TRH) à produção de prolactina, especialmente nas portadoras de SOP com níveis elevados de LH.<sup>(48,49)</sup> 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.<sup>(44)</sup> 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.<sup>(50)</sup> 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.<sup>(51,52)</sup>

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.



HAC- hiperplasia adrenal congênita; PRL- prolactina; DHEA-S- deidroepiandrosterona sulfatada; 17OHP- 17 alfa hidroxi progesterona; TSH- thyroid stimulating hormone; FSH- Follicular stimulating hormone

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.

## 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.** Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–91.
- 10.** 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.
- 11.** 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.
- 12.** 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.
- 13.** 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
- 14.** 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.
- 15.** 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.

- 16.** 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.
- 17.** Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(1):47-54.
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1-2):8-20.
- 22.** 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.
- 23.** Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):582-90.
- 24.** Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4179-83.
- 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.** Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):3–7.
- 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.

## CAPÍTULO 2

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

**Daniela Angerame Yela<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade 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. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 2. p.16-28. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

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

## INTRODUÇÃO

A adolescência é o período segundo a Organização Mundial da Saúde entre 10 e 19 anos.<sup>(1)</sup> No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei 8.069, de 1990, considera criança a pessoa até 12 anos de idade incompletos e define a adolescência como a faixa etária de 12 a 18 anos de idade (artigo 2o), e, em casos excepcionais e quando disposto na lei, o estatuto é aplicável até os 21 anos de idade (artigos 121 e 142).<sup>(2)</sup>

A prevalência da síndrome dos ovários policísticos (SOP) na adolescência não é bem estabelecida porque os sintomas e sinais que definem a síndrome frequentemente se sobrepõem às mudanças fisiológicas do eixo reprodutivo que ocorrem habitualmente neste período.<sup>(3)</sup>

Ainda assim, num estudo de 2011, Hickey *et al*, estimaram, numa população de 244 adolescentes caucasianas entre 14 e 16 anos, uma prevalência de SOP de 18,5% segundo os critérios do Consenso de Rotterdam, de 5% de acordo com os critérios da Sociedade de Excesso Androgênico (AES-PCOS) e de 3,1% segundo os

do National Institute Health(NHI), podendo concluir-se que se trata de uma patologia relativamente frequente nesta faixa etária.<sup>(4)</sup> Estudos de base populacional para determinar a prevalência de SOP nas adolescentes são escassos e encontramos na literatura uma prevalência que varia de 0,56 a 3%.<sup>(5)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Devido à tamanha importância de um diagnóstico precoce da Síndrome do Ovário Policístico, torna-se extremamente relevante a existência de critérios assertivos, que possibilitem um correto diagnóstico de SOP na adolescência.<sup>(6)</sup>

A SOP pode ser bem mais comum na adolescência do que se imagina. As alterações hormonais e/ou mudanças morfológicas ovarianas parecem começar ainda na infância<sup>(7)</sup> e o aumento dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) e da insulina durante a puberdade pode estar relacionado com o aumento da prevalência da SOP nesta fase.<sup>(8)</sup>

As meninas com pubarca precoce e baixo peso ao nascer para a idade gestacional têm um risco elevado para o desenvolvimento de SOP na adolescência.<sup>(9)</sup> As adolescentes com antecedentes de baixo peso ao nascer que não desenvolvem pubarca precoce apresentam alterações endócrino-metabólicas similares.<sup>(10)</sup>

Embora haja consenso do diagnóstico de SOP nas mulheres adultas; na adolescência os critérios de diagnóstico até agora validados são demasiadamente vastos, existindo assim um risco elevado de muitas adolescentes com hiperandrogenismo transitório funcional (manifestado em sinais como acne e hiperseborreia) e alterações do ciclo menstrual, comuns a esta fase, serem erradamente diagnosticadas com SOP.<sup>(11)</sup>

Uma vez que todos os sinais/sintomas que mimetizam a síndrome do ovário policístico são frequentes na transição da idade pediátrica para a vida adulta (oligomenorreia/anovulação, sinais clínicos de hiperandrogenismo, como acne não patológico, e hirsutismo moderado, e ainda ovários com aparência policística na ecografia) e para além de serem consideradas normais as irregularidades menstruais até dois anos após a menarca, o diagnóstico da SOP torna-se muito mais difícil em adolescentes que em adultos.<sup>(12,13)</sup> É defendido por alguns especialistas que o diagnóstico da SOP na adolescência deverá ser protelado durante os primeiros dois anos após a primeira menstruação, enquanto que outros aconselham até a adiar o diagnóstico até aos 18 anos de idade.<sup>(14,15)</sup>

Também, a sobrevalorização dos sintomas clínicos conduz a diagnósticos errados, que por sua vez validam abordagens terapêuticas desnecessárias e a imposição de um rotulo patológico em adolescentes saudáveis, com todas as implicações psicossociais.<sup>(6)</sup>

Em 2006 autores sugeriram que para diagnosticar SOP nas adolescentes deveriam estar presentes quatro desses critérios: anovulação crônica, que persiste 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.<sup>(11)</sup>

Em 2012 o Consenso publicado pela ESHERE/ASRM concluiu que os critérios usados para o diagnóstico de SOP na adolescência diferiam dos usados para mulheres na menacme, isto é, que para diagnosticar a SOP na adolescência deveria estar presente os 3 critérios de Rotterdam (alteração menstrual, hiperandrogenismo e ovário policístico ao ultrassom).<sup>(16)</sup> Isso porque a puberdade é um estado de eletiva insensibilidade à insulina com hiperinsulinemia compensatória, portanto as alterações fisiológicas da idade dificultam o diagnóstico.<sup>(17)</sup> A irregularidade menstrual na adolescência é classicamente considerada uma alteração fisiológica decorrente da imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), e tem como explicação a ausência do *feedback* positivo do estradiol sobre a secreção do LH, resultando em ciclos anovulatórios. 85% dos ciclos menstruais são anovulatórios no primeiro ano da menarca e 59% permanecem anovulatórios até o terceiro ano após a menarca.<sup>(18)</sup> Os ovários policísticos ao ultrassom são encontrados em 40% das adolescentes com irregularidades menstruais.<sup>(19)</sup>

O diagnóstico da SOP na adolescência apresenta 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 cm<sup>3</sup>) e a hiperandrogenemia além do hiperandrogenismo clínico deve ser bem documentado.<sup>(16)</sup>

Em 2016, a Endocrine Society definiu que o diagnóstico fosse retrospectivo (mais de dois anos após menarca) e que as adolescentes deveriam ter anovulação crônica e hiperandrogenismo persistentes.<sup>(20)</sup>

Atualmente os estudos propõe que o diagnóstico de SOP na adolescência seja baseado na presença de oligomenorreia ou amenorreia persistentes após 2

anos da menarca e hiperandrogenismo clínico, que seria representado por hirsutismo de moderado a severo e/ou acne severa e resistente a tratamentos tópicos, e laboratorial representados por níveis elevados de testosterona (total e/ou livre). A presença dos ovários policísticos ao ultrassom (volume ovariano > 10 cm<sup>3</sup>) só poderia ser considerada para o diagnóstico na presença dos critérios acima descritos.<sup>(21,22)</sup> Este não foi publicada uma recomendação que exclui o ultrassom para o diagnóstico de SOP na adolescência e dessa forma o diagnóstico seria baseado na presença da anovulação persistente após os dois não da menarca e presença de hiperandrogenismo clínico (acne e hirsutismo moderado para severo) ou laboratorial (níveis de testosterona elevados).<sup>(23)</sup>

Discute-se também o uso de biomarcadores para o diagnóstico da SOP como o hormônio antimülleriano (HAM), a razão entre a testosterona e a dehidrotestosterona e o uso de proteômica como o sCD40L e HSP90B1 mas isso ainda não é validado.<sup>(21)</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As adolescentes com SOP irão frequentemente queixar-se de hirsutismo, irregularidades menstruais, obesidade, acantose nigricans, acne persistente, alopecia, seborreia ou hiperhidrose.<sup>(6,24)</sup> Num grupo de adolescentes com SOP com acompanhamento médico multidisciplinar, apenas 50% apresentavam oligomenorreia, enquanto que o hirsutismo e o acne afetavam respectivamente 60 e 70% das adolescentes.<sup>(25)</sup>

Durante a adolescência, o hirsutismo é considerado o melhor marcador clínico de hiperandrogenismo, uma vez que o acne é uma manifestação típica e transitória desta faixa etária e a alopecia é muito incomum na população pediátrica.<sup>(3,15)</sup> Ainda assim, uma vez que o escore modificado de Ferriman–Gallwey é padronizado para mulheres adultas caucasianas, pode ter sua acurácia diminuída quando aplicado a adolescentes.<sup>(19)</sup> Estudos apontam até que o hirsutismo é relativamente incomum em adolescentes: Hickey *et al* mostraram que a prevalência desta manifestação clínica era de apenas 3,4% nas adolescentes com SOP, isto é, apresentavam um escore modificado de Ferriman–Gallwey  $\geq 8$ .<sup>(4)</sup>

Um estudo de 2012 realizado numa população de adolescentes chinesas diagnosticadas com SOP segundo os critérios de Rotterdam, foi evidenciado uma maior prevalência de hirsutismo em adolescentes (49,5%) comparativamente a mulheres adultas (34,8%), tendo o acne seguindo a mesma tendência (63,7% vs 45,10%).<sup>(12)</sup> Já em 2013, Roe *et al encontraram*, numa amostra de 148 adolescentes caucasianas

com SOP segundo os critérios da Sociedade de Excesso Androgênico, uma prevalência de hirsutismo de 37% de acordo com o escore de Ferriman–Gallwey.<sup>(26)</sup>

Na adolescência, a anovulação crônica, a oligomenorreia e a amenorreia secundária são bastante frequentes, sendo que cerca de 40 a 50% têm ciclos anovulatórios.<sup>(15)</sup> A evidência ecográfica em adolescentes é, em grande parte das vezes, obtida por ecografia abdominal, ao invés da ecografia endovaginal. Há, por esta razão, uma diminuição da resolução da imagem ecográfica, justificando um diagnóstico mais subjetivo e menos preciso particularmente em adolescentes obesas.<sup>(27)</sup>

Assim, o hiperandrogenismo da SOP na adolescência é representado pela presença de acne severa não responsiva a tratamentos tópicos, hirsutismo moderado a severo (IFG  $\geq 16$ ), ciclos menstruais com intervalos menores que 21 dias ou maiores que 45 dias.<sup>(28)</sup>

Em relação à síndrome metabólica (SM), um estudo concluiu que adolescentes com SOP têm um aumento do risco de apresentarem síndrome metabólica, devido não só ao hiperandrogenismo, mas também a resistência à insulina (RI) e a obesidade. A prevalência de SM em adolescentes com SOP é de aproximadamente 25%.<sup>(29)</sup> Li *et al* encontraram uma prevalência de obesidade de 27% e de RI de 15,1%,<sup>(12)</sup> Roe *et al* uma prevalência de síndrome metabólica entre 10,8 e 14,8% das adolescentes com SOP, comparativamente a 1,7-7,02% em adolescentes sem SOP.<sup>(26)</sup> Recentemente, os estudos mostram que 50 a 80% das meninas com SOP são obesas e 30 a 35% têm resistência insulínica.<sup>(30)</sup>

Consideramos importante a tentativa da detecção da RI na SOP na adolescência devido os riscos, em longo prazo, para qualidade de vida destas.<sup>(31)</sup> Em adolescentes, com menos de 16 anos, os critérios da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para SM (diagnóstico de SM se dá pela presença de 3 dos 5 critérios: obesidade central, isto é, circunferência da cintura superior a 88 cm; hipertensão arterial, isto é, pressão arterial sistólica maior que 130 e/ou pressão arterial diastólica maior que 85 mm Hg; glicemia maior que 110 mg/dL ou diagnóstico de Diabetes; triglicérides maior que 150 mg/dL e HDL colesterol menor que 50 mg/dL) acima não se aplicam. Neste caso, deve-se utilizar os parâmetros preconizados pela *International Diabetes Federation* (IDF) que caracteriza SM de 10 a 16 anos com a presença de circunferência da cintura superior ao percentil 90; pressão arterial sistólica maior que 130 e/ou pressão arterial diastólica maior que 85 mm Hg; glicemia maior que 100 mg/dL; triglicérides maior que 150 mg/dL e HDL colesterol menor que 40 mg/dL e acima de 16 anos com os mesmos critérios da SM em adultos.<sup>(32)</sup>

## AVALIANDO ADOLESCENTES COM RISCO DE SOP

A obtenção de uma história familiar detalhada, não só pessoal, mas também materna e paterna, torna-se parte fundamental ao diagnóstico. É importante inquirir sobre: Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólica, ovários policísticos ou obesidade central. É necessário questionar a adolescente sobre peso ao nascer, bem como história pessoal de pubarca precoce.<sup>(29,33)</sup>

Sultan *et al* propõem rastrear todas as adolescentes que se apresentem com oligo-amenorreia 2 anos após a menarca, particularmente se o hiperandrogenismo presente se acompanhar por: baixo peso ao nascer, história familiar de SOP, origem mediterrânea, obesidade abdominal e/ou resistência à insulina.<sup>(11)</sup>

Após a avaliação detalhada da história e exame físico, pode-se solicitar alguns exames complementares. Salmi *et al* aconselham o mensurar inicialmente a testosterona livre e do SDHEA, a glicemia e insulina de jejum e a relação LH/FSH para adolescentes com IMC  $<27\text{Kg/m}^2$ .<sup>(34)</sup> Outros autores recomendam a avaliação do hiperandrogenismo bioquímico através da dosagens de testosterona total e livre e SDHEA.<sup>(24)</sup> Bremer *et al* aconselham, particularmente se a adolescente tiver excesso de peso ou sinais cutâneos de resistência à insulina, como acantose nigricans, a realização de um teste de tolerância oral à glicose, bem como o rastreo de anormalidades metabólicas, como dislipidemia e hipertensão e medição da circunferência abdominal.<sup>(13)</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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 %), segunda o hirsutismo idiopático (15%), neste caso os níveis plasmáticos de androgênios são normais e os ciclos menstruais regulares, sendo que os possíveis mecanismos de ação envolvidos são o aumento na atividade da enzima 5 alfa redutase na pele ou as alterações nos receptores de androgênios. Em terceiro as formas tardias da hiperplasia adrenal congênita (1 a 5%) e finalmente os tumores produtores de androgênios. A Síndrome de Cushing e o prolactinoma são causas excepcionais de hiperandrogenismo.<sup>(29,35)</sup>

Assim, para este diagnóstico diferencial, são necessárias dosagens de testosterona total ou livre ou cálculo do índice de testosterona livre, 17- hidroxiprogesterona, S-DHEA, além da dosagem de prolactina e TSH.<sup>(29)</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento se fundamenta em mudança de estilo de vida (perda de peso) uso de contraceptivos orais combinados associados ou não ao uso de metformina.<sup>(22)</sup>

Está provado que uma perda de peso na ordem dos 5-10% traz não só benefícios a nível endócrino, com a diminuição dos níveis de testosterona, o aumento da concentração de SHBG e a normalização dos períodos menstruais, mas também metabólicos, pela diminuição da resistência periférica à insulina e da dislipidemia e psicossociais, tendo efeito visível na qualidade de vida.<sup>(36)</sup>

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.<sup>(37)</sup> Em geral, quando se apela à questão estética (hirsutismo, acantose nigricans ou acne) como incentivo para a perda ponderal, o efeito pode ser mais rapidamente atingido do que se utilizar como fundamentos o risco cardiovascular, que é totalmente negligenciado e não valorizado entre as adolescentes.<sup>(38)</sup>

Onstein et al. procuraram avaliar o efeito de dietas hipocalóricas no IMC e no padrão menstrual de 24 adolescentes com SOP e excesso de peso e concluíram que houve diminuição de peso e da circunferência abdominal em todas as adolescentes, e que essa diminuição se relacionava proporcionalmente com a melhoria do padrão menstrual. 75% das participantes melhoraram o seu padrão menstrual, sendo que 33% das mesmas apresentaram até ciclos menstruais regulares.<sup>(39)</sup> Também é recomendado atividade física intensa tipo aeróbica por 3 vezes durante a semana durando 60 min por dia.<sup>(23)</sup>

O tratamento da SOP em adolescentes é diretamente relacionado com as suas principais manifestações clínicas: irregularidade menstrual, hirsutismo/acne, obesidade e resistência à insulina. Várias são as opções terapêuticas para cada um destes itens e um mesmo tratamento pode ser utilizado para mais de um sintoma, sendo que essa escolha deverá ser individualizada para cada adolescente.<sup>(40)</sup>

Para as adolescentes com SOP, os anticoncepcionais orais combinados continuam a ser a forma mais comum de tratamento, atuando nas manifestações androgênicas e na irregularidade menstrual. Os estrogênios atuam no eixo hipotálamo-hipófise, 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 menores efeitos secundários.<sup>(30,39)</sup> Ocorre a normalização dos níveis de androgênios na maioria dos casos, entre 18 e 21 dias. A eficácia do tratamento poderá ser avaliada após três meses do seu início, com avaliação clínica dos sintomas basicamente, no entanto, os níveis de androgênios também podem ser utilizados para este fim.<sup>(24)</sup>

O uso de progestagênios isolados de maneira cíclica também poderá ser utilizado no tratamento da irregularidade menstrual, porém não é eficaz para a melhora do hirsutismo. Podem ser utilizados os progestagênios durante 7 a 10 dias por mês. O uso destes medicamentos apenas regulariza o ciclo menstrual e não causa melhora do hiperandrogenismo. Os efeitos colaterais dos progestagênios incluem sintomas depressivos, retenção hídrica e mastalgia. As adolescentes devem ser informadas que o seu uso não tem efeito contraceptivo, o que pode ser motivo de grande preocupação para jovens com atividade sexual.<sup>(41)</sup>

Pode se usar fármacos com potencial antiandrogênico como a espironolactona, acetato de ciproterona, além de medidas cosméticas para melhora do hirsutismo e da acne.<sup>(21,41)</sup>

De entres todos os agentes insulino-sensibilizadores, a metformina é o mais utilizado, particularmente entre adolescentes com diminuição da tolerância à glicose, resistência à insulina ou obesidade. Ao diminuir a gliconeogênese hepática e aumentar a sensibilidade periférica à insulina, está descrito que melhora os parâmetros metabólicos associados à SOP: níveis de androgênios, insulina e lipídeos e padrão menstrual, favorecendo até a ovulação.<sup>(42)</sup>

O seu efeito em adolescentes não está amplamente estudado, pelo que a sua utilização neste grupo etário é ainda discutida. Estudos mostram que metformina tem um efeito benéfico em adolescente com SOP e sobrepeso ou obesidade.<sup>(21)</sup> Uma meta-análise mostrou que a metformina diminui o IMC e torna os ciclos menstruais regulares.<sup>(43)</sup> Atualmente recomenda-se o uso de metformina em adolescentes com índice de massa corporal maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> isolado ao associado ao uso de anticoncepcional oral combinado após mudança no estilo de vida.<sup>(23)</sup>

Ibáñez et al procuraram estudar o efeito da administração precoce de metformina a adolescentes sem SOP mas com fatores de risco para o desenvolvimento

da doença: baixo peso ao nascer e pubarca precoce. Concluíram que no grupo das adolescentes que experimentaram uma administração precoce de metformina, a prevalência de hirsutismo, hiperandrogenismo, oligomenorreia e SOP era 2 a 8 vezes menor que no grupo de adolescentes com administração tardia de metformina, justificando assim a utilização do fármaco na prevenção da doença em grupos de risco criteriosamente avaliados.<sup>(44)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Young people's health – a challenge for society. Report of a WHO Study Group on young people and health for all. Geneva: WHO; 1986. [Technical Report Series ,731].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde do Adolescente e do Jovem. ASAJ/MS. Cartão do adolescente (documento preliminar). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2004.
3. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):590–8.
4. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1469–77.
5. 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.
6. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57(3):221–30.
7. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16(3):322–53.
8. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992;58(4):655–66.

9. 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.
10. Ibáñez L, Valls C, Miró E, Marcos MV, de Zegher F. Early menarche and subclinical ovarian hyperandrogenism in girls with reduced adult height after low birth weight. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):431–3.
11. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 1):S6.
12. Li L, Chen X, He Z, Zhao X, Huang L, Yang D. Clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome among Chinese adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(6):390–5.
13. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(5):375–94.
14. Hardy TS, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2013;78(8):751–4.
15. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):201.e1–5.
16. 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.
17. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Insulin, androgen, and gonadotropin concentrations, body mass index, and waist to hip ratio in the first years after menarche in girls with regular menstrual cycles, irregular menstrual cycles, or oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1394–400.
18. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135(1):76–84.
19. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(2):173–83.

- 20.** Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):106–13.
- 21.** 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.
- 22.** Fitzgerald S, DiVasta A, Gooding H. An update on PCOS in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2018 May 17. doi: 10.1097/MOP.0000000000000636. [Epub ahead of print].
- 23.** 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul 19. doi:10.1111/cen.13795.
- 24.** Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):677–705.
- 25.** Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(1):7–10.
- 26.** Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr*. 2013;162(5):937–41.
- 27.** Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(3):146–52.
- 28.** Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health*. 2018;54(4):351–5.
- 29.** Rosenfield RL. Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. October 2014. [cited 2018 Jun 17]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 30.** McCartney ChR, Marshall JC. Clinical Practice: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54–64.

- 31.** 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.
- 32.** International Diabetes Federation. IDF Consensus in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Internet]. [cited 2018 Jun 16]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>
- 33.** Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(1):15–20.
- 34.** Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(5):369–77.
- 35.** 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.
- 36.** Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(1):33–7.
- 37.** Dean HJ, Sellers EA. Type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome and the insulin resistance syndrome in adolescents: are they one big iceberg? *Paediatr Child Health*. 2002;7(5):333–6.
- 38.** 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.
- 39.** Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):161–5.
- 40.** Legro R. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS): an interview with Richard Legro. *BMC Med*. 2015;13(1):64.
- 41.** Baptista D, Vieira MJ, Meireles C. Síndrome do ovário poliquistico na adolescência *Rev Pediatr Centro Hospitalar Porto*. 2016; 25(4):227-35.

- 42.** Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(1):42–9.
- 43.** 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.
- 44.** Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):1262–7.

## CAPÍTULO 3

# REPERCUSSÕES METABÓLICAS: QUAIS, COMO E PORQUE INVESTIGAR?

**José Maria Soares Júnior<sup>1</sup>**

**Maria Cândida Pinheiro Baracat<sup>1</sup>**

**Edmund Chada Baracat<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento 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 porque investigar? In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 3. p.29-39. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

## Descritores

Resistência insulínica; Intolerância à glicose; Diabetes melito tipo 2; Dislipidemias; Síndrome metabólica

## RESUMO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico muito comum no período reprodutivo. As mulheres com SOP e distúrbio metabólico podem ter ainda risco aumentado para doença cardiovascular. O objetivo deste manuscrito é descrever as repercussões metabólicas, incluindo quais as principais, como investigar e as consequências deste distúrbio sobre a saúde da mulher. É uma revisão narrativa, mostrando a implicação da resistência insulínica, das dislipidemias e da síndrome metabólica sobre o sistema reprodutor e sobre o risco cardiovascular da mulher com SOP. Conclui-se que a correção dos distúrbios metabólicos na SOP é benéfico tanto para o sistema reprodutor, quanto para o cardiovascular.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico muito comum no período reprodutivo, acometendo aproximadamente 10% das mulheres.<sup>(1)</sup> A

caracterização desta síndrome está muito relacionada com hiperandrogenismo, anovulação crônica e obesidade desde a descrição de dois cirurgiões americanos Stein e Leventhal (1935), que associaram estas alterações com o aspecto morfológico dos ovários com cápsula espessada e brancacenta, bem como múltiplos cistos localizados em região subcapsular e hipertrofia do estroma.<sup>(2)</sup> Posteriormente, adotou-se o termo “síndrome do ovário policístico”, que é usado até hoje. Após a introdução de novas técnicas investigativas, como a dosagem hormonal e a ultrassonografia pélvica, os critérios histopatológicos foram substituídos por critérios de consenso de especialistas que basearam em dados clínicos, bioquímicos e por imagem.<sup>(3)</sup>

Considerou-se por muito tempo que seria apenas uma afecção do sistema reprodutivo (por distúrbios menstruais e infertilidade) e com repercussão estética (hiperandrogenismo, hirsutismo, acne e alopecia). Contudo, sabe-se que essa síndrome também é considerada um fator de risco metabólico importante.<sup>(4)</sup>

## **DISTÚRBO METABÓLICO**

A etiologia da Síndrome dos Ovários policísticos não é totalmente conhecida, mas muitos investigadores acreditam que a fisiopatogenia esteja relacionada com o metabolismo dos carboidratos, principalmente pela resistência insulínica,<sup>(5)</sup> que possa ter sua origem durante a gestação, quando o estresse oxidativo resultando de restrição de crescimento piora a captação de glicose pelos tecidos e reduz a secreção de insulina pelas células b pancreáticas.<sup>(6-10)</sup> Além disso, os mecanismos adaptativos relacionados à alteração metabólica fetal aumentam a produção de glicocorticóides, que podem também influenciar a produção e a ação da insulina no período neonatal, intensificando o distúrbio dos carboidratos (alteração epigenética). O sedentarismo e a dieta nutricional inadequada contribuem muito para o incremento do peso, bem como a piora da hiperinsulinemia e seus impactos na vida adulta.<sup>(4,11)</sup>

A prevalência de resistência à insulina em mulheres com SOP varia muito de 44% a 70%.<sup>(12-16)</sup> Este fato pode estar relacionado com a heterogeneidade dos critérios diagnósticos para SOP empregados nesses estudos,<sup>(12)</sup> o histórico genético entre a população avaliada<sup>(6)</sup> e as diferenças em relação aos métodos e os critérios usados para definir a resistência insulínica.<sup>(12-16)</sup> Portanto, a real prevalência deste distúrbio ainda é desafio.

Há relação entre os níveis séricos de androgênios e a resistência insulínica, ou seja, quanto maior for a concentração androgênica na circulação, maior seria a

possibilidade da mulher com SOP desenvolver resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes melito do tipo 2.

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

É importante lembrar que algumas mulheres com SOP e resistência periférica à insulina podem ter índice de massa corporal normal. A resistência insulínica caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, gerando importantes implicações hepáticas e metabólicas. Nas mulheres com SOP, provocaria deterioração da função das células beta do pâncreas, levando a intolerância à glicose e risco maior de desenvolver diabetes melito.<sup>(4,19)</sup>

A hiperinsulinemia está relacionada com a redução da síntese de SHBG no fígado, bem como das proteínas carreadoras dos fatores crescimento<sup>(19)</sup> que irão ter 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 irá contribuir para a dislipidemia, bem como risco aumentado para síndrome metabólica.<sup>(4,11,19)</sup>

## DISLIPIDEMIA

A dislipidemia na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é multifatorial, mas a resistência à insulina e o excesso de androgênios têm grande influência no desenvolvimento do distúrbio no metabolismo lipídico. A obesidade e a dieta nutricional inadequada são outros fatores importantes nesta afecção.<sup>(12-19)</sup>

No adipócito, a resistência insulínica causa aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado determina menor supressão na síntese de VLDL. O resultado desse processo é a liberação de um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicerídeos, 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.<sup>(4,11-13,19)</sup>

Na SOP, há várias anormalidades lipídicas e a mais frequente é a diminuição do HDL-colesterol e o incremento de triglicerídeos. Este é um padrão lipídico bem conhecido e associado à resistência à insulina. Mulheres obesas com SOP têm o perfil lipídico mais aterogênico.<sup>(20,21)</sup> Rocha *et al.*, estudaram 142 mulheres jovens (média de 25 anos) com SOP e sobrepeso/obesidade e, compararam com mulheres com ciclos regulares e sem hiperandrogenemia.<sup>(22)</sup> A incidência de dislipidemia no grupo de SOP foi o dobro e o índice de massa corporal teve um impacto significativo na queda do HDL-colesterol e aumento dos triglicerídeos. Há ainda relatos de aumento do LDL-colesterol em várias mulheres com SOP.<sup>(23)</sup> Salienta-se ainda que a dislipidemia contribui para síndrome metabólica, que é uma afecção mais grave e fator de risco importante para doença cardiovascular e aterosclerose.<sup>(22,23)</sup>

## 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.<sup>(4,11-16,24)</sup> Esta síndrome compartilha muitas semelhanças com SOP, incluindo a presença frequente de obesidade abdominal e resistência à insulina.<sup>(24)</sup> A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia muito, de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada<sup>(25-28)</sup> e piora com a obesidade.<sup>(11-14)</sup>

## DIAGNÓSTICO

### RESISTÊNCIA INSULÍNICA, INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETE MELITO DO TIPO 2

O estado glicêmico da mulher com Síndrome dos Ovários Policísticos (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<sup>(28)</sup>.

O melhor exame para o diagnóstico é o “Clamp” euglicêmico, que é muito difícil sua aplicação na prática clínica. Apesar disto, existem diferentes técnicas que ten-

tam identificar a resistência insulínica, incluem-se: a) insulina de jejum; b) glicemia de jejum; c) relação entre glicemia e insulina (G/I) de jejum; b) índice HOMA, medida da insulina em mUI/L x glicemia em mmol/dL / 22,5; d) teste QUICKI (quantitative sensitivity check index), que consiste no resultado obtido com a seguinte fórmula matemática:  $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$ ; e) teste de tolerância oral à glicose, que consiste na administração de 75 g de glicose e, a seguir, faz-se a determinação de glicemia e insulina nos tempos 0, 30 minutos, 1 e 2 horas; f) teste de tolerância à glicose simplificado (com 75 g de glicose), no qual se faz as dosagens apenas nos tempos 0 e 2 horas.<sup>(4,11,19)</sup> Apesar disto, a identificação clínica de acantose nigricante é o principal sinal que mostra a existência da resistência insulínica<sup>(22-26,29)</sup> e denominada por alguns investigadores substituto clínico da hiperinsulinemia em relação às dosagens bioquímicas.

A acantose nigricante (AN) é uma afecção cutânea caracterizada por hiperpigmentação (manchas escuras ou lesões cor cinza e espessas com textura aveludada e às vezes, verrugosa) e hiperqueratose (excesso de queratina). É um sintoma muito relacionado com a ação da insulina diretamente sobre a pele. Além da SOP, da síndrome metabólica e do diabetes melito, AN pode também aparecer em outras doenças, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, acromegalia, e Síndrome de Cushing. As manchas características da AN podem aparecer nos seguintes estruturas: axilas; virilha; pescoço; cotovelos; joelhos; tornozelos; ancas (região lateral do corpo); palmas das mãos; solas dos pés.<sup>(29)</sup> Payne et al<sup>(30)</sup> observaram que a textura pósterio-lateral cervical com AN tem sensibilidade maior (96%) para resistência insulínica (RI) comparada a outras regiões do corpo. De forma geral, quando a AN está presente, sua correlação com RI é de 80 a 90%.<sup>(4-14)</sup>

Na prática clínica, há um consenso sobre a identificação da intolerância à glicose na curva de tolerância a 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). Muitos estudos consideram o diagnóstico de resistência insulínica quando o HOMA-IR for maior do que três,<sup>(31)</sup> apesar das controvérsias sobre este método e da dosagem da insulina.<sup>(4,11,14)</sup>

A SOP é considerada com fator de risco para desenvolver o diabetes melito, independente da obesidade (28). As Recomendações das diretrizes internacionais colocam que o teste oral de tolerância à glicose, a glicemia plasmática de jejum ou a hemoglobina glicada deveriam ser feitas para avaliar o estado glicêmico da paciente com SOP. Além disso, os investigadores destas recomendações recomendam que as mulheres de alto risco para desenvolver o diabetes melito deveriam ser submetidas

ao teste oral de tolerância à glicose: a) índice de massa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup> ou > 23 kg/m<sup>2</sup> quando for asiática oriental; b) história de intolerância à glicose ou diagnóstico recente; c) diabetes gestacional; d) história familiar de diabetes mellito do tipo 2; e) hipertensão arterial sistêmica; f) risco dependente da etnicidade.

O diagnóstico de diabetes mellito é considerado quando a glicemia de jejum for maior do que 126 mg/dL ou o teste de tolerância à glicose após 2 h da ingestão de 75 g de glicose for superior a 200 mg/dL.<sup>(32)</sup>

## 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.<sup>(33)</sup>

## SÍNDROME METABÓLICA

Para diagnóstico de síndrome metabólica, sugere-se os critérios do ATP-III: a) aferição da cintura abdominal maior que 88 cm; b) HDL menor do que 50 mg/dL; c) triglicerídeos superior a 150 mg/dL; d) Pressão arterial sistêmica maior do que 135/85 mm Hg ou uso de anti-hipertensivos; glicose superior a 100 mg/dL. É preciso ter três dos cinco critérios [33,34]. As mulheres com esta síndrome são de risco alto para doença hepática não alcoólica e cardiovascular. Portanto, avaliações das enzimas hepáticas e da ultrassonografia de abdome superior, bem como avaliação cardiológica, são necessárias nas mulheres com síndrome metabólica.<sup>(4,11,14)</sup>

## 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 normalização dos distúrbios metabólicos.<sup>(4,11,14,22-26)</sup>

A conduta inicial pode ser expectante, principalmente na adolescência quando o diagnóstico da SOP for duvidoso, mesmo assim, sugere-se aumentar a atividade

física, de preferência diária ou pelo menos três vezes na semana com atividades anaeróbicas e aeróbicas. Concomitantemente, há necessidade de acompanhamento por nutricionista para redução calórica e adequação da dieta. Recomenda-se ainda acompanhamento psicológico de suporte para redução do estresse, bem como de ansiedade/depressão nas mulheres com baixa estima e sem autocontrole.<sup>(4,11,14,22-26)</sup> Em geral a queda de 5 a 10% do peso corporal pode melhorar o padrão menstrual, reduzir a resistência insulínica e atenuar os efeitos do hiperandrogenismo cutâneo.<sup>(4,11-22)</sup>

Na disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Curi et al.<sup>(34)</sup>, sugerem que atividade física moderada por 40 min por dia, repetidos durante três vezes na semana, conjuntamente com dieta nutricional adequada teriam efeito semelhante ao do emprego da metformina, tanto clinicamente, como nos parâmetros laboratoriais estudados. Além disso, esta conduta teria um benefício adicional: redução da circunferência abdominal, portanto, da gordura visceral que está relacionada com resistência insulínica e doença cardiovascular. Em curto prazo, este efeito é mantido. Não sabemos o que pode ocorrer a longo prazo.

O tratamento medicamentoso será fundamental para corrigir as dislipidemias e a resistência insulínica/intolerância à glicose. Contudo, alguns estudos recomendam cuidados especiais com uso de estatinas nas dislipidemias, pois estas podem piorar a resistência insulínica.<sup>(36)</sup> 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.<sup>(37)</sup>

## **RELEVÂNCIA DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA SOP**

A melhora da resistência insulínica 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 clomifeno ou das gonadotrofinas.<sup>(38)</sup> A redução da hiperinsulina pode auxiliar na elevação da proteína ligadora (carreadora) dos esteroides sexuais (SHBG) e reduzir a hiperandrogenemia. Além disso, há consenso que a identificação e o tratamento da resistência insulínica e/ou intolerância à glicose seriam uma forma de prevenir o diabetes melito e diminuir o risco de doença cardiovascular.<sup>(4,11,14)</sup>

Sabe-se ainda que a própria resistência insulínica pode levar a disfunção endotelial e precede a instalação da intolerância à glicose, sendo, portanto, um fator de risco de 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 resistência insulínica, assim como a presença de acantose nigricante.<sup>(4,11-22)</sup>

A disfunção endotelial relacionada com a resistência insulínica aumenta o risco de hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, acidente vascular encefálico e tromboembolismo. 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 ao cardiovascular.<sup>(4,11,14)</sup>

## 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. doi: 10.1155/2013/178364.
4. Baracat EC, Soares-Junior JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):117-9.
5. Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys.* 2007;48(2-3):103–13.
6. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006;12(7):324–32.
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 Junior JM, Sa MF, Baracat EC. Resistencia insulinica 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.** Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135(1):85–94.
- 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.** 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 (in press).

**29.** Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;8:1–10.

**30.** 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.

**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; pii EJE-18-0237. doi: 10.1530/EJE-18-0237. [Epub ahead of print].

**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. PubMed PMID: 28813069.

**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.** 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

## CAPÍTULO 4

# QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM SOP

### Marcos Felipe Silva-de-Sá<sup>1</sup>

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

#### Como citar:

Silva-de-Sá MF. Qualidade de vida em mulheres com SOP. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 4. p.40-55. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

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

Desde 1935, quando Stein e Leventhal<sup>(1)</sup> descreveram o quadro dos “ovários policísticos”, muitos estudos foram desenvolvidos no sentido de aprimorar os conhecimentos sobre esse tema. Contínuas discussões relativas à fisiopatologia, associações clínicas, repercussões sobre a saúde reprodutiva e conduta terapêutica foram realizadas ao longo desse intervalo de tempo. Do ponto de vista clínico, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem se destacado como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva e sua prevalência varia de 6% a 10% em mulheres no menacme.<sup>(2,3)</sup> Um dos pontos que merece atenção especial são as pesquisas para elucidar a etiologia da SOP, sendo desconhecido, até o presente momento, um único fator que possa ser responsabilizado pela sua origem.

Os aspectos da etiologia, fisiopatologia e diagnóstico da doença não serão abordados neste texto.

As principais manifestações clínicas da SOP são hirsutismo, distúrbios menstruais, acne, alopecia, infertilidade, obesidade e acantose nigricans.<sup>(3)</sup> Estas manifestações compõem um quadro que varia de paciente a paciente, mas existem alguns aspectos que julgamos fundamentais apontar dentro deste complexo clínico e que

têm impacto importante sobre o estado emocional das pacientes. São eles os distúrbios menstruais, o hiperandrogenismo, a infertilidade e a obesidade.

Os distúrbios menstruais (oligo-amenorréia) constituem a característica mais marcante da SOP. Acometem de 60 a 85% das pacientes, sendo que até 30% podem ser eumenorreicas.<sup>(2,3)</sup> A sua manifestação é, em geral, precoce, logo após a menarca e sua associação às manifestações de hiperandrogenismo constituem critérios fundamentais para o diagnóstico.

O hiperandrogenismo pode se manifestar em 80 a 85% das pacientes com SOP, contrastando com 5-10% da população feminina em idade reprodutiva. As manifestações clínicas do hiperandrogenismo mais frequentes são o hirsutismo, obesidade, acne, seborreia, alopecia e virilização.<sup>(4)</sup> Constituem a principal característica da doença que também já foi rotulada como anovulação crônica hiperandrogênica. O hirsutismo acomete 65 a 75% das pacientes, a acne 30% e a alopecia 10 a 40%.<sup>(2,3)</sup> São descritos vários fenótipos para as pacientes visando a associação de distúrbio menstrual e as manifestações de hiperandrogenismo. O fenótipo mais comum, presente em 48% das pacientes, é o que reúne oligoovulações, hiperandrogenismo laboratorial e hirsutismo.<sup>(5)</sup> O hiperandrogenismo também pode induzir a um desequilíbrio metabólico, pois o aumento dos androgênios gera distúrbios do metabolismo lipídico, com todas as suas repercussões para o aparelho cardiovascular. As manifestações clínicas do hiperandrogenismo representam um agravo ao fenótipo da mulher, com reflexos psicológicos importantes que têm desdobramento sobre a sua autoestima e qualidade de vida.

A infertilidade acomete 75% das mulheres portadoras de SOP e estas carregam consigo o estigma internalizado pelo desejo insatisfeito de conceber um filho,<sup>(6)</sup> o que pode causar vários desconfortos psicossociais<sup>(7-9)</sup> e influenciar negativamente no bem-estar emocional e na qualidade de vida.

Outra importante condição clínica associada à SOP, que agrava as alterações metabólicas, é a obesidade. O excesso de peso associado à SOP merece destaque pelo fato de que, aproximadamente, 50-60% das mulheres com SOP apresentarem sobrepeso ou obesidade.<sup>(2,3)</sup> Acredita-se que a obesidade tenha um papel crucial no desenvolvimento e/ou manutenção da SOP e exerça grande influência nas alterações clínicas e metabólicas associadas, visto que uma pequena redução de peso (5%) já é capaz de melhorar o hiperandrogenismo e o padrão de anovulação presentes nas portadoras dessa síndrome.<sup>(10)</sup> A obesidade tem sido relacionada a fatores genéticos, físicos, psíquicos, ambientais, familiares e comportamentais, que podem

coexistir, favorecendo tanto sua gênese quanto sua manutenção. Ela está associada à diminuição do bem-estar físico, psíquico, dificuldade de integração social, baixa autoestima, estigmatização e sua associação à diversas doenças.<sup>(11-15)</sup>

Todos esses agravos a saúde da mulher, desde as modificações importantes do seu fenótipo pela obesidade, hirsutismo, acne, alopecia, AN e as alterações do metabolismo glicídico e lipídicos e suas consequências, como o diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, têm feito da SOP uma doença que tem atraído a atenção de diferentes profissionais da saúde.

Sintomas como hirsutismo, irregularidade menstrual, infertilidade e, especialmente, obesidade têm sido apontados como as principais causas da morbidade psicológica.<sup>(16,17)</sup> Nesse sentido, estudos sobre a Qualidade de Vida (QV) têm sido desenvolvidos na tentativa de compreender os fatores que repercutem negativamente na vida de mulheres acometidas pela SOP, propiciando uma visão mais ampla sobre as repercussões da doença sobre a QV das pacientes, de modo a colaborar para o melhor entendimento, prevenção e tratamento dessa condição.

Estudo de meta-análise mostrou que mulheres com SOP têm aumento do risco de depressão e ansiedade, independente da obesidade e os sintomas estão associados à idade, Índice de Massa Corporal, elevação da testosterona, hirsutismo e resistência à insulina (RI).<sup>(18)</sup> A prevalência de depressão e de outros transtornos afetivos em pacientes com SOP é uma causa frequente da diminuição do bem-estar mental, afeto e autoestima e pior QV.<sup>(19)</sup> Por esta razão, alguns autores recomendam o “screening” para ansiedade e depressão em mulheres que apresentam SOP, logo ao início do diagnóstico.<sup>(20)</sup>

O conceito de QV é muito abrangente. Ele pode ser influenciado por diversos fatores e envolve não só a saúde física como o estado psicológico, o grau de independência, as relações sociais com o meio ambiente, no trabalho, em casa e na escola e no trabalho. A QV está diretamente associada à autoestima e ao bem-estar pessoal e compreende vários aspectos que refletem sobre a capacidade funcional do indivíduo. A QV é definida como o grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social e ambiental e na própria estética existencial. Pressupõe a capacidade de efetuar uma síntese cultural de todos os elementos que determinada sociedade considera seu padrão de conforto e bem-estar. O termo abrange muitos significados, que refletem conhecimentos, experiências, religiosidade e valores de indivíduos e coletividades que a ele se reportam em variadas épocas, espaços e histórias diferentes.<sup>(21)</sup>

Entende-se, atualmente, que a QV só pode ser avaliada pela própria pessoa, ao contrário das tentativas iniciais de mensuração, quando era avaliada por um observador, usualmente um profissional da saúde.<sup>(22,23)</sup> Para avaliação da QV foram desenvolvidos instrumentos classificados como genéricos, utilizados para estudar indivíduos da população geral. Estes instrumentos não especificam as patologias e são apropriados para estudos epidemiológicos, de planejamento e avaliação do sistema de saúde.<sup>(24)</sup> Existem também instrumentos específicos, delineados para avaliar a QV diante de condições específicas, como certas doenças.

Uma questão importante que se apresenta ao se analisar as pacientes com SOP do ponto de vista dos distúrbios emocionais e QV é saber a qual sintoma ou manifestação clínica da doença devem ser atribuídas estas alterações, tendo em vista a variedade do quadro clínico e o fato de que cada sintoma pode ter um impacto diferente sobre cada paciente.

Um estudo em mulheres portadoras de SOP, em dois países socioeconomicamente diferentes, teve como objetivo avaliar o impacto dos sintomas da SOP na QV. Concluíram que o medo da obesidade é mais prevalente no país desenvolvido, mas, no entanto, as pacientes do país em desenvolvimento tinham uma percepção maior dos sintomas relacionados à síndrome e dos impactos negativos que estes provocavam em sua vida.<sup>(25)</sup>

Ao comparar mulçumanas e austríacas em questionário específico de QV (PCOSQ), foi verificado que as mulçumanas tinham uma pior QV em todos os domínios (infertilidade, excesso de peso, hirsutismo, irregularidade menstrual e problemas emocionais), embora não houvesse diferença entre os grupos quanto à aparência. Os autores observaram ainda que as mulçumanas com SOP se preocupam mais com a possibilidade de serem inférteis do que as austríacas, por sofrerem maior pressão para conceber um filho e recomendam que os profissionais de saúde devam ser sensíveis à etnia, formação religiosa e cultural de suas pacientes para oferecer o melhor apoio médico.<sup>(26)</sup>

Em pacientes com SOP, a medida da qualidade de vida tem sido feita por meio do questionário SF-36. O questionário SF-36 é um instrumento de avaliação genérica do estado de saúde percebido ou, mais recentemente chamado de QV relacionada à saúde, multidimensional, originalmente elaborado na língua inglesa,<sup>(27)</sup> sendo de fácil administração e compreensão e traduzido e validado para o Brasil.<sup>(28)</sup> É constituído por 36 itens, que avaliam dois componentes: o componente de saúde física (CSF) e o componente de saúde mental (CSM).

O CSF apresenta as seguintes dimensões:

- **Capacidade funcional:** avalia tanto a presença, quanto as limitações relacionadas às atividades físicas (exemplo de itens: Subir vários lances de escada; levantar objetos pesados, andar vários quarteirões; tomar banho);
- **Limitação por aspectos físicos:** avalia as limitações físicas e o quanto as mesmas dificultam a realização de trabalho e de atividades diárias (exemplo de itens: Diminuí a quantidade de tempo que se dedicava ao trabalho ou realizou menos tarefas do que gostaria);
- **Dor:** avalia a extensão e interferência das dores físicas nas atividades de vida diária (exemplo de ítem: O quanto a dor interferiu no seu trabalho normal);
- **Estado geral de saúde:** trata-se da percepção subjetiva do estado geral de saúde (exemplo de itens: Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas).

O CSM é constituído das seguintes dimensões:

- **Aspectos sociais:** avalia a frequência da interferência nas atividades sociais devido a problemas físicos ou emocionais (exemplo de itens: O quanto a saúde emocional ou física interferiu em atividades sociais com amigos ou família);
- **Vitalidade:** avalia os sentimentos de cansaço e exaustão e sua persistência durante o tempo (exemplo de ítem: Por quanto tempo se sente com muita energia);
- **Aspectos emocionais:** avalia as limitações como para trabalhar ou realizar outras atividades devido a problemas emocionais (exemplo de itens: Realizou menos tarefas do que você gostaria?);
- **Saúde mental:** avalia os sentimentos de ansiedade, depressão, alteração do comportamento, descontrole emocional e sua persistência durante o tempo (exemplo de ítem: Por quanto tempo se sente tão deprimida que nada pode animá-la?).

Os resultados de cada domínio variam de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado de saúde e 100 ao melhor estado de saúde.<sup>(27,28)</sup> Resultados mais altos no componente físico implicam uma melhor capacidade funcional. Um resultado mais alto no componente mental implica um melhor estado psicológico.<sup>(29)</sup>

Todos os agravos à saúde da mulher com SOP, desde as manifestações clínicas, metabólicas e endócrinas, têm sido estudados exaustivamente na literatura. Entretanto, alguns autores que abordaram em seus estudos a QV e distúrbios psicológicos têm verificado que estas mulheres têm maior risco de desenvolverem transtornos tais como ansiedade, estresse, depressão, transtornos afetivos e insatisfação sexual que comprometem sua QV.<sup>(18-20,30-32)</sup>

As pacientes experimentam fortes respostas emocionais para a síndrome, lutando, especialmente, contra a percepção das diferenças e anormalidades corporais.<sup>(33)</sup> Além disso, a SOP se manifesta, frequentemente, em uma faixa etária na qual encontrar um parceiro, ter atividade sexual e casar são objetivos muito importantes nesta fase do ciclo vital.<sup>(16,33)</sup> Além dos riscos à saúde advinda das alterações metabólicas e endócrinas, pesquisadores têm observado que as adolescentes com SOP têm preocupação com a capacidade de conceber um filho 3,4 vezes maior que adolescentes saudáveis, estando associado a uma redução significativa da QV.<sup>(30,34-35)</sup>

Vários estudos têm comparado as pacientes com SOP obesas com aquelas com SOP e peso normal, sobrepeso e/ou controles sem SOP utilizando vários instrumentos genéricos de QV (SF-36, WHOQOL, CHQ-CF87, CHQ-28, entre outros) ou específicos (PCOSQ), além de ferramentas estatísticas para a uniformização dos dados.<sup>(35-39)</sup>

Apesar da obesidade, frequentemente associada à SOP, ser alvo de vários estudos que envolvem a avaliação da QV, na literatura alguns estudos têm apontado a própria SOP como o principal fator que reduz a QV.<sup>(38,39)</sup> No entanto, diversos autores que têm estudado QV em mulheres com SOP não têm distinguido os efeitos que a própria obesidade pode acarretar sobre ela.<sup>(10)</sup> A alta prevalência da obesidade e o impacto negativo para a saúde devido ao aumento do risco para doenças como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares (doença cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão), síndrome metabólica e câncer, podem comprometer a QV das mulheres com SOP.

Considerando que aproximadamente metade das mulheres com SOP tem sobrepeso ou são obesas, a maioria das publicações sobre QV em mulheres com SOP incluem obesas e não obesas quando comparam com as mulheres não SOP. Vários estudos prévios que analisaram a QV de pacientes com SOP não fizeram o controle pelo Índice de Massa Corporal das pacientes.<sup>(40,41)</sup> Ao comparar pacientes obesas com SOP versus controles normais os efeitos do peso excessivo sobre a saúde física<sup>(42,43)</sup> e funcionalidade psíquica<sup>(44,45)</sup> não têm sido considerados por di-

versos autores. A obesidade pode comprometer severamente as rotinas de trabalho e as atividades sociais no dia a dia causando uma piora da QV das pacientes.<sup>(40,41)</sup> Assim, comparar obesas com SOP com controles com peso normal pode dificultar a interpretação dos resultados, pois não se pode precisar se foi a SOP, a obesidade ou ambas que reduziram a QV.

Nessa perspectiva, Hahn et al.<sup>(30)</sup> estudaram 120 mulheres com SOP comparadas com 50 mulheres sem SOP. Concluíram que as pacientes com SOP, face às mudanças físicas, especialmente a obesidade, apresentam uma significativa redução nos domínios do componente físico de QV (limitações físicas, dor corporal e saúde geral), satisfação sexual e aumento de distúrbios psicológicos quando comparadas com controles. No entanto, esse estudo não pareou as pacientes por peso, o que dificulta a interpretação dos dados: seria a presença de SOP, da obesidade ou de ambas que contribuíram para reduzir a QV?

Em estudo transversal de QV, Trent et al.<sup>(37)</sup> avaliaram o impacto do IMC sobre a QV em adolescentes com SOP e obesidade. Os autores utilizaram uma amostra de 97 adolescentes portadoras de SOP e obesidade, comparadas a 186 adolescentes controles pareadas por idade, mas não por IMC. Concluíram que o peso é o responsável pela relação entre a SOP e baixos escores em questionários de QV. Porém, não há como saber se foi a presença da SOP ou da obesidade que interferiu nos baixos escores de QV, uma vez que as controles não apresentavam essas doenças.

Nesse sentido, existem muitas indagações sobre a heterogeneidade da SOP. Comparar pacientes com SOP e elevado IMC com aquelas com baixo IMC, como se fossem “iguais”, é desconsiderar os riscos à saúde proporcionados pela obesidade, assim como seu impacto negativo sobre o bem-estar psicossocial. Além disso, a obesidade é, claramente, um importante fator que pode afetar a QV sem a presença de outros sintomas clínicos em sujeitos saudáveis.<sup>(44)</sup>

Em um estudo comparando 50 mulheres com SOP e 50 controles, aplicando o questionário SF-36, os resultados revelaram um declínio significativo nos escores para função física, dor corporal, vitalidade, função social, emocional e saúde mental. Também foram referidas menor satisfação com sua vida sexual e as mulheres se sentiram menos atraentes.<sup>(38)</sup> Uma crítica a esse estudo, é que existe uma diferença marcante entre o grupo de estudo e o grupo controle, onde as pacientes com SOP apresentam IMC = 30,1 Kg/m<sup>2</sup> vs IMC = 24,4 Kg/m<sup>2</sup>, sendo que 54% delas tinham IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> contra apenas 22% das controles. Este fato coloca em discussão o papel da obesidade na redução da QV das pacientes com

SOP, uma vez que é conhecido que a obesidade por si só reduz a QV, conforme demonstrado em inúmeros estudos.<sup>(44,46)</sup>

Avaliando a incidência de distúrbios psicológicos, bem como seu impacto na qualidade de vida, foi observado, em mulheres com SOP, que grande percentagem delas apresentavam possíveis distúrbios psicológicos medidos por meio do SCL-90. Os autores verificaram que as pacientes com SOP e distúrbios psiquiátricos (casos) apresentaram IMC significativamente mais elevado em relação aos casos controles. Concluíram que as doenças psiquiátricas podem passar despercebidas nas pacientes com SOP, embora a maioria delas apresentasse redução na QV devido à obesidade.<sup>(47)</sup>

Muitas publicações que analisam a QV das pacientes com SOP não apresentam como ponto de referência a uniformização do Índice de Massa Corporal. Considerando que mais da metade das pacientes com SOP são obesas, este fato pode se constituir em um viés importante na análise da QV em comparação com o grupo controle não SOP. Em vários estudos, os autores têm utilizado recursos estatísticos para fazer a correção, ajustando matematicamente os resultados obtidos para o IMC. É o que ocorre, por exemplo, em uma avaliação de ansiedade e depressão em pacientes com SOP. Estas condições psíquicas têm alta prevalência em pacientes obesas e, portanto, a análise de pacientes SOP obesas poderia ser de difícil interpretação.

Ao ajustar os resultados de acordo com a idade, peso e IMC Jedel E et al<sup>(48)</sup> verificaram que as mulheres com SOP apresentaram maior escore para apenas alguns domínios na Brief Scale for Anxiety (BSA-S), mas sem diferenças na Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS-S). Neste estudo, apesar das pacientes terem sido pareadas por peso e IMC, o intervalo na distribuição do peso e IMC tem uma grande amplitude, evidenciando que os autores analisaram desde mulheres com peso normal até aquelas com obesidade mórbida. Nesse sentido, apesar de sua relevância, os resultados se tornam pouco precisos e inconclusivos quanto à associação entre aumento de ansiedade e depressão e elevado IMC nas pacientes com SOP.

Assim, apesar da obesidade ser alvo de vários estudos que envolvem a avaliação da QV, a literatura evidencia poucas investigações que analisaram a QV exclusivamente em mulheres obesas com SOP. É importante que o fator obesidade seja “depurado” nas análises voltadas para os estudos da QV em pacientes com SOP. Embora a “depuração” por ajustamento estatístico seja um recurso válido, não encontramos referências que comparem resultados da QV de pacientes obesas com SOP com controles obesas não SOP. Em trabalho realizado em nosso Serviço, comparando obesas com SOP versus obesas sem SOP, avaliadas pelo questionário MOS SF-36, os dados mostraram que a

presença da SOP *per se* não reduz os escores da QV. Na análise dos componentes físicos, surpreendentemente, elas apresentaram maior escore, com diferença significativa, da capacidade funcional, quando comparadas com as obesas sem SOP, mesmo após o ajustamento por idade. Para os demais itens do componente de saúde física os escores foram maiores, embora sem significância estatística. Nos componentes mentais, não foram observadas diferenças em nenhum dos domínios. Ao analisar quais variáveis que influenciaram a capacidade funcional das mulheres obesas, verificou-se que as variáveis preditivas independentes foram a SOP e os níveis de androgênios.<sup>(49)</sup>

Estudo mais recente sobre QV em pacientes com SOP, avaliadas pelo SF-36, revelou que o domínio da Função Física foi significativamente afetado pelo IMC, com uma correlação entre o IMC e a Função Física e sendo esta interferência mais significativa nas pacientes com IMC maior que 25. A comparação entre obesas não SOP e obesas SOP mostrou escores maiores neste último grupo no domínio da Função Física.<sup>(50)</sup> Estes resultados estão em concordância com outro estudo anterior que mostrou que no questionário SF-36 o IMC é um preditor do escore físico.<sup>(30)</sup>

Estes achados reforçam a ideia de que ainda não temos a resposta correta para saber se é a SOP ou a obesidade que piora a QV das pacientes. Há diferenças no que diz respeito entre os componentes de saúde física (CSF) e o de saúde mental (CSM).

Pacientes com SOP têm maiores níveis de testosterona, androgênios livres e menores índices de SHBG quando comparadas com mulheres não SOP.<sup>(51)</sup> Os androgênios têm um efeito anabólico direto sobre os músculos esqueléticos e alguns trabalhos têm mostrado que em pacientes com SOP há uma relação direta entre níveis de androgênios e massa muscular.<sup>(52-55)</sup> O hiperandrogenismo pode ser, inclusive, um preditor do aumento da massa muscular em pacientes com SOP sob treinamento físico.<sup>(51)</sup> De acordo com Thompson et al,<sup>(56)</sup> mulheres com SOP não têm limitações físicas e têm capacidade aeróbica e força muscular similar às mulheres sem SOP. De fato, estas mulheres quando submetidas à treinamento com exercícios de resistência apresentam melhor capacidade funcional quando comparada com mulheres controle sem SOP.<sup>(57,58)</sup> Com esta visão, já em 2011, a PCOS Australian Alliance publicou a primeira diretriz baseada em evidência recomendando exercícios aeróbicos de moderada a intensa atividade para melhoria dos resultados clínicos, prevenção de complicações metabólicas, restabelecimento da ovulação e aumento da probabilidade de gravidez em pacientes com SOP.<sup>(59)</sup>

De acordo com o consenso estabelecido em conjunto pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM), pela European Society of Human Reproduction

and Embriology (ESHRE), pelo Centre for Research Excellence in PCO e a Monash University, reconhece-se que a QV está diminuída em pacientes com SOP.<sup>(60)</sup> Estas condições variam ao longo da vida e são influenciadas por fatores culturais e pela sintomatologia predominante. Porém, segundo o consenso, há ainda a necessidade de se determinar o significado clínico das diferenças encontradas nos escores entre os diversos domínios. Entretanto, seria importante medir a QV, através de ferramentas específicas, apenas em ambientes de pesquisa. Em clínicas, as avaliações não são tão claras, mas podem ajudar em identificar as prioridades sintomatológicas das mulheres. É importante identificar quais os sintomas têm maior impacto e, portanto, devem ser priorizados nos cuidados das pacientes. Neste sentido, recomenda-se o questionário PCOSQ como a ferramenta de escolha na avaliação da QV nestas pacientes.<sup>(60)</sup>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico e o manejo das pacientes com SOP pode ser problemático quando avaliadas em todos os seus aspectos, pois há diversos fatores a serem considerados. As implicações psicológicas nas pacientes com SOP que apresentam excesso de androgênios, obesas, desejando ou não a fertilidade é uma questão a ser revisada e o tratamento deve ser adaptado às queixas e necessidades das pacientes. A SOP, embora tenha esse nome, não se origina nos ovários. Na verdade eles são “vítimas” de um desequilíbrio endócrino muito mais complexo. Esta endocrinopatia deve ser caracterizada também como doença metabólica que traz riscos à saúde, e não somente ao sistema reprodutor, com reflexos sobre o psíquico, o que deve justificar uma ação de prevenção, diagnóstico abrangente e tratamento. Combater a obesidade parece ser um dos pontos principais na abordagem da SOP. Como visto nesta revisão bibliográfica, a obesidade, além das suas repercussões clínico metabólicas, tem um impacto severo sobre a qualidade de vida das pacientes. Problemas atribuídos à SOP podem ser reflexos da obesidade sobre o organismo feminino. Dietas adequadas e exercícios físicos têm sido a terapia preconizadas em primeira instância para estas pacientes. Entretanto, os resultados são desanimadores e com frequência as relações entre o médico e as pacientes com SOP se deterioram pela frustração com os resultados do tratamento. Isto se reflete no número crescente de cirurgias bariátricas realizadas sem o devido seguimento de protocolos de preparo das pacientes a serem submetidas ao procedimento. Embora os resultados da cirurgia bariátrica possam parecer inicialmente encorajadores são comuns às frustrações e as complicações a médio e longo prazo. Com tantos recursos científicos disponíveis nos dias de hoje, não é possível ao ginecologista, isoladamente abordar com competência todos os passos desta terapia

complexa da paciente com SOP. Há necessidade do apoio de outros profissionais da área da saúde como psicólogo, nutricionista, educador físico entre outros. Não há dúvidas de que os fenômenos biológicos, psicológicos, sociais e ambientais são todos interdependentes e a abordagem das pacientes com SOP deve ser o atendimento holístico, multiprofissional. É importante identificar quais os sintomas têm maior impacto e, portanto, devem ser priorizados nos cuidados da pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–91.
2. 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.
3. 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.
4. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):167–76.
5. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1717–23.
6. Leon IG. Understanding and treating infertility: psychoanalytic considerations. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry.* 2010;38(1):47–75.
7. Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(2):126–31.
8. Chachamovich JR, Chachamovich E, Zachia S, Knauth D, Passos EP. What variables predict generic and health-related quality of life in a sample of Brazilian women experiencing infertility? *Hum Reprod.* 2007;22(7):1946–52.
9. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):293–308.

10. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):137–45.
11. Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. *Obes Res*. 2000;8(2):160–70.
12. Sarwer DB, Lavery M, Spitzer JC. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function. *Obes Surg*. 2012;22(4):668–76.
13. Sarwer DB, Steffen KJ. Quality of Life, Body Image and Sexual Functioning in Bariatric Surgery Patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23(6):504–8.
14. Xu S, Chen JY, Lo NN, Chia SL, Tay DK, Pang HN, et al. The influence of obesity on functional outcome and quality of life after total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2018;100-B(5):579–83.
15. Hokkanen M, Järvinen O, Huhtala H, Laurikka J. The effect of obesity on long-term survival and health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: a 12-year follow-up. *Coron Artery Dis*. 2018 Apr 20. doi: 10.1097/MCA.0000000000000622. [Epub ahead of print].
16. Eggers S, Kinchegast S. The polycystic ovary syndrome - a medical condition but also an important psychosocial problem. *Coll Antropol*. 2001;25(2):673-85.
17. Li Y, Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related Quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(2):452–8.
18. 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.
19. Bishop SC, Basch S, Futterweit W. Polycystic ovary syndrome, depression, and affective disorders. *Endocr Pract*. 2009;15(5):475–82.
20. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):83.
21. Minayo MC, Hartz ZM, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2000; 5(1):7-18.

- 22.** Leplège A, Rude N. The importance of patients' own view about their quality of life. *AIDS*. 1995;9(9):1108–10.
- 23.** Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer*. 1988;57(1):109–12.
- 24.** The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.
- 25.** Hashimoto DM, Schmid J, Martins FM, Fonseca AM, Andrade LH, Kirchengast S, et al. The impact of the weight status on subjective symptomatology of the Polycystic Ovary Syndrome: a cross-cultural comparison between Brazilian and Austrian women. *Anthropol Anz*. 2003;61(3):297–310.
- 26.** Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E, Huber J. Infertility caused by PCOS—health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2251–7.
- 27.** Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
- 28.** Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida Short-Form 6 Dimensions (SF-6D Brasil). *Cienc Saúde Coletiva*. 2011;16 (7): 310-1.
- 29.** McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994 ;32(1):40–66.
- 30.** Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):853–60.
- 31.** Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(11):723–32.
- 32.** Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2279–86.
- 33.** Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med*. 2002;54(3):349–61.

- 34.** Coney P, Ladson G, Sweet S, Legro RS. Does polycystic ovary syndrome increase the disparity in metabolic syndrome and cardiovascular-related health for African-American women. *Semin Reprod Med.* 2008; 26 (1):35-8.
- 35.** Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(1):33-7
- 36.** Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(6):556-60.
- 37.** Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr.* 2005;5(2):107-11.
- 38.** Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5801-7.
- 39.** Coffey S, Bano G, Mason HD. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):80-6.
- 40.** Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod.* 2008;14(1):15-25.
- 41.** Li Y, Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(2):452-8.
- 42.** Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1897-9.
- 43.** Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1702-9.

- 44.** Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):330–7.
- 45.** Moreira SN, Azevedo GD. Incorporating qualitative approaches is the path to adequate understanding of the psychosocial impact of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2723–4.
- 46.** Fontaine KR, Barofsky I, Cheskin LJ. Predictors of quality of life for obese persons. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(2):120–2.
- 47.** Elsenbruch S, Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Pleger K, et al. Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1092–9.
- 48.** Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod*. 2010;25(2):450–6.
- 49.** Vieira TM. Qualidade de vida em mulheres obesas e com síndrome dos ovários policísticos [dissertação]. Ribeirão Preto: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão; 2010.
- 50.** Panico A, Messina G, Lupoli GA, Lupoli R, Cacciapuoti M, Moscatelli F, et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:423–9.
- 51.** Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK, Miranda-Furtado CL, Lara LA, Ferriani RA, et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(3):237–42.
- 52.** Sato K, Iemitsu M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:200–5.
- 53.** Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Nagata Y. Serum androgen levels and muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):337–40.
- 54.** Douchi T, Oki T, Yamasaki H, Kuwahata R, Nakae M, Nagata Y. Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):445–9.

- 55.** Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*. 2002;77 Suppl 4:S34–41.
- 56.** Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2009;116(9):1242–50.
- 57.** Ramos FK, Lara LA, Kogure GS, Silva RC, Ferriani RA, Silva de Sá MF, et al. Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome after a Program of Resistance Exercise Training. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(7):340–7.
- 58.** Kogure GS, Miranda-Furtado CL, Silva RC, Melo AS, Ferriani RA, De Sá MF, et al. Resistance Exercise Impacts Lean Muscle Mass in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(4):589–98.
- 59.** Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al.; Guideline Development Groups. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust*. 2011;195(6):S65–112.
- 60.** 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. *Fertil Steril*. 2018 Jul 12. pii: S0015-0282(18)30400-X. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

## CAPÍTULO 5

# TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ANDROGÊNICAS

**Cristina Laguna Benetti-Pinto<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

### Como citar:

Benetti-Pinto CL. Tratamento das manifestações androgênicas. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 5. p.56-67. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

Hirsutismo; Hiperandrogenismo; Síndrome dos ovários policísticos; Antiandrogênios

## RESUMO

O hiperandrogenismo é uma das principais anormalidades da síndrome dos ovários policísticos (SOP), constituindo um dos pilares para seu diagnóstico. Está associado a sinais clínicos como hirsutismo, acne, alopecia. O hirsutismo é a queixa mais frequentemente associada ao hiperandrogenismo, estando presente em 70 a 80% das mulheres com SOP. Requer investigação laboratorial, caracterizada principalmente pela elevação dos níveis de testosterona livre, porém a hiperandrogenemia nem sempre é evidenciada nas mulheres hirsutas. O tratamento deve ser prolongado e baseia-se principalmente no uso de contraceptivos combinados e 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 seguem as indicações da síndrome como um todo.

## INTRODUÇÃO

A definição da SOP estabelece como um dos critérios para seu diagnóstico a presença de hiperandrogenismo. Alguns autores consideram o hiperandrogenismo como a maior anormalidade da SOP, sendo fortemente associado à disfunção ovu-

latória.<sup>(1)</sup> A caracterização do hiperandrogenismo pode ser laboratorial, em que há níveis séricos de androgênios acima do estabelecido como normal, ou clínica, em que há presença de manifestações fenotípicas do hiperandrogenismo.

As manifestações clínicas podem estar presentes na forma de aumento de pelos ou hirsutismo, acne, seborreia, alopecia androgênica. Manifestações de virilização, com hipertrofia de clitóris, hirsutismo extremo, padrão masculino de musculatura, são raros na SOP, estando mais frequentemente associadas a outras causas de hiperandrogenismo, tais como tumores ou ao uso de androgênios exógenos.<sup>(2)</sup>

O hirsutismo é a manifestação e a queixa mais frequente entre os sinais hiperandrogênicos. Hirsutismo é definido como o excesso de pelo terminal, isto é, pelos grossos e pigmentados, no corpo, em locais associados com distribuição masculina. Entre as mulheres hirsutas, a SOP é diagnosticada em 80% dos casos, e, entre as mulheres com SOP, 70 a 80% apresentam hirsutismo.<sup>(3-5)</sup>

A acne como manifestação isolada de hiperandrogenismo na SOP é pouco frequente, geralmente estando associada ao hirsutismo. A prevalência da alopecia não é clara, bem como é pobre a correlação com hiperandrogenemia, podendo ser devida aos androgênios circulantes ou a maior sensibilidade dos folículos pilosos aos androgênios. Em mulheres com acne persistente isolada, isto é, como único sinal hiperandrogênico, a SOP será diagnosticada em 20 a 40%, enquanto que na alopecia isolada, apenas 10% terão SOP.<sup>(2)</sup>

## COMO AVALIAR A HIPERANDROGENEMIA

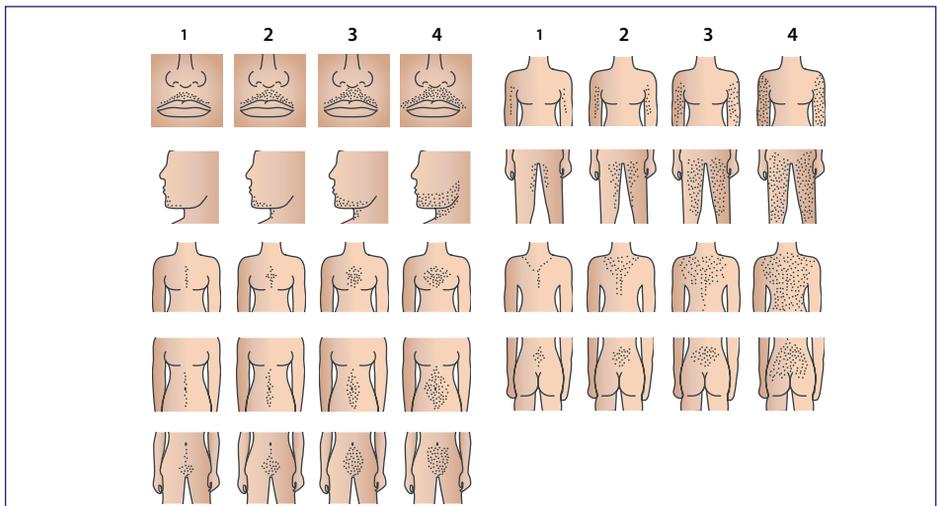
Hiperandrogenemia se caracteriza pela presença de níveis supranormais de androgênios circulantes. O androgênio sérico mais frequentemente dosado é a testosterona. Embora a androstenediona, DHEA e SDHEA também possam ser medidos, são menos frequentemente alterados, razão pela qual alguns autores não recomendam seu uso rotineiro. A testosterona é o principal androgênio ativo circulante, sendo avaliado através da dosagem de testosterona total. Circula no plasma ligado a proteínas ou como testosterona livre. A elevação dos níveis séricos de testosterona livre é o teste mais sensível para estabelecer a presença de hiperandrogenemia, porém a dosagem de testosterona livre tem limitações técnicas, sendo recomendado que seja calculado através do nível de testosterona total e de SHBG. Mulheres com SOP frequentemente têm redução de SHBG. A SHBG é reduzida na presença de excesso de gordura corporal, síndrome metabólica, hiperandrogenismo.<sup>(6,7)</sup>

Importante frisar que manifestações clínicas de hiperandrogenismo podem estar presentes mesmo sem a caracterização de aumentos dos androgênios circulantes, e que há limitações nas técnicas laboratoriais de caracterização dos androgênios séricos. A hiperandrogenemia está presente na maioria dos casos de hirsutismo moderado a severo, porém somente em metade dos casos de hirsutismo leve.<sup>(6)</sup>

## COMO AVALIAR O HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

Grande parte das mulheres com SOP busca atendimento devido ao hirsutismo. Embora a queixa clínica deva ser valorizada para a instituição do tratamento, recomenda-se a utilização de escala de medida do grau de hirsutismo para constatar o resultado terapêutico. A escala mais utilizada é apresentada na figura abaixo (Figura 1), em que são avaliados 9 locais do corpo. Nestes, quando o hirsutismo se manifesta, é classificado de 1 a 4 (a ausência de hirsutismo neste local representa avaliação 0). A soma de todos os escores resultará em um escore final, ou índice de Ferriman-Gallwey.<sup>(8,9)</sup>

Embora alguns autores citem que se considera a presença de hirsutismo quando o escore total estiver acima de 4 a 6, a queixa da mulher deve ser valorizada na definição da terapêutica, uma vez que o hirsutismo está associado a comprometimento emocional e depressão. Para avaliar a alopecia recomenda-se utilizar a escala de Ludwig. Para acne, não há uma escala universalmente aceita.

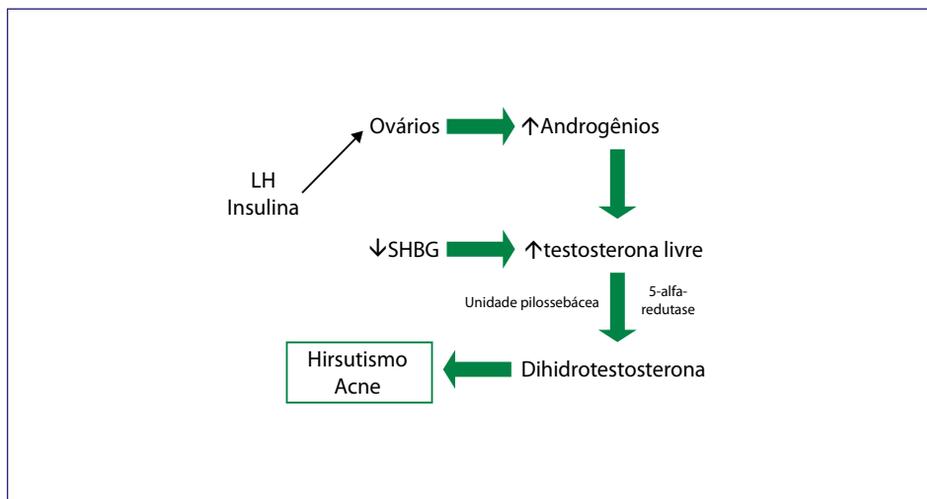


**Figura 1. Índice de Ferriman-Gallwey**

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

## FISIOPATOLOGIA DO HIRSUTISMO

O ciclo de funcionamento do folículo piloso se dá em três fases: anágena, em que há rápido crescimento dos pelos, telógena, uma fase de relativa quiescência, e catágena, fase de regressão. Os androgênios aumentam o tamanho dos folículos pilosos, o diâmetro da fibra, 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 – Figura 1), mas a perda de pelos em região capilar. Os hormônios associados a esta alteração são basicamente a testosterona e a dihidrotestosterona (DHT). Na SOP, a testosterona é proveniente principalmente da síntese pelos ovários e em menor grau da conversão dos demais androgênios, porém a DHT é sintetizada localmente, no folículo piloso, a partir da ação da enzima 5-alfa-redutase sobre a testosterona. Também, a quantidade de receptores androgênicos no folículo determina a resposta clínica visualizada. Estes mecanismos locais explicam porque a severidade das manifestações clínicas nem sempre estão relacionadas aos níveis circulantes de androgênios.<sup>(10)</sup>



**Figura 2.** Androgênio e unidade pilossebácea

## COMO TRATAR?

O tratamento do hiperandrogenismo clínico tem como objetivo reduzir a produção de androgênios e reduzir sua ação na unidade pilossebácea. A escolha do tratamento segue alguns critérios relacionados à idade da mulher, à fase da vida

reprodutiva, peso, desejo de gestação, associação com distúrbio do metabolismo glicídico. Além disso, a seleção da droga antiandrogênica é feita ainda pela associação destas características com critérios como severidade do hirsutismo, custo e efetividade da droga, efeitos colaterais. As alternativas medicamentosas ao tratamento das manifestações hiperandrogênicas estão em dois principais grupos: contraceptivos hormonais e antiandrogênicos.

## CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Os contraceptivos hormonais combinados orais representam uma escolha geralmente bem aceita e com bom custo-efetividade no tratamento das manifestações androgênicas. O mecanismo de ação destes medicamentos se dá por:<sup>(11-14)</sup>

- Bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano pelo progestagênio, com redução das gonadotrofinas em especial com redução do 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. Considerando este mecanismo, contraceptivos com etinil estradiol (EE) acarretam maior elevação da SHBG do que contraceptivos contendo 17-beta-estradiol (E2), ação dose-dependente;
- Progestagênios com propriedades antiandrogênicas, por bloqueio do receptor androgênico (acetato de ciproterona, drospirenona, dienogeste) ou inibição da enzima 5 alfa redutase (acetato de ciproterona, drospirenona, dienogeste, clormadinona e progestagênios de terceira geração como desogestrel, gestodeno, norgestimato);
- Provável interação dos COC na síntese adrenal, reduzindo a produção de androgênios desta fonte.

**Escolha do contraceptivo oral:** devido ao grande número de produtos com diferentes doses e combinações, há falta de estudos comparativos entre eles na literatura, com escassez de evidências que poderiam nortear escolhas. Em recente publicação de consenso de várias sociedades mundiais foi sugerido que sejam utilizados contraceptivos orais combinados contendo 20 a 30 mcg de etinil estradiol (EE) ou equivalente, considerando que compostos contendo 35 mcg de etinil estradiol poderiam estar associados a mais eventos adversos, incluindo risco tromboembólico. Desta forma, este consenso recomenda que a associação de acetato

de ciproterona com 35 mcg de EE não seja mais considerada a primeira linha de tratamento das manifestações androgênicas da SOP.<sup>(15)</sup>

Embora ressaltando-se a falta de evidências comparativas, o direcionamento da escolha do progestagênio é sugerida pela sua ação antiandrogênica (Quadro 1):<sup>(16)</sup>

### Quadro 1. Direcionamento da escolha do progestagênio

	ATIVIDADE PROGESTOGENICA	ATIVIDADE ESTROGENICA	ATIVIDADE GLICOCORTICOIDE	ATIVIDADE ANDROGENICA	ATIVIDADE ANTIANDROGENICA	ATIVIDADE ANTIMINERALOCORTICOIDE
Progesterona	+	-	-	-	(+)	+
Drospirenona	+	-	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	-	(+)	-	-
Gestodeno	+	-	-	(+)	-	(+)
Norgestimato	+	-	-	(+)	-	-
Desogestrel	+	-	-	(+)	-	-
Dienogeste	+	-	-	-	+	-
Ciproterona	+	-	(+)	-	+	-

(+) menor ação + ação - ausência de ação

Fonte: Traduzido de Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000;62(1):29-38.<sup>(16)</sup>

Considerando os principais progestagênios com ação antiandrogênica, estudos mostram eficácia similar na redução do hirsutismo na comparação drospirenona/EE com Acetato de ciproterona/EE, porém a associação drospirenona/EE foi mais eficiente quando comparada à formulação acetato de clormadinoma, mas faltam evidências comparando diferentes doses e tempos de utilização.<sup>(17-19)</sup>

## DROGAS ANTIANDROGENICAS

Os principais antiandrogênios disponíveis de forma isolada são o acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e flutamida.<sup>(20-24)</sup>

**Acetato de Ciproterona** é um 17-hidroxiprogesterona derivado, 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, toxicidade hepática. Efeito teratogênico: feminização de fetos masculinos.<sup>(21)</sup>

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

**Flutamida** é uma droga antiandrogênica não esteroideal, que age por bloqueio do receptor androgênico. Devido ao seu efeito hepatotóxico, em nosso país foi proibida para uso no tratamento do hirsutismo.<sup>(22)</sup> Dose: 250 a 500 mg/dia.

**Finasterida:** age como um inibidor da enzima 5- $\alpha$ -redutase, atuando como um inibidor da conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT), com redução das concentrações séricas e teciduais deste hormônio. A finasterida não tem afinidade pelo receptor de androgênio e não possui efeitos diretos sobre a secreção dos hormônios esteroides sexuais. Dose recomendada: 5 mg/dia. Efeitos colaterais: redução da libido. Efeito teratogênico: categoria de risco: X, sendo contraindicada a mulheres grávidas ou que possam engravidar, podendo causar alterações na genitália externa de fetos do sexo masculino.<sup>(23)</sup>

Alguns autores sugerem iniciar o tratamento com COC e reavaliar a melhora do hirsutismo após 6 meses de uso. Quando o resultado não for satisfatório, associar com antiandrogênio. Para outros autores, para melhor eficácia e em tempo menor, podem ser indicadas combinações dos contraceptivos combinados estroprogestativos com antiandrogênios isolados. As medidas acima têm repercussões não só no hirsutismo, mas também promovem melhora das demais manifestações hiperandrogênicas. Para a acne, medidas específicas são frequentemente associadas.<sup>(1)</sup>

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, descoloração. Para situações de hirsutismo localizado especialmente em face, a eflornitine tópica teria indicação, mas não está disponível em nosso país.<sup>(1)</sup>

A obesidade está associada a redução dos níveis de SHBG, com consequente elevação da testosterona livre circulante. Este 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.<sup>(24)</sup>

Todos os tratamentos sistêmicos reduzem a fase anágena do folículo piloso, o que significa que todos os folículos terão que passar por esta fase para que os efeitos do tratamento possam começar a ser evidenciados. Na prática, isto significa que os tratamentos são prolongados e que as mulheres devem ser advertidas de que necessitam aderir ao tratamento por longos períodos. Um outro ponto importante é que os resultados são melhores e talvez perceptíveis em prazos menores quando se optar por tratamentos associados, isto é, combinação de diferentes drogas 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 (FG) com diferentes tratamentos, bem como a relação entre a melhora do índice de FG e o índice de massa corporal, verificou-se que a associação de tratamentos, isto é, contraceptivos combinados com uma droga 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.<sup>(25)</sup>

Duração da terapia: a reavaliação da terapia não deve ser feita antes de ao menos 6 meses, em especial para a queixa de hirsutismo. Na SOP, o tratamento farmacológico geralmente deve ser mantido durante a vida reprodutiva, uma vez que pode haver recorrência do crescimento dos pelos se o tratamento é descontinuado. Quando há desejo de gravidez, o tratamento farmacológico deve ser retirado. As drogas sensibilizadoras da insulina, como a metformina e tiazolidinedionas, redu-

zem os níveis de insulina e de androgênios, porém, uma revisão sistemática não mostrou benefícios importantes no tratamento do hirsutismo. Assim, diretrizes de importantes sociedades apresentam parecer contrário ao seu uso quando a única indicação for o tratamento das manifestações androgênicas, devendo seu uso seguir as indicações da SOP como um todo.<sup>(1,15)</sup>

## CONCLUSÃO

A resposta ao tratamento farmacológico do hirsutismo é relativamente lenta. O tratamento deve ser reavaliado após 6 ou mais meses do início do tratamento, tempo que se aproxima da duração de um folículo piloso. As mulheres devem ser orientadas para a necessidade de uso de medicação por longos períodos. Os contraceptivos combinados estroprogestativos constituem a escolha inicial para tratamento. Os antiandrogênios, como a espironolactona, devem ser usados em associação aos contraceptivos hormonais combinados. Geralmente são associados após 6 meses de uso dos COC, com resposta inadequada nos casos de hirsutismo leve. Os medicamentos sensibilizadores à insulina não são drogas antiandrogênicas, devendo ser indicados de acordo com a presença de resistência à insulina/intolerância à glicose. Métodos de remoção dos pelos podem auxiliar no tratamento, em especial no hirsutismo localizado.

## REFERÊNCIAS

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):1–29.
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.** Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(9):504–9.
- 6.** Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;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.** 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.
- 12.** Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11(3):277–91.
- 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.** Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565–92.

**15.** 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. *Fertil Steril.* 2018 Jul 12. pii: S0015-0282(18)30400-X. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

**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, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;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 Jan;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.

## CAPÍTULO 6

# ABORDAGEM DO DISMETABOLISMO LIPÍDICO

**Lucas Bandeira Marchesan<sup>1</sup>**

**Poli Mara Spritzer<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Endocrinologia Molecular, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

### Como citar:

Marchesan LB, Spritzer PM. Abordagem do dismetabolismo lipídico. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2018. Cap. 6 p.68-77. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Dislipidemia; Aterosclerose; Doença cardiovascular; Hipolipemiantes

### RESUMO

Mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos (PCOS) têm maior prevalência de dislipidemia e possível aumento do risco cardiovascular. A abordagem da dislipidemia nessas pacientes deve ser feita de forma individualizada, levando em conta o risco ao longo da vida. A implementação de hábitos alimentares saudáveis e a prescrição de atividades físicas é o principal pilar no manejo clínico dessas pacientes. A terapia medicamentosa pode ser necessária naquelas que não atingem os alvos terapêuticos ou naquelas com alto risco cardiovascular.

### HIGHLIGHTS

- O perfil lipídico das pacientes com PCOS com sobrepeso ou obesidade deve ser avaliado ao diagnóstico e, após, a frequência deve levar em conta os valores obtidos na avaliação inicial;

- Presença de outros fatores de risco, que não a própria PCOS, ou ganho de peso durante o seguimento, deve suscitar avaliações mais frequentes do perfil lipídico;
- Recomendações dietéticas e de atividade física devem ser oferecidas e explicitadas a todas as pacientes e integram a abordagem inicial da dislipidemia;
- O risco-benefício do tratamento medicamentoso deve ser avaliado caso a caso, e uma vez definido pelo tratamento, a redução de LDL deve ser o alvo primário;
- Em casos em que o risco-benefício seja duvidoso, presença de comorbidades cardiometabólicas ou falha da abordagem inicial, recomenda-se o encaminhamento da paciente ao médico endocrinologista.

## INTRODUÇÃO

Pacientes portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (PCOS) têm maior chance de serem dislipidêmicas quando comparadas a controles pareadas por idade.<sup>(1)</sup> Estima-se que cerca de 70% das pacientes com PCOS tenham seus níveis lipídicos aumentados ou *borderline*.<sup>(2)</sup>

A resistência insulínica, observada em grande parte das pacientes com PCOS, bem como a obesidade central e o aumento de androgênios séricos contribuem para as alterações lipídicas.<sup>(2,3)</sup> A combinação de triglicerídeos aumentados, HDL baixo e partículas de LDL de alta densidade é conhecida como tríade dislipidêmica, perfil este altamente aterogênico, sendo prevalente nos estados de resistência insulínica, incluindo PCOS.<sup>(4)</sup> Uma meta-análise, publicada em 2012, observou que pacientes com PCOS, em especial aquelas do fenótipo clássico (hiperandrogenismo clínico/laboratorial e anovulação, com ou sem aparência policística dos ovários),<sup>(5)</sup> apresentam não somente aumento de triglicerídeos e redução de HDL, mas também aumento do colesterol LDL, a principal partícula implicada na gênese da aterosclerose.<sup>(1)</sup>

O objetivo deste capítulo é descrever a abordagem do distúrbio metabólico nas pacientes com PCOS, com ênfase na correta interpretação da dislipidemia nessas pacientes levando em consideração o risco cardiovascular. A seguir será abordada a terapêutica a ser instituída para a redução dos índices lipídicos.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *PubMed*, em publicações no período de 1995 a 2018, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “*Polycystic Ovary Syndrome*” and “*Dyslipidemia*” ou “*lipids*”, “*cardiovascular disease*” 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. Os sites da *Androgen Excess and PCOS Society* e da *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology* foram visitados para obtenção dos *guidelines* mais recentes.

## AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES PORTADORAS DE PCOS

O mais recente *guideline* em PCOS<sup>(6)</sup> recomenda a solicitação do perfil lipídico completo em pacientes com PCOS (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) logo após o diagnóstico em todas as pacientes com sobrepeso ou obesidade, independentemente da idade. A frequência de medidas posteriores deve levar em conta a presença ou não de dislipidemia na avaliação inicial ou conforme o risco cardiovascular apresentado. O LDL pode ser calculado através da fórmula de Friedewald, onde  $LDL = \text{Colesterol total (mg/dL)} - \text{triglicerídeos (mg/dL)} / 5 - \text{HDL (mg/dL)}$ .<sup>(7)</sup> Esta fórmula só é válida em coletas realizadas em jejum e onde o nível de triglicerídeos não ultrapasse 400 mg/dL, situação em que a dosagem de LDL deverá ser realizada de forma direta. O colesterol não-HDL corresponde à subtração do colesterol HDL do valor do colesterol total. Também vale salientar que a coleta do perfil lipídico não exige necessariamente o jejum de 12 h anteriormente preconizado, podendo a paciente manter sua dieta habitual no período anterior à coleta do exame. Nos casos em que o resultado dos triglicerídeos ultrapassa o valor de 440 mg/dL nessa abordagem, é recomendado que a coleta seja repetida com jejum de 12 h.<sup>(8)</sup>

## ALVOS LIPÍDICOS EM PACIENTES COM PCOS

A AE-PCOS Society recomenda que os alvos lipídicos nas pacientes com PCOS sejam individualizados de acordo com os fatores de risco associados.<sup>(9)</sup> Já o *guideline* da *American Association Of Clinical Endocrinologists* (AAACE 2017 *guidelines*)<sup>(10)</sup> considera PCOS por si só um fator de risco cardiovascular, à semelhança do tabagismo, hipertensão arterial ou doença renal crônica. Por conseguinte, a paciente com PCOS

passa a ser classificada como portadora de risco cardiovascular pelo menos moderado, colocando meta de LDL abaixo de 100 mg/dL e colesterol não-HDL <130 mg/dL para pacientes sem outros fatores de risco. Nesta recomendação, se a paciente apresentar HDL elevado, ou seja, >60 mg/dL (fator de proteção cardiovascular) a meta recomendada para o perfil lipídico passa a ser a mesma recomendada pela AE-PCOS Society para pacientes com PCOS sem fatores de risco cardiovasculares adicionais. A tabela 1 resume os alvos almejados em pacientes portadoras de PCOS de acordo com o *guideline* da AE-PCOS Society.

**Tabela 1. Alvos lipídicos nas pacientes com PCOS segundo a AE-PCOS Society**

ALVOS LIPÍDICOS	ALVO LDL (MG/DL)	ALVO COLESTEROL NÃO-HDL (MG/DL)
PCOS sem FR adicionais	≤130	≤160
PCOS com pelo menos um FR adicional A	≤130	≤160
PCOS + SM	≤100	≤130
PCOS + SM + pelo menos um FR adicional B	≤70	≤100
PCOS + pelo menos 1 FR adicional C	≤70	≤100
Fatores de Risco A	Obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, intolerância à glicose, doença vascular subclínica	
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)	
Fatores de Risco C	DM2, doença renal estabelecida, doença vascular estabelecida	

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

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.<sup>(9)</sup>

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O principal alvo terapêutico deve ser a redução do LDL, partícula mais associada aos eventos cardiovasculares. Mudanças no estilo de vida são o pilar do tratamento da dislipidemia nas pacientes com PCOS. Alimentação saudável, perda de peso moderada em torno de 5-10% do peso inicial e implementação de uma rotina de atividades físicas contribui com a melhora do perfil lipídico e de outros fatores associados à síndrome, como hirsutismo, anovulação e resistência insulínica.<sup>(11-13)</sup> O uso de anticoncepcionais hormonais combinados, é o tratamento de primeira linha para o hiperandrogenismo e/ou alterações menstruais em pacientes com PCOS que não desejam gestar, se preenchidos os critérios de elegibilidade para o uso de anticoncepcionais de acordo com a OMS.<sup>(14,15)</sup> No entanto, podem aumentar o nível de triglicérides e HDL e reduzir o LDL.<sup>(15,16)</sup> Desta forma, em pacientes com hipertrigliceridemia moderada a acentuada a recomendação é que o risco do uso de an-

ticoncepcionais combinados é maior que o benefício ou inaceitável.<sup>(14,17)</sup> Aumento de triglicérides, acima de 500 mg/dL pode ser decorrente de causas secundárias, como hipotireoidismo<sup>(18)</sup> ou Diabetes *Mellitus*.<sup>(19)</sup> Também, níveis de LDL acima de 190 mg/dL podem indicar a presença de hipercolesterolemia familiar.<sup>(20)</sup> Em todos estes casos, recomenda-se que a paciente seja encaminhada para avaliação pelo endocrinologista.

## RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

A estratégia inicial nas pacientes obesas com dislipidemia, consiste na recomendação de redução das calorias totais consumidas diariamente. Essa redução deve ser da ordem de 500-1000 kcal/dia.<sup>(21)</sup> Recomenda-se ainda uma dieta rica em frutas e vegetais ( $\geq 5$  porções por dia), legumes, cereais ricos em fibra, grãos não processados (integrais), produtos lácteos com baixo teor de gordura, peixes, carnes magras e frango sem pele.<sup>(10)</sup> O consumo de gordura saturada deve ser reduzido para  $<7\%$  do total de calorias consumidas, gorduras *trans*  $<1\%$  e colesterol  $<200$  mg/dia.<sup>(21)</sup>

A dieta mediterrânea tem mostrado benefício em pacientes com risco aumentado para eventos cardiovasculares. 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 comparada a controles os quais apenas reduziram o consumo de gorduras totais da dieta, evidenciou menor número de eventos cardiovasculares maiores nos indivíduos que adotaram a dieta mediterrânea.<sup>(22)</sup> No entanto, até o momento, não há evidências suficientes para que estes achados possam ser extrapolados às pacientes com PCOS.

No caso específico da hipertrigliceridemia, a redução do consumo de carboidratos, especialmente aqueles com elevado índice glicêmico deve ser recomendada. Alimentos com alto índice glicêmico incluem os pães, pizzas, açúcares refinados, bebidas doces (como néctar, suco de frutas e refrigerantes), batatas fritas e arroz branco.<sup>(23)</sup> Redução do consumo de álcool deve ser aconselhado. O consumo de gorduras poli/monoinsaturadas não aumenta os níveis de triglicérides em jejum na maioria das pessoas.<sup>(24)</sup>

A ingestão 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.<sup>(25)</sup>

## RECOMENDAÇÕES DE ATIVIDADE FÍSICA

Atividade física deve ser recomendada às pacientes que não possuem contraindicações. A prática de exercícios, mesmo quando não resulta na perda de peso, pode melhorar os índices de resistência insulínica e dislipidemia nas pacientes com PCOS.<sup>(6,26)</sup> Caminhar, nadar, fazer tarefas domésticas ou de jardinagem por 30 a 45 min por pelo menos 3-5 vezes na semana podem ser suficientes.<sup>(27)</sup> A *American Heart Association* (AHA) recomenda atividade aeróbica (caminhar, corrida leve, nadar, andar de bicicleta, pular corda, subir escadas etc) com duração de 30 min pelo menos 3 vezes na semana.<sup>(28)</sup> Em adolescentes, pelo menos 60 min de atividades com intensidade moderada a vigorosa, pelo menos 3 vezes na semana, devem ser encorajadas.<sup>(6)</sup>

Uma atividade física não estruturada, com aumento no número de passos dados diariamente, deve ser incentivada, podendo contribuir para a redução de fatores metabólicos associados à PCOS, incluindo o produto da acumulação lipídica (LAP), conforme demonstrado em um estudo.<sup>(29)</sup>

## ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

A terapia farmacológica deve ser reservada àquelas pacientes que não atingiram as metas lipídicas após 3 meses de intervenção dietética e de atividade física. As estatinas são a principal classe de drogas recomendadas para redução do LDL, podendo ter efeito discreto no aumento de HDL e redução de triglicerídeos.<sup>(10)</sup> Devido ao potencial teratogênico, devem ser usadas concomitantemente com métodos contraceptivos.

Não existem evidências sólidas para uso de terapia farmacológica na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com menos de 40 anos. Desta forma, a indicação de uso deve ser individualizada para as pacientes com PCOS com idade inferior a 40 anos que não atingem os alvos terapêuticos com mudanças do estilo de vida, especialmente aquelas com outros fatores de risco cardiovascular.<sup>(9)</sup>

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. 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.<sup>(30)</sup> 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.<sup>(31,32)</sup>

O uso de fibratos deve ser reservado especialmente para as pacientes com hipertrigliceridemia moderada a severa (>500 mg/dL) pelo risco de pancreatite. O fenofibrato é preferível pelo menor índice de interação medicamentosa e menor risco de miopatia,<sup>(33)</sup> podendo ser iniciado com uma dose de 200 a 250 mg durante o almoço ou jantar.

Em casos em que haja dúvida sobre o início ou não da terapia farmacológica ou nos casos refratários, recomenda-se que a paciente seja encaminhada ao especialista para avaliação.

## CONCLUSÃO

A abordagem das dislipidemias nas pacientes com PCOS 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 indicação de terapia farmacológica deve ser baseada nos alvos atingidos com a terapia não medicamentosa bem como a presença de outros fatores risco associados. As estatinas são, em geral, a droga de escolha inicial, exceto naquelas pacientes com triglicérides com elevação moderada a severa de forma isolada, quando devem ser prescritos os fibratos.

## REFERÊNCIAS

1. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1073-9.e1-11.
2. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607-13.
3. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1358-64.
4. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1496-504.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.

- 6.** 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. *Fertil Steril*. 2018 Jul 12. pii: S0015-0282(18)30400-X. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
- 7.** Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
- 8.** Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944–58.
- 9.** 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.
- 10.** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23 Suppl 2:1–87.
- 11.** Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD007506.
- 12.** Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Løvik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1995;44(5):611–6.
- 13.** Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):182-7.

- 14.** Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1–103.
- 15.** Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod.* 2011;26(1):191–201.
- 16.** Kowalska K, Ściskalska M, Bizoń A, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(1):e22194.
- 17.** Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* 2003;332(1-2):11–9.
- 18.** O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860–6.
- 19.** Smellie WS. Hypertriglyceridaemia in diabetes. *BMJ.* 2006;333(7581):1257–60.
- 20.** Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1–45.
- 21.** National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–421.
- 22.** Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.

- 23.** Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(6):454–61.
- 24.** Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288(20):2569–78.
- 25.** Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225–34.
- 26.** Brown AJ, Setji TL, Sanders LL, Lowry KP, Otvos JD, Kraus WE, et al. Effects of exercise on lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):497–504.
- 27.** Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases [backcover.]. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;916:i–viii, 1-149.
- 28.** Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423–34.
- 29.** Mario FM, Graff SK, Spritzer PM. Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(4):377–84.
- 30.** Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 1982;23(3):466–73.
- 31.** Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Safety of lovastatin/extended release niacin compared with lovastatin alone, atorvastatin alone, pravastatin alone, and simvastatin alone (from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system). *Am J Cardiol.* 2007;99(3):379–81.
- 32.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195–207.
- 33.** Zambon A, Cusi K. The role of fenofibrate in clinical practice. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(3\_suppl Suppl 3):S15–20.

## CAPÍTULO 7

# USO DE SENSIBILIZADORES DE INSULINA: COMO? QUANDO? ATÉ QUANDO?

**Gustavo Arantes Rosa Maciel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Como citar:

Maciel GA. Uso de sensibilizadores de insulina: Como? Quando? Até quando?. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 7. p.78-87. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

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

## RESUMO

**Objetivo:** Orientar o ginecologista no uso dos sensibilizadores de insulina em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos.

**Métodos:** Foi realizado levantamento da literatura buscando as melhores evidências do uso de metformina e mio-inositol para os vários aspectos da síndrome dos ovários policísticos. Os resultados foram apresentados na forma de revisão narrativa como indicação da qualidade da evidência.

**Resultados:** A metformina deve ser utilizada na dose de 1000 mg a 2500 mg e deve ser iniciada com doses mais baixas a serem usadas em conjunto com alimentos, até se chegar na dose plena para se 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 uma 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. Apesar da ausência de evidências específicas na população com SOP, recomendamos o uso da metformina na prevenção de diabetes do 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 um efeito positivo em alguns padrões metabólicos, mas ainda são necessários mais estudos para uma indicação mais precisa.

**Conclusão:** Os sensibilizadores de insulina, notadamente a metformina, têm um papel importante no tratamento de SOP, mas seu uso é restrito a algumas situações específicas.

## HIGHLIGHTS

- Os sensibilizadores de insulina são úteis em algumas situações clínicas de SOP e têm indicações adequadas. Não devem, portanto, ser usados de modo universal, ou seja, em todas as pacientes com a síndrome;
- Utilizar metformina com alimentos, na dose de 1000 a 2500 mg. Não utilizar doses menores devido à falta de eficácia;
- O início do tratamento deve ser feito com doses baixas (500 mg) durante ou após as refeições e aumentar até a dose desejada;
- Pode-se usar metformina nas pacientes com infertilidade, com fator ovulatório, devido ao benefício potencial. O citrato de clomifeno deve ser a droga de primeira escolha nesses casos;
- A associação de metformina e clomifeno parecer ser benéfica;
- Não é recomendado seu uso como monoterapia para o tratamento do hirsutismo;
- Sugere-se o uso de metformina para prevenção de diabetes do tipo 2 em pacientes com SOP e pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes.

## 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.<sup>(1)</sup> É caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovariana do tipo anovulação crônica e ovários com

características policísticas.<sup>(1,2)</sup> 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<sup>(2)</sup> e está frequentemente associada à obesidade, resistência à insulina, infertilidade, aumento do risco para diabetes do tipo 2 e câncer de endométrio. Seu tratamento pode constituir um desafio devido à heterogeneidade clínica da síndrome, ao seu caráter crônico, aos fatores associados que podem complicar a terapêutica, às respostas individuais inadequadas e mesmo a condições concomitantes que limitam ou impedem determinada estratégia de tratamento.<sup>(3)</sup>

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

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.<sup>(4)</sup> O mecanismo molecular da resistência à insulina não é completamente compreendido, mas os efeitos clínicos e epidemiológicos desse fenômeno são amplamente documentados na literatura.<sup>(5)</sup> A metformina começou a ser usada no tratamento da SOP na década de 90 após os primeiros trabalhos demonstrarem eficácia clínica em vários aspectos da síndrome.<sup>(5)</sup> 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 restam uma série de questões que permanecem em debate ou mesmo sob questionamento.<sup>(6)</sup> Recentemente, outra substância, o mio-inositol entrou no mercado brasileiro e portanto, será também objeto de apreciação desta revisão. O objetivo dessa recomendação é atualizar alguns pontos da revisão sistemática e meta-análise publicada pela SOGESP em 2014,<sup>(7)</sup> introduzir dados da literatura sobre as novas medicações, bem como discutir novas indicações de ambos. Não será feita em forma de meta-análise ou revisão sistemática. Será antes, um guia prático, mas obedecerá os critérios de uso das melhores evidências disponíveis atuais. Além disso, seguirá os direcionamentos básicos das perguntas formuladas no título do capítulo.

## MÉTODOS

Foram realizados buscas nos banco de dados MEDLINE, PUBMED, SciELO com os seguintes descritores MESH: systematic[sb] AND ((Metformin OR Glucophage OR Metformin Hydrochloride OR Dimethylbiguanidine OR Hypoglycemic Agents OR Inositol OR Myoi-

nositol OR Chiro-Inositol) AND (Polycystic Ovary Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary OR Syndrome, Polycystic Ovary)), sem data inicial e até junho de 2018. Foram também incluídas algumas recomendações de sociedades de especialistas.

## RESULTADOS

### METFORMINA

#### Como usar?

A metformina é um medicamento seguro, de baixo custo, que está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Classificada na categoria B para risco na gravidez,<sup>(8)</sup> deve ser administrada juntamente com alimentos, pois assim há 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 são frequentes 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 (LN: 26%; comprimido de XR: 7%), flatulência (4% a 12%), dispepsia ( $\leq 7\%$ ), desconforto abdominal (6%), dor abdominal (3% a 4%), distensão abdominal, fezes anormais, constipação, azia.<sup>(9)</sup> Em uma meta-análise recente, identificou-se que o grupo metformina experimentou mais efeitos colaterais gastrointestinais quando comparadas com placebo (OR 4,76, IC 95% 3,06 a 7,41, 7 estudos, 670 mulheres, I<sup>2</sup> = 61%, evidência de qualidade moderada).<sup>(6)</sup> O efeito adverso mais grave é acidose láctica, porém está presente em menos de 1% dos casos. Outros efeitos colaterais são descritos, mas fogem do escopo desta revisão entrar em detalhes de todos eles.<sup>(9)</sup>

Por outro lado, algumas pacientes não experimentam nenhum efeito colateral, mas no presente ainda não é possível prever a tolerabilidade individual. Faz mister ressaltar que as instruções de início da terapêutica são fundamentais. Isso porque trata-se 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.<sup>(10)</sup>

A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg/dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 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 2 a 3 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 (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.<sup>(8-22)</sup>

## **Quando Usar?**

Usos específicos

### **Efeitos no Hiperandrogenismo**

O uso da metformina esteve associado a uma redução nos níveis séricos de testosterona (95% CI -0.59 a -0.39, 15 estudos, 863 mulheres, I2 = 92%), com maior efeito nas pacientes não obesas.<sup>(12)</sup> No entanto, os estudos são muito heterogêneos devido às várias apresentações clínicas e também devido aos problemas nos ensaios de detecção desse androgênio.<sup>(6)</sup> A metformina também demonstrou melhorar a hiperandrogenemia, mesmo em mulheres não obesas com SOP que parecem ter sensibilidade metabólica normal à insulina.<sup>(11)</sup> Desse modo, embora a diminuição das concentrações séricas de testosterona possam ser benéficas, 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.<sup>(13)</sup>

### **Ciclo menstrual**

O uso de metformina parece promover melhora na frequência menstrual (OR 1,72, IC 95% 1,14-2,61, 7 estudos, 427 mulheres, I2 = 54%, evidência de baixa qualidade).<sup>(6)</sup> 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.<sup>(6,7)</sup>

### **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 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, 95% IC 1,42-2,64, 9 estudos, 1027 mulheres, I<sub>2</sub> = 43%, evidência de qualidade moderada), bem como de ovulação (OR 2,55, IC 95% 1,81-3,59, 14 estudos, 701 mulheres, I<sub>2</sub> = 58%, evidência de qualidade moderada), quando comparadas com placebo. Não houve evidência clara de uma diferença nas taxas de aborto espontâneo (OR 1,08, IC 95% 0,50 a 2,35, 4 estudos, 748 mulheres, I<sub>2</sub> = 0%, evidência de baixa qualidade).<sup>(6)</sup> Assim, nas pacientes com índice de massa corporal (IMC) menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, e infertilidade de causa ovulatória (sem outros fatores), a metformina poderia ser oferecida, mas deve-se orientar as pacientes que existem outras medicações eficazes como o citrato de clomifeno e o letrozol (B).<sup>(14, 22)</sup>

### **Metformina versus citrato de clomifeno**

Quando a metformina foi comparada ao citrato de clomifeno, 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 taxa de ovulação, embora essas análises tenham sido dificultadas por uma escassez de dados.<sup>(6)</sup>

### **Metformina associada ao citrato de clomifeno**

Nos casos de indução de ovulação em SOP, a associação de metformina com citrato de clomifeno apresentou resultados 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% 1,27-1,99, 16 estudos, 1529 mulheres, I<sub>2</sub> = 33%, evidência de qualidade moderada) e a ovulação (OR 1,57, IC 95% 1,28-1,92, 21 estudos, 1624 mulheres, I<sub>2</sub> = 64%, evidência de qualidade moderada).<sup>(6,7)</sup> No entanto, quanto às taxas de nascidos vivos esse benefício da associação não é tão claro.<sup>(6)</sup> 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.<sup>(3,4,15)</sup>

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 (SHO) no grupo de usuárias de metformina.<sup>(7,15)</sup>

Frente aos dados expostos, nos casos de infertilidade por anovulação crônica, podemos sugerir que o uso da metformina isolada pode ser benéfico, principalmen-

te nas pacientes com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Naquelas que o IMC for maior que esse valor, o citrato de clomifeno poderia ser introduzido para melhorar os resultados reprodutivos.<sup>(15)</sup> A metformina também deve ser considerada nos casos de SOP submetidos a 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.<sup>(7)</sup>

### Pressão arterial e lipídeos

Vários estudos foram realizados para avaliar a pressão arterial e os lipídeos,<sup>(6,16,17)</sup> 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.<sup>(6,7)</sup> Por outro lado, a insulinemia de jejum apresentou redução significativa no grupo que fez uso de metformina nesses estudos.<sup>(6)</sup> No entanto, o significado clínico da redução exclusiva da insulina ainda é pouco entendido. De modo interessante, um dos usos vigentes da metformina que é 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.<sup>(15,17)</sup> Atualmente poucos trabalhos e de curto prazo investigaram o efeito da metformina na prevenção de diabetes na SO.<sup>(16)</sup> No entanto, apesar da escassez do estudo, recomendamos o uso de metformina associada a mudança de estilo de vida em pacientes com SOP e estados pré-diabéticos, tendo como base estudos realizados na população geral.<sup>(18-21)</sup>

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 a perda de 5 a 10% do peso corporal em 6 meses e melhorar nos parâmetros metabólicos. Além disso, ela é recomendada nas adolescentes com IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> que estiverem em uso de ACO e não conseguirem atingir essas metas.<sup>(22)</sup>

## Até quando usar?

Atualmente existe uma 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 reprodutivos e metabólico.<sup>(19)</sup> Não conseguimos identificar nenhum estudo prospectivo sobre uso de sensibilizadores de insulina em 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 e uso contínuo.<sup>(21)</sup>

## Mio-inositol

O mio-inositol (MI) é um sensibilizador de insulina utilizado como suplemento alimentar.<sup>(18)</sup> A substância é um estereoisômero de um carbono 6 de álcool que pertencem à família do inositol. Seu emprego vem sendo advogado para melhora dos aspectos metabólicos da SOP. Os estudos recentes de meta-análise apontam que parece haver uma diminuição significativa da insulina de jejum e do índice HOMA-IR.<sup>(18)</sup> No entanto, a qualidade da evidência em outros aspectos ainda carece de novos estudos. De acordo com as recomendações mais recentes, o uso de mio-inositol, embora pareça ter benefícios potenciais, ainda carece de mais estudos.<sup>(22)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
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*. 201;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, Pntes 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, Volume 1, 2014).
- 8.** Cloridrato de metformina [bula de remédio]. [Internet]. Campinas: Medley; sd. Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos. [citado 2018 Jul 2]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6231252014&pIdAnexo=2144809](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6231252014&pIdAnexo=2144809)
- 9.** Barbieri RL, Ehrmann MD. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. Edited by: Snyder PJ, Crowley WF, JR.[Internet]. 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](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, Tomassoni F, Minerba L, Pasquali R, Lanzzone A. 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, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257.
- 14.** Evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; 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-S54.
- 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):253-260.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):647-658.
- 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 pré-diabetes 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, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network . Re-commendations from the international evidence-based guide-line for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Jul 19. doi: 10.1093/humrep/dey256

## CAPÍTULO 8

# PARTICULARIDADES NO MANEJO DA INFERTILIDADE

**Bruno Ramalho de Carvalho<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>BONVENA – Medicina Reprodutiva, Brasília, DF, Brasil.

### Como citar:

Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 8 p.88-103. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

### Descritores

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

## RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é responsável por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória. 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, frequentemente envolve a indução farmacológica da ovulação e, em casos selecionados, as técnicas de reprodução assistida e o *drilling* ovariano laparoscópico. Este texto pretende reunir informações atuais sobre o manejo 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.

## INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns entre as mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de 5% a 10%. 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.<sup>(1)</sup>

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, 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.<sup>(1,2)</sup>

## **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.<sup>(2)</sup>

Uma vez identificada a disfunção ovulatória, a anamnese detalhada e o exame físico serão fundamentais para o diagnóstico diferencial, excluindo doenças endócrinas ou metabólicas que possam simular a SOP, como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita na sua forma não clássica, falência ovariana e, quando há virilização significativa, tumores ovarianos ou adrenais produtores de androgênios.<sup>(2)</sup>

Por fim, prevendo-se a necessidade de indução farmacológica da ovulação, é necessária a pesquisa de fatores masculinos, uterinos ou tubários que possam reduzir sua eficácia ou mesmo contraindicar a abordagem de baixa complexidade. A mínima propedêutica deve interessar a avaliação do fator masculino (pelo espermograma) e da permeabilidade tubária (pela histerossalpingografia), esta principalmente quando há relato ou suspeita de infecção pélvica pregressa, endometriose, cirurgias pélvicas, idade maior que 35 anos ou para mulheres que não conceberam depois de 3 a 6 ciclos de indução da ovulação para o coito programado.<sup>(2)</sup>

## **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.<sup>(3)</sup>

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

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.<sup>(6,7)</sup> Há indícios de que diminuição do peso em 5% a 7% possa ser suficiente para restaurar regularidade menstrual, melhorar a resposta aos indutores de ovulação e restituir a fertilidade.<sup>(8)</sup>

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.<sup>(5)</sup>

A literatura sugere, ainda, a cirurgia bariátrica como opção terapêutica às mulheres com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> e que não conseguem perder peso por outras intervenções por um período mínimo de 6 a 12 meses. Embora a cirurgia bariátrica possa melhorar marcadores da SOP como anovulação, hirsutismo, alterações hormonais, resistência à insulina e desejo sexual,<sup>(9)</sup> a decisão por sua indicação deve passar pela avaliação das complicações possíveis (estados disabsortivos, problemas emocionais e transtornos alimentares) e suas repercussões sobre a saúde materno-fetal em gravidez posterior.<sup>(5)</sup>

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 a perda de peso.<sup>(10-12)</sup> Em razão da falta de evidências fortes, cabe dizer, a intensidade, o tipo e a frequência de exercícios físicos ideais na SOP permanecem desconhecidos.<sup>(5)</sup>

Por fim, também em pequenos estudos, as dietas hipocalóricas ou com baixo índice glicêmico, sozinhas ou combinadas aos exercícios físicos, têm sido consideradas eficazes para a melhora da sensibilidade à insulina em mulheres com SOP obesas ou com

sobrepeso;<sup>(13-15)</sup> por analogia, podem propiciar melhora da função reprodutiva. Embora se observe a redução do potencial reprodutivo entre as mulheres obesas e melhorias da função ovulatória com intervenções no estilo de vida, a baixa consistência das evidências da existência de benefício real é ponto pacífico entre os documentos de consenso.<sup>(5)</sup> Assim, embora as mudanças do estilo de vida devam ser pré-requisito para a indicação de intervenções que visem a 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 ou mais anos 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.<sup>(5)</sup>

## 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 drogas antiestrogênicas, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se combinar a eles, em casos selecionados, drogas adjuvantes.

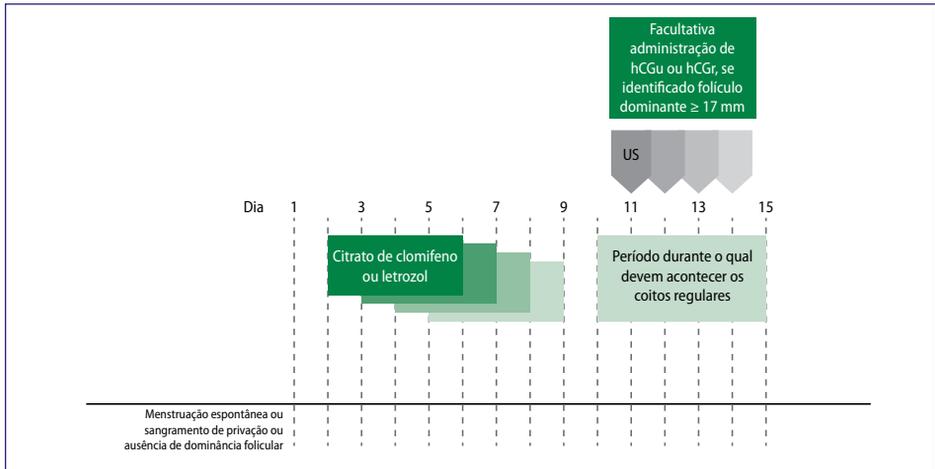
O risco de gravidez múltipla aumenta com o uso dos indutores de ovulação e, portanto, considera-se o monitoramento ultrassonográfico da resposta como um ponto importante para a boa prática clínica.<sup>(3)</sup>

## DROGAS ANTIESTROGÊNICAS

Convencionalmente, a indução farmacológica da ovulação é realizada pela administração oral do citrato de clomifeno, iniciado entre o 2º e o 5º dia após o início do fluxo menstrual espontâneo ou induzido por um progestagênio,<sup>(2)</sup> 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 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 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  $\geq 17$  mm), é facultativo o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada ou 250  $\mu\text{g}$  de gonadotrofina coriônica recombinante; a ruptura folicular deve acontecer em torno de 38 horas após essa aplicação (Figura 1). Na ausência de resposta folicular, inicia-se imediatamente o protocolo *stair-step*, pela administração do citrato de clomifeno, na dose de 100 mg/dia por mais 5 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 administração do citrato de clomifeno, na dose de 150 mg/dia por mais 5 dias; repete-se a ultrassonografia transvaginal depois de uma semana. <sup>(16)</sup> A ausência de resposta folicular à dose máxima de 150 mg/dia caracteriza resistência ao indutor.



**Figura 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 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  $\geq 17$  mm), é facultativo o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada (hCGu) ou 250  $\mu\text{g}$  de gonadotrofina coriônica recombinante (hCGr)

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,<sup>(2,17)</sup> a gravidez clínica ocorre em aproximadamente 35% dos casos.<sup>(18)</sup>

Cabe dizer, por fim, que outro antiestrogênio, o tamoxifeno parece ser tão eficaz quanto o citrato de clomifeno para a indução da ovulação,<sup>(19)</sup> embora a indicação não conste em bula. De acordo com a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia, e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, pode ser uma alternativa interessante para mulheres que não toleram o citrato de clomifeno ou àquelas resistentes a ele.<sup>(1)</sup>

## INIBIDORES DA AROMATASE

Nos últimos anos, opções ao citrato de clomifeno têm sido estudadas, com destaque para os inibidores de aromatase, que tendem a assumir a posição de primeira escolha na indução da ovulação em tratamentos de baixa complexidade, embora a indicação não conste em bula.<sup>(3)</sup>

O letrozol parece melhorar os resultados reprodutivos de mulheres inférteis com SOP, quando comparado ao citrato de clomifeno. A dose diária pode variar de 2,5 mg a 7,5 mg, mas espera-se ovulação em cerca de 70% das mulheres em resposta ao tratamento com 5 mg/dia<sup>(20)</sup> em protocolo semelhante ao utilizado para o citrato de clomifeno (Figura 1).

Embora a qualidade das evidências nem sempre seja alta, ao menos quatro metanálises recentes<sup>(17,21,22)</sup> concluíram pela superioridade da estimulação com letrozol em ao menos um dos seguintes aspectos: espessura endometrial, taxa de ovulação, taxa de gravidez clínica e taxa nascidos vivos. Não se identificaram diferenças significativas nas taxas de hiperestimulação ovariana, gravidez múltipla e perdas gestacionais.

## 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.<sup>(5)</sup>

Recomendam-se doses iniciais de FSH de 50 UI/dia a 75 UI/dia; na ausência de resposta após 14 dias, preconiza-se regime *step-up*, com aumento da dose diária em 12,5 UI a 37,5 UI e, depois, a cada 7 dias.<sup>(23)</sup> 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.<sup>(5)</sup>

Evidências limitadas associam maiores taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos à indução da ovulação com gonadotrofinas quando comparada ao citrato de clomifeno, sem diferenças claras nas taxas de gravidez múltipla.<sup>(22)</sup> 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.<sup>(3)</sup>

## FÁRMACOS ADJUVANTES NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Em protocolos individualizados, principalmente quando há resistência aos indutores de ovulação sozinhos,<sup>(24)</sup> 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 sejam frágeis as evidências e, por isso, não se possa defender o benefício da prescrição da metformina como primeira linha de tratamento, parece claro que a metformina sozinha melhora as taxas de ovulação, de gravidez clínica e de nascidos vivos de mulheres com SOP, 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.<sup>(5)</sup>

O tratamento com metformina sozinha por pelo menos 3 meses seguido pela adição de outro medicamento indutor de ovulação, seja o citrato de clomifeno ou o letrozol, 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.<sup>(3,25)</sup>

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. (3,5,19,25)

Por fim, a literatura sugere que a metformina pode aumentar as taxas de nascidos vivos entre mulheres submetidas à indução da ovulação com gonadotrofinas, mas ainda são necessários estudos consistentes que sustentem o uso da associação na prática clínica. (26)

## **TIAZOLIDINEDIONAS**

Na meta-análise de Morley e colaboradores, (5) apenas pequenos estudos sobre o uso da rosiglitazona e da pioglitazona contemplaram os critérios de inclusão e somente um estudo com a rosiglitazona permitiu avaliação da ocorrência de ovulação como desfecho. Embora tenha sido observado, naquele estudo, aumento significativo da frequência ovulatória após o tratamento com drogas sensibilizadoras de insulina, este foi maior com a metformina do que com a rosiglitazona, e a combinação de ambas as drogas não foi mais potente. Em um pequeno estudo recente, administração da rosiglitazona associada ao citrato de clomifeno a mulheres obesas com SOP resultou em aparente aumento da ovulação, bem como melhoria da sensibilidade à insulina. (27)

## **CORTICOSTEROIDES**

As evidências de benefício da associação da dexametasona ao citrato de clomifeno nos resultados da gravidez em mulheres com SOP são limitadas. (22) Merecem destaque dois grandes ensaios que avaliaram pacientes anovulatórios resistentes ao citrato de clomifeno, com níveis normais de 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. (27,28)

De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, o tratamento combinado pode ser continuado por até 6 ciclos se constatada a ocorrência de ovulação, mas deve ser descontinuado imediatamente quando não ocorre essa constatação, haja vista os efeitos adversos significativos e riscos existentes com uso de corticosteroides. (2,24)

## 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; não há na literatura evidências suficientes de que essas drogas adjuvantes sejam benéficas especificamente para a melhoria dos desfechos reprodutivos.

## VITAMINA D

A deficiência de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) – também conhecida como calcidiol, calcifediol, 25-hidroxi-colecalciferol 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 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,<sup>(29)</sup> e apontam a 25OHD sérica como um preditor independente do sucesso reprodutivo em ciclos com estimulação ovariana de mulheres com SOP.<sup>(29)</sup> 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 25OHD sérica estavam abaixo de 30 ng/mL, e chances progressivamente maiores com níveis  $\geq 38$  ng/mL,  $\geq 40$  ng/mL e  $\geq 45$  ng/mL.<sup>(30)</sup>

Entretanto, uma meta-análise recente não encontrou evidência de melhora da regularidade menstrual com uso da associação entre cálcio e vitamina D quando comparada à metformina<sup>(26)</sup> e outras evidências existentes sobre os benefícios da suplementação terapêutica não são suficientemente claras para a prescrição protocolar na SOP com vistas ao sucesso reprodutivo. 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 indicação do *drilling* ovariano.<sup>(31)</sup>

## N-ACETILCISTEÍNA

Em um estudo prospectivo incluindo quinhentos e setenta e três pacientes que receberam citrato de clomifeno em doses diárias de 100 mg isoladamente ou combinado a 1200 mg/dia de N-acetilcisteína, iniciados no terceiro dia do ciclo menstrual, por cinco dias, observou-se melhoria significativa da taxa de ovulação com a adição de N-acetilcisteína.<sup>(20-37)</sup> Uma meta-análise recente 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.<sup>(19)</sup>

## 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 um tratamento em detrimento do outro.<sup>(32)</sup> Dessa forma, a inseminação intrauterina pode ser opção terapêutica secundária na SOP,<sup>(22,33)</sup> principalmente quando a gravidez não é atingida pelo coito programado e há resistência do casal à fertilização *in vitro*. A taxa de gravidez clínica por ciclo pode chegar a 20%, nas melhores perspectivas, mas não se pode aferir com segurança as taxas de nascidos vivos únicos ou múltiplos em razão da inconsistência dos estudos disponíveis.<sup>(1)</sup>

## FERTILIZAÇÃO IN VITRO

A fertilização *in vitro* (FIV) é considerada a última linha de tratamento da infertilidade por SOP,<sup>(1,3)</sup> 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.<sup>(5)</sup>

Mulheres com SOP que se submetem à estimulação ovariana para FIV estão sob particular risco de desenvolverem a síndrome de hiperestimulação ovariana e é necessário dar atenção às estratégias de minimização do risco,<sup>(5)</sup> como uso do bloqueio hipofisário com análogos antagonistas do GnRH, desencadeamento da maturidade folicular com análogos agonistas do GnRH e congelamento total de embriões para transferência em ciclo espontâneo posterior.<sup>(3)</sup>

A transferência de embriões frescos é a prática convencional em ciclos de fertilização in vitro (FIV), mas há indícios na literatura de que a transferência de embriões criopreservados (TEC) possa aumentar as chances de sucesso reprodutivo entre as portadoras da SOP, além de ser uma estratégia de prevenção contra a síndrome de hiperestimulação ovariana.<sup>(34)</sup>

Em um recente estudo multicêntrico randomizado envolvendo 1508 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 síndrome de hiperestimulação ovariana. Entretanto, observou-se incidência significativamente maior de pré-eclâmpsia, sem aumento de outras complicações da gravidez ou de comprometimento da saúde neonatal.<sup>(34)</sup>

## MATURAÇÃO DE OÓCITOS IN VITRO

Mulheres SOP ou ovários multifolículos podem se beneficiar da maturação de óvulos in vitro (MIV), pois apresentam maior risco de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovariana em protocolos tradicionais de estimulação ovariana, principalmente quando utilizadas gonadotrofinas em doses altas.<sup>(24)</sup> Essa estratégia, contudo, deve ser alternativa quando não há outras disponíveis, pois ainda são inconsistentes os relatos de resultados reprodutivos positivos.

## DRILLING OVARIANO LAPAROSCÓPICO

Não é 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 realização do *drilling* ovariano la-

paroscópico 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.<sup>(1,3)</sup>

## 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.<sup>(5)</sup>

No que diz respeito aos resultados da gravidez, as mulheres com SOP têm riscos significativamente maiores de desenvolver diabetes melito gestacional (DMG), hipertensão induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia, ou de parto pré-termo; recém-nascidos dessas mulheres parecem ser mais frequentemente internados em unidade de terapia intensiva neonatal e há risco aumentado de óbito perinatal não relacionado à gestação múltipla.<sup>(35)</sup>

A obesidade sozinha está associada a vários resultados adversos da gravidez, incluindo perdas gestacionais espontâneas, malformações congênitas, pré-eclâmpsia, DMG, macrosomia fetal, operação cesariana e complicações pós-operatórias.<sup>(36-40)</sup>

Por fim, 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.<sup>(3)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008;23(3):462–77.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 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, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul 19. doi: 10.1111/cen.13795.
- 4.** Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunesman 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 AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. 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 SA, 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 (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, 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.** Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes*. 2012;3(4):71–9.
- 10.** 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):E48–56.
- 11.** 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.

- 12.** 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):e0182412.
- 13.** Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1508–13.
- 14.** Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(2):117–25.
- 15.** Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1081–8.
- 16.** 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.e1–4.
- 17.** Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, 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.
- 18.** Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2043–51.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(12):917–21.

- 22.** Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD010287.
- 23.** 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.
- 24.** Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(3):663–6.
- 25.** Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):426–41.
- 26.** Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):500.
- 27.** Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1001–4.
- 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.** 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;26:53–60.
- 30.** Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al.; Reproductive medicine network. 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.

- 31.** El Refaey 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.
- 32.** 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.
- 33.** 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.
- 34.** Chen ZJ, 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.
- 35.** Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673–83.
- 36.** Wax JR. Risks and management of obesity in pregnancy: current controversies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(2):117–23.
- 37.** Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;92(3):849–52.
- 38.** Legro RS, Dodson WC, Kunesman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2658–66.
- 39.** Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(5):1081–8.
- 40.** Mohsen IA. A randomized controlled trial of the effect of rosiglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(4):269–72.





Somos inspirados  
**pela vida**

Nossa história é construída com um misto de ousadia, inovação e espírito visionário que ajudou a modelar a nossa evolução e a própria evolução do setor farmacêutico nacional.

[libbs.com.br](http://libbs.com.br)

**Libbs**  
Porque se trata da vida

# febras go

Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

**Libbs**  
Porque se trata da vida

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-94091-05-5



9 788594 091055