

Síndrome do ovário poliquístico – do diagnóstico ao tratamento

Souto SB¹, Carvalho Braga D², Medina JL³

¹Interna de Endocrinologia do Hospital de S. João

²Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital de S. João

³Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João · Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Selma B. Souto · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital de S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto
E-mail: selmasouto@yahoo.com

RESUMO

O síndrome do ovário poliquístico é uma entidade clínica frequente caracterizada por hiperandrogenismo e oligo-anovulação. A introdução dos critérios de Roterdão incluiu no diagnóstico a morfologia dos ovários. As suas implicações clínicas incluem infertilidade, hiperplasia endometrial e complicações metabólicas. A modificação do estilo de vida é a primeira intervenção terapêutica para prevenção das complicações metabólicas e melhoria da fertilidade. As terapias farmacológicas estão disponíveis para regular o ciclo menstrual, tratar os sintomas de hiperandrogenismo e melhorar os parâmetros metabólicos como a pré-diabetes nas situações em que as modificações no estilo de vida são insuficientes.

PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome do ovário poliquístico; SOP; Hiperandrogenismo; Anovulação; Hirsutismo; Insulino-resistência; Diabetes mellitus tipo 2.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is a condition characterized by hyperandrogenism and oligo-anovulation. The introduced Rotterdam criteria also incorporate morphologic characteristics of the ovaries as one of the diagnostic criteria. The clinical problems include reduced fertility, endometrial hyperplasia and metabolic complications. Lifestyle therapies are first-line treatment for prevention of metabolic complications and improve fertility. Pharmacological therapies are available to regulate menstrual cycles, treat symptoms of hyperandrogenism and improve metabolic parameters such as prediabetes in situations where lifestyle interventions are insufficient.

KEY-WORDS

Polycystic ovary syndrome; PCOS; Hiperandrogenism; Anovulation; Hirsutism; Insulin resistance; Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) foi descrito pela primeira vez por Stein e Leventhal em 1931 e desde então é reconhecido como um dos distúrbios endócrinos mais comum nas mulheres e a causa mais frequente de infertilidade feminina¹⁻³. Afecta cerca de uma em cada quinze mulheres em todo o mundo^{4,5}. No entanto,

encontra-se subdiagnosticado pelo facto de algumas mulheres não considerarem as irregularidades menstruais e o hirsutismo um problema médico⁶. A sua etiologia é desconhecida; porém alguns estudos sugerem uma origem genética influenciada pelo ambiente gestacional e/ou por factores ambientais⁴. Estudos familiares demonstraram maior prevalência do distúrbio em determinadas famílias do que na população

geral^{3,7}. O diagnóstico de SOP tem complicações médicas a longo prazo, com aumento do risco de infertilidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus (DM) tipo 2, doença cardiovascular, apneia do sono e esteatose hepática não alcoólica^{4,6,8} e implicações familiares nas irmãs e nas filhas das mulheres diagnosticadas⁹.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE SOP

Em 1990, na conferência do *National Institutes of Health* (NIH), foram definidos como critérios de diagnóstico a presença de oligo-anovulação e hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, inexplicados por outras causas^{3,6,8}. Posteriormente, no consenso de 2003 da *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ARMS), definiram-se os critérios de diagnóstico de Roterdão, como a existência de dois dos três critérios seguintes: oligo-anovulação, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico inexplicados por outras causas e/ou presença de ovários poliquísticos^{3,5,6,8,10}. Com estes critérios foi possível identificar dois fenótipos adicionais, nomeadamente mulheres com ovários poliquísticos e hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, mas sem anovulação e mulheres com ovários poliquísticos e anovulação mas sem hiperandrogenismo^{3,5,11}. Num estudo efectuado em mulheres com anovulação, verificou-se que a prevalência de SOP era 1,5 vezes superior com os critérios de Roterdão do que com os da NIH¹². Em 2006 a *Androgen Excess Society* (AES), definiu

SOP como a presença em simultâneo de hirsutismo e/ou hiperandrogenemia e oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos, excluindo-se outras causas de hiperandrogenismo¹³.

ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

A etiologia do SOP é desconhecida, mas parece existir uma origem genética e maior propensão em algumas famílias. Num estudo efectuado em familiares de primeiro grau de 93 doentes verificou-se que em 35% das mães pré-menopáusicas e em 40% das irmãs existiam critérios de SOP^{3,15}. Num outro estudo, foram avaliadas 115 irmãs de 80 mulheres com SOP, constatando-se que 22% tinham critérios de SOP^{3,16}.

A patofisiologia permanece igualmente por esclarecer, sabendo-se actualmente que envolve interações complexas entre os androgénios, os ovários, as gonadotrofinas e a insulina¹⁷.

ALTERAÇÕES ANDROGÉNICAS

Em 60 a 80 % das mulheres com SOP existe hiperandrogenismo, sugerindo que alterações da esteroidogénese podem contribuir para a anomalia primária^{4,8}. As células da teca dos ovários poliquísticos segregam *in vitro* androgénios em excesso sob condições basais e em resposta à estimulação com LH⁴. A secreção excessiva mantém-se nas células em cultura, sugerindo uma associação genética, mas até à data, nenhum dos genes associados à síntese de esteróides foi implicado.

O conceito de que o hiperandrogenismo induz ovários poliquísticos é suportado por um estudo no qual o tratamento com antiandrogénios, reduziu o volume ovárico e melhorou o aspecto anormal dos folículos em adolescentes com SOP^{4,18}. Outros estudos sugerem uma acção directa dos androgénios nas células ováricas, tendo sido verificado que a administração de dihidrotestosterona em fêmeas de macacos *reshus* induziu modificações na morfologia ovárica semelhante a ovários poliquísticos^{4,19}. Adicionalmente, um polimorfismo num receptor androgénico que afecta a potência da actividade androgénica foi implicado^{4,20,21}.

TABELA I – Critérios de diagnóstico de SOP. Adaptado de Barth e colaboradores¹⁴

NIH (1990)	Critérios de inclusão: 1. Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico 2. Oligo-anovulação 3. Exclusão de distúrbios relacionados
ESHRE/ARMS (Roterdão 2003)	Inclui dois dos seguintes e exclusão de distúrbios relacionados: 1. Oligo ou anovulação 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovários poliquísticos
Androgen Excess Society (2006)	Critérios de inclusão: 1. Hirsutismo e/ou hiperandrogenemia 2. Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos 3. Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados

ALTERAÇÕES DA FOLICULOGÊNESE

Os ovários poliquísticos têm 2 a 6 vezes mais folículos primários, secundários e folículos antrais do que os ovários saudáveis, porém é desconhecido o mecanismo que determina o excesso de folículos⁴. Estudos revelam uma associação positiva entre o número de folículos e os níveis séricos de testosterona e androstenediona nas mulheres com SOP^{4,22-24}.

O maior número de folículos pode estar relacionado com efeito trófico dos androgénios nas células foliculares primatas¹⁹. Outra hipótese é a de que os folículos dos ovários poliquísticos, se desenvolvem muito devagar, devido a sinais de crescimento deficientes do oócito ou pelo efeito inibidor do excesso de hormona anti-Mulleriana⁴. Em mulheres com anovulação e SOP, o crescimento folicular antral pára quando o folículo tem diâmetro < 10 mm, que é o estadio imediatamente antes da emergência do folículo dominante, o que poderá estar relacionado com excesso de estimulação das células foliculares pela insulina, LH ou ambas em associação a um ambiente hiperandrogénico.

ALTERAÇÕES DAS GONADOTROFINAS

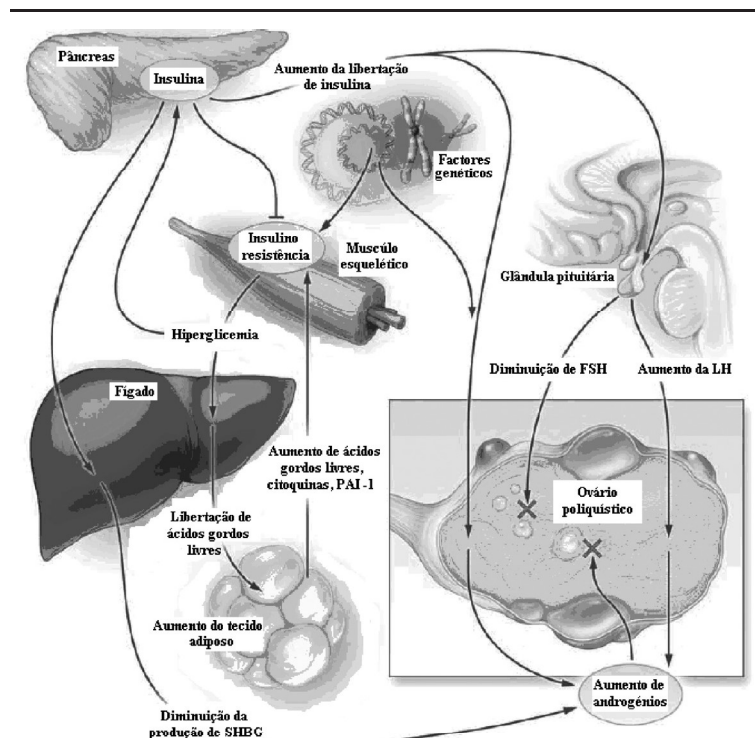
Existe um padrão de pulsatilidade anormal das gonadotrofinas, com secreção excessiva de LH e secreção normal de FSH, com consequente aumento da razão LH/FSH, sobretudo em doentes com peso normal⁴. Este padrão é exacerbado pelos testes com GRH, que aumenta a LH e a 17-hidroxiprogesterona circulante. Estes dados sugerem a presença de um defeito no eixo hipotálamo-hipófise, que é suportado pela evidência de um aumento da sensibilidade da hipófise à estimulação com corticotropina *releasing factor* (CRF), resultando num excesso de hormona adrenocorticotrópica, com as inerentes implicações.

ALTERAÇÕES NA ACÇÃO DA INSULINA

As mulheres com SOP têm insulino-resistência periférica, em graus variáveis^{4,25}. A insulino-resistência e a hiperinsulinemia compensatória têm um papel importante no SOP, incluindo o excesso de androgénios e a anovulação (Figura 1)¹⁷. A insulina estimula a produção ovárica de androgénios. Os ovários permanecem sensíveis à insulina, mesmo quando outros tecidos como o músculo e o tecido adiposo apresentam insulino-resistência. Por outro lado, a hiperinsulinemia ao inibir a produção hepática de SHBG, aumenta os níveis de testosterona livre circulante.

A insulina impede a ovulação, directamente por afectação do desenvolvimento folicular, ou indirectamente, pelo aumento dos androgénios no interior dos ovários¹⁷. A insulina também pode actuar directamente no hipotálamo, na hipófise ou em ambos, regulando a libertação de gonadotrofinas, mas a contribuição da insulino-resistência nas manifestações das anormalias das gonadotropinas no SOP permanece incerta⁴.

FIGURA 1: Características patofisiológicas do SOP. Adaptado de Nestler¹⁷



AValiação CLÍNICA

Perante a suspeita de SOP é importante obter a história menstrual detalhada e precisar o início dos sintomas de hiperandrogenismo, dado que existe habitualmente irregularidade menstrual crónica e aparecimento lento dos sintomas⁶. É fundamental apurar a existência de história pessoal ou familiar de hiperplasia adrenal congénita ou de doenças metabólicas.

O exame físico deve incluir a medição da pressão arterial, do índice de massa corporal e do perímetro da cinta⁶. A pele deve ser observada cuidadosamente pesquisando marcadores de insulino-resistência, como a *acantose nigricans* e de hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo e alopecia androgénica. A AES recomenda rastreio de intolerância à glicose, independentemente do peso corporal, com a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), realizada na avaliação inicial e a cada dois anos^{17,26,27}.

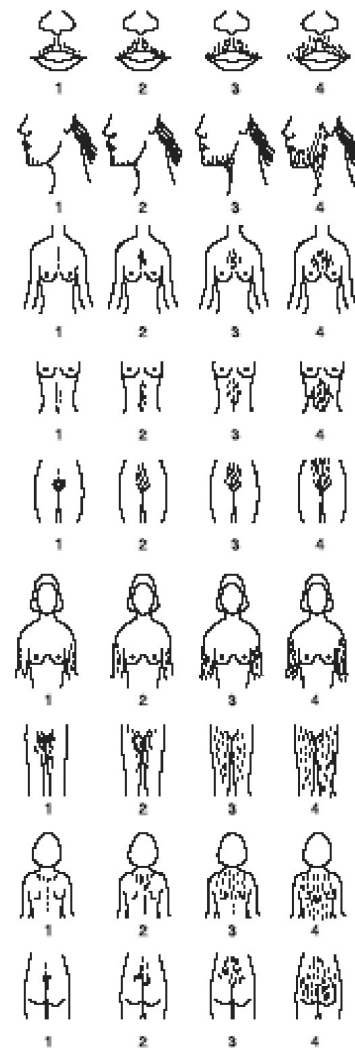
HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

O hiperandrogenismo clínico apresenta-se com manifestações cutâneas tais como, hirsutismo, acne (especialmente na mulher mais nova) e alopecia androgénica (na mulher mais velha)^{4,14}.

O hirsutismo é a manifestação mais comum, presente em 60% das mulheres⁴, influenciando negativamente a sua qualidade de vida^{1,28}. É definido por excesso de pêlo terminal, que surge com um padrão masculino^{1,29,30} e resulta da produção excessiva de androgénios e/ou da sensibilidade aumentada das unidades pilosebáceas aos androgénios¹. A severidade não se correlaciona no entanto, com o nível de androgénios circulantes²⁹.

A avaliação do hirsutismo é efectuada com base na escala desenvolvida por Ferriman e Gallwey^{14,29,31}, na qual o corpo é dividido em 11 zonas e cada zona obtém uma pontuação de 0 (ausência de pêlo terminal) a 4 (crescimento de pêlo terminal extenso)^{14,31}. Hatch e colaboradores sugeriram uma pontuação de 9 das 11 áreas inicialmente propostas por Ferriman, que excluem zonas menos androgénio sensíveis, sendo esta escala actualmente a preferida (Figura 2)^{1,32}. Existem algumas limitações, nomeadamente a pontuação a partir da qual se

FIGURA 2: Escala de hirsutismo modificada de Ferriman-Gallwey (F-G). Adaptado de Yildiz¹



considera hirsutismo (usualmente uma pontuação modificada de Ferriman-Gallwey ≥ 6 é considerado hirsutismo)¹ e ainda o facto de algumas mulheres terem sido submetidas a terapias de remoção pilosa aquando da avaliação¹⁴.

Na avaliação da distribuição pilosa, é importante distinguir hirsutismo de hipertricose, que designa o excesso de pêlo velo, distribuído sem padrão sexual e que pode traduzir características hereditárias ou estar associado a fármacos (por exemplo corticóides, fenitoína, diazóxido ou ciclosporina)^{1,29}, anorexia nervosa ou irritação física da pele, entre outras causas¹. A hipertricose apesar de não ser causada por excesso de androgénios, pode ser agravada nesta condição²⁹.

O acne está presente em 15 a 25% dos casos⁸, perturbando a qualidade de vida das doentes^{1,33}. É mais frequente na face, pescoço, região mamária, ombros e dorso^{1,34}, sendo a severidade avaliada pelo número, tipo e distribuição das lesões¹. A classificação mais comum é a da *American Academy of Dermatology*, em ligeiro, moderado ou severo, podendo ainda ser classificado pelo tipo de lesão como comedónico, papulopustular e nodulocístico^{1,35}. Perante a existência de acne inflamatório, não habitual para a idade da doente, de forma severa e persistente, sem resposta ao tratamento³⁶ ou a presença de acne associado a hirsutismo ou irregularidades menstruais, deve-se suspeitar de hiperandrogenismo¹.

A alopecia androgénica é outra manifestação de hiperandrogenismo, que consiste na perda de pêlos no couro cabeludo¹. Existem várias causas de alopecia na mulher, como infeções, distúrbios auto-imunes, traumas e neoplasias, porém, a alopecia androgénica é a causa mais comum^{1,37}. A perda de cabelo no couro cabeludo é mediada por androgénios¹, que em excesso, encurtam a fase anagénica do pêlo do couro cabeludo (ao contrário da fase anagénica dos pêlos do corpo que se prolonga)^{1,38}. Com os ciclos anagénicos sucessivos, os folículos ficam pequenos e curtos e os pêlos velos não pigmentados substituem os pêlos terminais¹. A perda de cabelos pode ser difusa ou mais intensa na região frontal e parietal.

A posição da alopecia androgénica permanece pouco clara e apesar de mediada por androgénios parece ser mais dependente da deficiência de ferro¹⁴. As mulheres com alopecia androgénica não têm geralmente aumento dos androgénios circulantes, mas têm maior nível de 5-alfa-hidroxiase, que converte a testosterona em dihidrotestosterona, têm mais receptores dos androgénios e menos níveis de citocromo P450, que converte a testosterona em estrogénio^{1,39}.

HIPERANDROGENISMO BIOQUÍMICO

A definição de hiperandrogenismo bioquímico é controversa, não existindo consenso no que respeita aos androgénios a dosear na avaliação inicial, com que frequência devem ser medidos e qual a técnica analítica a utilizar¹⁴. Aparentemente, devem ser doseadas a testosterona total e livre, a DHEAS e possivelmente a

androstenediona. Relativamente ao doseamento de testosterona livre existem algumas limitações técnicas, sendo a alternativa o cálculo do índice livre de androgénios (Testosterona total/proteína transportadora das hormonas sexuais (SHBG) x 100)^{4,14}. Porém, o doseamento da SHBG depende do grau de hiperinsulinemia, presente geralmente no SOP¹⁴.

O que se pretende, é identificar um estadió de hiperandrogenismo bioquímico, razão pela qual se avalia a testosterona livre, porque está mais frequentemente elevada¹⁴. Em 60-80% das doentes existe elevação dos níveis de androgénios, na maior parte dos casos de testosterona livre, e em 25% há elevação de DHEAS⁸.

A maioria dos laboratórios usa um intervalo de confiança de 95%, para definição dos valores de referência normais; porém 2 a 5% da população normal pode estar incluída nesses limites¹⁴. Por outro lado, se os quatro androgénios referidos forem doseados, a probabilidade de algum estar anormal é de 10% e se forem doseados em ocasiões diferentes é provável que haja resultados anormais. A definição dos valores de referência é importante, sendo a posição da *Endocrine Society* (ES) que cada laboratório em conjunto com os endocrinologistas defina os seus valores de referência para a testosterona¹⁴. Para esta definição, é necessário avaliar uma população de 120 mulheres sem SOP (clínica e ecografia), tendo em conta que os níveis de testosterona são influenciados por vários aspectos (Tabela 2).

TABELA 2 – Factores que alteram a concentração da testosterona. Adaptado de Barth e colaboradores¹⁴

Factores psicológicos

- Libertação pulsátil durante o dia
- Ritmo diurno (manhã > tarde)
- Ciclo menstrual (fase lútea > fase folicular)
- Estação do ano (não altera testosterona total, mas a testosterona livre com 30% de diferença: Verão > Inverno)
- Idade da mulher com ou sem SOP (20 anos > 40 anos)

Factores analíticos

- Reactividade cruzada com outros esteróides endógenos
- Interferência por anticorpos endógenos
- Fraco desempenho na escala feminina < 8 nmol/L

Para reduzir a variabilidade no diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico, Barth sugere que seja feito um único doseamento de

testosterona na manhã do dia 1 a 5 do ciclo menstrual¹⁴. Em mulheres com amenorreia é necessário definir critérios específicos.

No que concerne à LH e FSH, o seu doseamento foi rejeitado no consenso de Roterdão¹⁴. Estudos de Fauser e colaboradores verificaram que apenas 50% das mulheres com ovários poliquísticos tinham elevação da LH e 43% das mulheres com LH elevada apresentavam ovários poliquísticos⁴⁰.

ANOVULAÇÃO CRÓNICA

A anovulação crónica manifesta-se como oligo-amenorreia ou amenorreia⁴. A oligo-amenorreia é definida como menos de oito períodos menstruais por ano ou ciclos superiores a 35 dias e a amenorreia consiste na ausência de menstruação por mais de três meses, sem gravidez.

A presença de ciclos regulares não exclui anovulação crónica, sendo necessário dosear a concentração sérica de progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual (o valor mínimo mais usado no Reino Unido para identificar ovulação é 30 nmol/L no dia 21)^{4,14}.

IMAGEM OVÁRICA NA ECOGRAFIA

Em 75% dos casos observam-se ovários poliquísticos na ecografia transvaginal⁴¹. Os critérios ecográficos mais usados foram propostos por Dewailly e colaboradores²⁴ e reafirmados no consenso de Roterdão^{10,42}. Estes critérios consideram a presença de pelo menos um ovário com volume superior a 10 mL e 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro^{4,43}. Porém, tais critérios baseiam-se na avaliação ecográfica transvaginal, e cerca de 20% das mulheres recusa-se a realizar ecografia por esta via. Relativamente às adolescentes, a avaliação deve ser feita por ecografia transabdominal, e basear-se apenas na medição do volume do ovário, pois a avaliação dos folículos é menos sensível por via transabdominal, especialmente nas obesas⁴.

Nas condições em que a ecografia é inapropriada ou não está disponível, e em mulheres com mais de 35 anos, existe um método que pode facilitar o diagnóstico⁴, e que consiste no doseamento sérico da hormona anti-Mulleriana, segregada pelas células da granulosa de

folículos em desenvolvimento, sendo que os seus valores correlacionam-se com a contagem de folículos antrais em estudos piloto^{4,44}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de SOP implica sempre a exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, como tumores secretores de androgénios, hiperplasia adrenal congénita não clássica, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hiper ou hipotireoidismo^{4,6,8}, para isso torna-se necessária a realização de exames laboratoriais para o diagnóstico diferencial, apresentados na Tabela 2.

Na presença de uma mulher com sinais de virilização, como hirsutismo, acne, alopecia androgénica, hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, diminuição do volume mamário e voz mais grossa, deve-se pesquisar um tumor produtor de androgénios¹. A hiperplasia adrenal congénita não clássica, é um distúrbio autossómico recessivo secundário a mutações ou defeitos no gene CYP21, afectando 1 a 10% das mulheres hirsutas³. Na presença de anovulação crónica, devem ser doseadas a prolactina e a LH para excluir distúrbios do hipotálamo e da hipófise, que causam hiperprolactinemia (prolactina > 20-30 µg/L) ou deficiência gonadotrófica (LH < 2 UI/L) ou ambas⁴ (Tabela 3).

A anovulação crónica relacionada com SOP não deve ser confundida com formas de amenorreia hipotalâmica funcional causadas por restrição calórica extrema e/ou exercício físico, sendo definida por amenorreia pelo menos de 6 meses (teste de gravidez negativo), com níveis de estrogénio plasmático baixo, que não responde a progestagénio na indução da menstruação⁴ e LH, FSH, TSH, prolactina e androgénios normais e *ratio* LH/FSH menor que dois^{5,45}.

Devemos ainda excluir o síndrome HAIRAN (*hiperandrogenic insulin-resistance acantosis nigricans*), que apresenta hiperinsulinismo, insulino-resistência e lipodistrofia³.

Considerar ainda que algumas mulheres com distúrbios da ovulação, sem SOP, têm ovários poliquísticos, nomeadamente doentes com hiperplasia suprarrenal congénita não clássica, bulimia e outros distúrbios alimentares, hiperprolactinemia ou amenorreia hipotalâmica funcional^{3,5}. Algumas adolescentes

TABELA 3 – Testes laboratoriais para exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo. Adaptado de Setji e Brown⁶

<i>Teste laboratorial</i>	<i>Avaliação de</i>	<i>Comentário</i>
Testosterona total e livre	Tumor secretor de androgénios	Dosear testosterona se existirem sintomas de tumor secretor de androgénios ou se hiperandrogenismo bioquímico for necessário para diagnóstico de SOP. Se testosterona T > 200 ng/dL, investigar tumor secretor de androgénios.
DHEAS	Tumor secretor de androgénios da SR	Dosear DHEAS se existirem sintomas de tumor produtor de androgénios. Elevações modestas podem existir no SOP, elevações maiores fazem suspeitar de tumor secretor de androgénios.
17-hidroxiprogesterona manhã	Hiperplasia suprarrenal congénita não clássica	Causa danificação da produção de cortisol, elevação compensatória da ACTH e excesso de produção de androgénios.
Cortisol e creatinina de 24 horas	Síndrome de Cushing	Pesquisar se irregularidades menstruais súbitas, hirsutismo tardio, HTA, acumulação de gordura supraclavicular, estrias abdominais e pele frágil.
Prolactina	Hiperprolactinemia	Causa comum de oligo-amenorreia que pode ser acompanhada de galactorreia. Dosear prolactina em mulheres com irregularidades menstruais.
Função tiroidea	Hiper ou hipotiroidismo	A disfunção tiroidea pode causar oligo-amenorreia. Deve ser avaliada em toda a mulher com irregularidades menstruais.

têm transitoriamente ovários com morfologia poliquística^{5,46}.

COMPLICAÇÕES

REPRODUTIVAS

Nas mulheres com SOP, a oligo-anovulação pode levar a redução da fertilidade⁶. Por outro lado, a anovulação prolongada causa estimulação contínua do endométrio pelos estrogénios, aumentando o risco de hiperplasia e neoplasia endometrial^{6,47}.

METABÓLICAS

Cerca de 40% das obesas com SOP têm redução da tolerância à glicose⁴⁸⁻⁵⁰, sendo menos frequente nas magras⁵¹. Existe maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2 (cerca de 10% na 3^a/4^a década^{48,49}), diabetes gestacional, obesidade central, HTA, dislipidemia e esteatose hepática não-alcoólica^{6,52}. Os marcadores de doença cardiovascular, como a espessura íntima-média da artéria carótida, a calcificação

das coronárias e a proteína C reactiva, também são anormais nestas mulheres^{6,52}.

PSICOLÓGICAS

Existe maior prevalência de depressão, distúrbios alimentares, redução da qualidade de vida e menor satisfação sexual nas doentes com SOP⁶.

TRATAMENTO

A primeira linha terapêutica passa por modificação do estilo de vida da doente, sendo o recurso a terapia farmacológica avaliado individualmente⁶.

ESTILO DE VIDA

As modificações da dieta e o exercício físico são a primeira linha do tratamento, especialmente nas mulheres obesas^{4,6,53}. Existem vários estudos publicados sobre a resposta dos parâmetros endócrinos e metabólicos às modificações do estilo de vida, referenciados na Tabela 4.

Uma pequena redução do peso foi suficiente para levar à ovulação e aumentar a sensibilidade à insulina em 71% de obesas anovulatórias, parecendo que a redução da gordura abdominal associada à insulino-resistência contribui para a restauração da ovulação⁵⁴. A perda de peso também aumenta a concentração de SHBG, reduz a concentração de testosterona e a estimulação androgénica da pele, melhora a função menstrual e favorece a concepção⁴. Estudos de Kiddy e colaboradores em 13 doentes demonstraram que a redução de 5% do peso leva a aumento da SHBG e redução do nível de testosterona livre⁵⁵. Jakubowicz e colaboradores demonstraram que a redução de peso em 12 mulheres, aumentou a SHBG e diminuiu a 17-hidroxiprogesterona e a testosterona⁵⁶. Hollmann e colaboradores estudaram 58 obesas anovulatórias com perda de peso média de 10,2 Kg, verificando que 80% teve melhoria dos ciclos menstruais e 29% engravidaram⁵⁷. Estudos de Huber-Buchholz e colaboradores, em 18 mulheres com SOP e anovulação, verificaram que com perdas de peso de 2 a 5%, 9 doentes regularizaram os ciclos menstruais e 2 engravidaram⁵⁴.

A perda de peso em mulheres obesas com SOP parece igualmente contribuir para a redução da dislipidemia, embora este parâmetro não tenha sido avaliado na maioria dos estudos. Andersen e colaboradores observaram uma redução de 29% do colesterol total e 31% dos triglicéridos com a redução de peso em 9 mulheres com SOP⁵⁸. Moran e colaboradores demonstraram que a redução de 7,6% do peso corporal, resultou em redução de 8,8% do co-

lesterol total, 12,5% nos triglicéridos e 9,8% no colesterol LDL⁵⁹.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Metformina

A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) recomenda o tratamento com metformina, especialmente se as mulheres tiverem excesso de peso ou forem obesas^{11,17}. A metformina melhora a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, reduzindo a progressão para Diabetes Mellitus tipo 2 e contribui para a melhoria da ovulação^{6,17}. Pode igualmente ser usada no tratamento da infertilidade isoladamente ou em associação com o citrato de clomifeno. A sua eficácia no hirsutismo não foi demonstrada¹⁷.

Para reduzir os efeitos secundários, deve ser iniciada em baixa dose, juntamente com as refeições¹⁷. Inicialmente 500 mg ao jantar (primeira semana), depois 500 mg ao pequeno-almoço e ao jantar (segunda semana), de seguida 500 mg ao pequeno-almoço e 1000 mg ao jantar (terceira semana) e finalmente 1000 mg ao pequeno-almoço e ao jantar. Não deve ser usada se houver envolvimento renal (creatinina sérica > 1,4 mg/dL), disfunção hepática, insuficiência cardíaca congestiva e abuso de álcool.

Alguns dos efeitos adversos incluem a acidose láctica (rara em doentes saudáveis), náuseas e diarreia (em 10 a 25%), má absorção da vitamina B12 (em tratamentos prolongados)¹⁷. Se os efeitos a nível do aparelho digestivo come-

TABELA 4 – Evidência da resposta dos parâmetros endócrinos e metabólicos à modificação do estilo de vida. Adaptado de Hoeger²⁷

Parâmetro	Evidência nos estudos	Referência
Testosterona total	50% dos estudos não demonstram diminuição	[54, 56, 58-65]
Testosterona livre (medida directamente ou pelo índice livre de androgénios)	Maioria dos estudos sugere diminuição significativa.	[54-56, 59, 62, 63, 66]
LH	Maioria dos estudos não evidencia redução.	[54, 60, 61, 63, 64, 66]
SHBG	Maioria demonstra aumento.	[54, 55, 60, 61, 64-67]
Ciclos menstruais	Melhoria em mais de 50% das mulheres em todos os estudos.	[54, 57, 59-62, 68, 69]
Ovulação	Maioria dos estudos sugere melhoria.	[54, 61, 63, 65, 68, 69]
Hiperinsulinemia	Redução da insulina em jejum e melhoria da sensibilidade à insulina na maioria dos estudos.	[54, 57-62, 64, 65, 67, 68]
Lípidos	Não relatado na maioria dos estudos. Dados limitados sugerem melhoria do perfil.	[58, 59]

çarem com a dose inicial, esta deve ser mantida ou diminuída para 500 mg por dia durante 2 a 4 semanas, até aos sintomas desaparecerem. Felizmente, estes efeitos são transitórios, porém, em alguns casos, é necessário descontinuar o tratamento.

Nestler recomenda uma avaliação clínica a cada 3 meses de tratamento durante o primeiro ano, para monitorizar a eficácia e para estimular as alterações do estilo de vida¹⁷. Após o primeiro ano, a mulher pode ser observada a cada 6 a 12 meses, dependendo da resposta ao tratamento. Se houver alto risco de DM, deve repetir a PTGO a cada 2 a 3 anos, mesmo se medicada com metformina. Deve registar o calendário menstrual, assim que houver menstruação devemos avaliar se os ciclos são ovulatórios, pelo doseamento de progesterona sérica 7 dias antes da menstruação seguinte (> 4,0 ng/mL é consistente com fase lútea e ovulação). Se os ciclos menstruais e a ovulação são satisfatórios, o tratamento individual é avaliado. Para algumas mulheres o tratamento parece ser satisfatório apenas com metformina.

Os contraceptivos orais e os antiandrogénios não são recomendados na primeira consulta¹⁷. Posteriormente, nas mulheres que desejem fazer contracepção, pode ser adicionado um contraceptivo oral ao tratamento com metformina. Nos casos em que o hirsutismo é um problema, pode usar-se um contraceptivo oral e/ou um antiandrogénico.

Contraceptivos orais

Os contraceptivos orais com estrogénios e progesterona, são usados para a protecção do endométrio e tratamento dos sintomas de hiperandrogenismo⁶. Nas adolescentes, para além de melhorar o hirsutismo e o acne, têm a vantagem de regularizar o ciclo menstrual e ter efeito contraceptivo⁴.

Os estrogénios melhoram a sintomatologia, por redução da produção ovárica de androgénios e aumento da produção hepática de SHBG^{4,6,47}. Se estiverem contra-indicados pode fazer-se um ciclo de progestativo a cada 1 a 3 meses, com protecção do endométrio, porém sem melhoria do hiperandrogenismo⁶. A ciproterona em combinação com os estrogénios é um dos tratamentos mais efectivos para o hirsutismo, no entanto, são comuns os efeitos secundários

como cansaço, redução da libido, e alterações na função hepática⁴. O acne responde bem ao tratamento com contraceptivos orais com baixa dose de ciproterona ou drospirenona⁷⁰. Para as mulheres em que o principal problema é a infertilidade, o tratamento é efectuado com citrato de clomifeno para induzir a ovulação¹⁷.

O uso de contraceptivos orais é discutido pelo facto da maioria das mulheres com SOP ser obesa e propensa a anomalias metabólicas, potenciadas pelos contraceptivos, que diminuem a sensibilidade à insulina, a tolerância à glicose, e alteram o perfil lipídico em mulheres saudáveis. Não obstante, estas alterações não parecem ser num grau que afecte o risco de diabetes ou doença cardiovascular⁴.

Espironolactona

A espironolactona, na dose de 50 a 100 mg duas vezes por dia, pode ser usada para o hirsutismo, sendo geralmente associada a contraceptivos orais para potenciar o efeito antiandrogénico⁶. Pelos seus efeitos teratogénicos não deve ser prescrita na grávida.

Tiazolodinedionas

A troglitazona melhora os níveis de glicemia, a ovulação, o hirsutismo e os níveis de testosterona livre; no entanto pela sua toxicidade hepática, foi retirada do mercado⁶. Mais recentemente, a rosiglitazona e a pioglitazona mostraram resultados promissores, que têm de ser confirmados em estudos posteriores.

Outros tratamentos cosméticos

Existem vários tratamentos cosméticos para o hirsutismo, nomeadamente métodos físicos de remoção pilosa, tratamentos de longa duração (electrolise, laser, luz pulsada intensa) e tratamentos químicos (cremes depilatórios, eflornitina)³⁰. A terapia com laser tem melhor resultado em pele clara e pêlo escuro⁶, e na fase anagénica³⁰. A electrolise isolada ou em combinação com creme de eflornitina para atrasar o crescimento do pêlo, é eficaz no hirsutismo⁷¹. O creme de eflornitina pode ser usado isoladamente para o hirsutismo facial¹⁷.

Para a alopecia androgénica, o minoxidil tópico a 2 a 5% é o tratamento mais eficaz^{6,72,73}.

Tratamento cirúrgico

Entre 1930 e 1960, o tratamento cirúrgico era o único disponível para restaurar a ovulação⁷⁴. O procedimento inicial, consistia na remoção por laparotomia de 50-75% de cada ovário, no entanto resultava em aderências pélvicas extensas. Em 1970 esta técnica tornou-se menos popular com o aparecimento de terapias médicas para induzir a ovulação.

A cirurgia laparoscópica tornou-se numa alternativa nos casos de resistência ovulatória ao citrato de clomifeno⁷⁴. Comparativamente à indução médica da ovulação, a cirurgia laparoscópica tem a vantagem de ser efectuado num único procedimento, não ser necessária monitorização intensiva, e de não apresentar risco de ovulação múltipla ou hiperestimulação ovárica. A laparoscopia está indicada nas mulheres com ovulação resistente ao clomifeno, com hipersecreção persistente de LH, aquelas que precisam de intervenção laparoscópica pélvica por outro motivo ou que residem longe do hospital para serem submetidas a monitorização intensiva do tratamento médico.

CONCLUSÃO

O SOP é um distúrbio comum, com uma variabilidade fenotípica considerável, mantendo-se controversa a sua correcta definição. Os recentes critérios de diagnóstico assumem que a clínica, os parâmetros laboratoriais e a ecografia são variáveis dicotómicas, sem terem em consideração o efeito do observador. Porém, o diagnóstico de hiperandrogenismo clínico permanece na dependência do examinador e estão igualmente por esclarecer os critérios específicos de hiperandrogenismo bioquímico. Assim sendo, o diagnóstico desta entidade mantém-se um desafio para os clínicos e para os investigadores que procuram distinguir entre um distúrbio primário ou secundário a outra patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 167-76.
2. Azziz R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.
3. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 193-205.
4. Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370(9588): 685-97.
5. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 781-5.
6. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120(2): 128-32.
7. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 569-76.
8. Azziz R, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-45.
9. Yildiz BO, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 2031-6.
10. 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. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11(2): 126-34.
12. Broekmans FJ, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *Bjog* 2006; 113(10): 1210-7.
13. Legro RS, Azziz R, Giudice L. A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 331-6.
14. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 811-5.
15. Kahsar-Miller MD, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 53-8.
16. Legro RS, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(25): 14956-60.

17. Nestler, J.E., Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
18. De Leo, V, et al. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1): 99-102.
19. Vendola KA, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101(12): 2622-9.
20. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3484-8.
21. Hickey T, Chandu A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 161-5.
22. Welt CK, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4842-8.
23. Pache TD, et al. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59(3): 544-9.
24. Jonard S, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18(3): 598-603.
25. Dunaif A, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41(10): 1257-66.
26. Salley KE, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546-56.
27. Hoeger KM. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 293-310.
28. Sonino N, et al. Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J* 1993; 69(809): 186-9.
29. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353(24): 2578-88.
30. Randall VA, et al. New dimensions in Hirsutism. *Lasers Med Sci* 2006; 21(3): 126-33.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-7.
32. Hatch R, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(7): 815-30.
33. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(Suppl 4): 3-5.
34. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(Suppl 1): S36-8.
35. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002; 70(2): 101-5.
36. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3): 677-705.
37. Sawaya ME. Clinical updates in hair. *Dermatol Clin* 1997; 15(1): 37-43.
38. Randall VA., Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(4): 439-57.
39. Drake LA, et al. Guidelines of care for androgenetic alopecia. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(3 Pt 1): 465-9.
40. Fauser BC, et al. 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.
41. Carmina E, et al. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 413-9.
42. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
43. Farquhar CM, et al. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4(1): 54-9.
44. Pigny P, et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 941-5.
45. Berga SL, Daniels TL, Giles DE. Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1024-30.
46. Rosenfield RL, et al. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 5): 1285-9.
47. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-2.
48. Legro RS, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-9.

49. Ehrmann DA, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 141-6.
50. Ehrmann DA, et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 66-71.
51. Gambineri A, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53(9): 2353-8.
52. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 1): S20-1.
53. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
54. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1470-4.
55. Kiddy DS, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(6): 757-63.
56. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 556-60.
57. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11(9): 1884-91.
58. Andersen P, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44(5): 611-6.
59. Moran LJ, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 812-9.
60. Pasquali R, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767-74.
61. Pasquali R, et al. Body fat distribution and weight loss in obese women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(1): 185-7.
62. Kiddy DS, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1): 105-11.
63. Guzick DS, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61(4): 598-604.
64. Van Dam EW, et al. Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(4): E865-72.
65. Clark AM, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10(10): 2705-12.
66. van Dam EW, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(4): E615-20.
67. Hamilton-Fairley D, et al. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 363-7.
68. Clark AM, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1502-5.
69. Crosignani PG, et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18(9): 1928-32.
70. van Vloten WA, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69(4 Suppl): 2-15.
71. Shapiro J, Lui H. Treatments for unwanted facial hair. *Skin Therapy Lett* 2005; 10(10): 1-4.
72. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4(22): 1-11.
73. Lucky AW, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(4): 541-53.
74. Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 271-80.