

Edição XX

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 09

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

EDUARDA GIAQUINTO HERKENHOFF PINHEIRO¹
ELLEN VIANA PIAO¹
ISABELA LUCENA ZAPATERRA¹
ISABELLA PEREIRA PRADO¹

1. Discente - Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Palavras-Chaves: *Saúde da Mulher; Síndrome do Ovário Policístico; Síndrome Metabólica.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns em mulheres em idade reprodutiva, marcada por manifestações clínicas, bioquímicas e metabólicas variadas. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, hormonais e ambientais, com sintomas como irregularidades menstruais, anovulação crônica, hiperandrogenismo e presença de múltiplos folículos ovarianos ao ultrassom (TEEDE *et al.*, 2018).

A prevalência global varia entre 6% e 20%, conforme os critérios diagnósticos utilizados — Rotterdam (2003), NIH (1990) ou AES (2006) —, refletindo um problema de saúde pública (LIZNEVA *et al.*, 2016). No Brasil, estudos indicam prevalência entre 8% e 18% (GOMES *et al.*, 2017), com impacto significativo na qualidade de vida, fertilidade e risco cardiometabólico.

Além dos sintomas ginecológicos, a SOP associa-se à resistência insulínica, obesidade, dislipidemias e síndrome metabólica, exigindo abordagem individualizada e multidisciplinar (GOODARZI *et al.*, 2011; FAUSER *et al.*, 2012). Suas repercussões incluem infertilidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e transtornos emocionais, como depressão e ansiedade (COONEY *et al.*, 2017; DOKRAS *et al.*, 2018). O subdiagnóstico é comum, dificultado pela ausência de um marcador específico e pela variabilidade clínica (AZZIZ *et al.*, 2016).

A compreensão dos múltiplos aspectos da SOP — da fisiopatologia às condutas terapêuticas — é essencial para o diagnóstico precoce e cuidado integral da saúde da mulher.

Fisiopatologia

Embora a etiologia da SOP ainda não seja totalmente compreendida na atualidade, sabe-se

que é uma doença multifatorial envolvendo aspectos como a genética, a epigenética e fatores ambientais. Indicativos sugerem que alterações ocorridas durante o nascimento como o baixo peso ao nascer ou pequeno para a idade gestacional (PIG) podem ter impacto significativo. Ademais, a exposição intrauterina a elevadas concentrações de androgênios pode levar a alterações da regulação do eixo Hipotálamo - Hipófise - Ovariano (HHO) gerando uma hipersecreção de LH no futuro, isso ocorre devido o cérebro da criança já está habituado ao hiperandrogenismo, favorecendo o desenvolvimento de SOP futuro (RAMOS RANGEL *et al.*, 2024).

A principal característica fisiopatológica da SOP é o aumento da secreção de hormônio luteinizante (LH), estimulando a produção excessiva de andrógenos (testosterona) na célula da teca do folículo ovariano. Esse aumento de andrógenos inibe a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH), o que prejudica a conversão adequada de andrógenos em estrógenos pelas células da granulosa. Portanto, quando a concentração de LH aumenta em relação ao FSH os ovários favorecem a síntese de andrógenos e como resultado, ocorre um quadro de hiperandrogenismo, com elevação nos níveis de andrógenos produzidos pelo ovário (ALVES *et al.*, 2022).

O Hipotálamo apresenta uma disfunção em que não reconhece a baixa sensibilidade ao excesso de andrógenos. Como consequência, o Hipotálamo não reconhece adequadamente o hiperandrogenismo e mantém o aumento da frequência e da amplitude dos pulsos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). O padrão secretor pulsátil para GnRH é regulado por *feedback* do ovário e hormônios esteroides e progesterona quando a frequência dos pulsos está aumentada, favorece a secreção de LH sobre o FSH, e como o eixo está prejudicado o

funcionamento se torna inadequado (VILELA *et al.*, 2023).

O AMH sintetizado nos ovários e age como um regulador do complexo da foliculogênese, são mais circulantes em mulheres com SOP quando comparados a mulheres saudáveis. Esse hormônio está relacionado à diminuição do recrutamento do folículo primordial e o desenvolvimento do folículo antral regulado pelo FSH (ALVES *et al.*, 2022). Devido à baixa concentração de FSH, o desenvolvimento folicular ocorre de forma inadequada, embora alguns folículos sejam recrutados, nenhum deles atinge a maturação completa, ou seja, nenhum consegue evoluir para ovulação, gerando uma característica típica observada na SOP (VILELA *et al.*, 2023; ALVES *et al.*, 2022).

Mais da metade das mulheres com SOP têm defeito no receptor de insulina, com essa condição o pâncreas libera mais insulina para vencer a resistência e gerar hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia pode acompanhar o hiperandrogenismo implicando em distúrbios metabólicos. A insulina aumentada atua com o LH para aumentar a síntese de andrógenos nas células da teca, ademais, essa insulina aumentada diminui a proteína SHBG e isso gera mais testosterona livre circulante, piorando o quadro de hiperandrogenismo (CREMONEZ & SIQUEIRA, 2022).

Além disso, o hiperandrogenismo associado com a hiperinsulinemia contribui para a lipogênese, com uma predisposição para o acúmulo de gordura principalmente na cavidade abdominal, essa obesidade visceral está relacionada à obesidade e ao sobrepeso nessas mulheres. Em complemento, essas mulheres podem apresentar anormalidades lipídicas como o aumento de triglicerídeos, colesterol e lipoproteína de baixa densidade (HDL) (ALVES *et al.*, 2022).

Sinais e sintomas

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) manifesta-se por um conjunto de sinais clínicos e laboratoriais, que podem variar de intensidade e apresentação. Os sinais e sintomas mais comuns incluem ciclos menstruais irregulares, definida por ciclos com intervalos menores que 25 dias ou maiores que 35 dias. Esses ciclos podem ser caracterizados por oligomenorreia (no máximo 6 ciclos ovulatórios por ano), ou anovulação (ausência habitual de ovulação, geralmente acompanhada de amenorreia) (SILVA & OLIVEIRA, 2021). O hiperandrogenismo também é uma característica da síndrome, com manifestações como hirsutismo (crescimento excessivo de pelos corporais em padrão masculino), acne e alopecia androgenética (queda de cabelo de padrão masculino) (SANTOS & FARIAS, 2021; SILVA & OLIVEIRA, 2021).

Além disso, a infertilidade anovulatória e várias alterações metabólicas fazem parte dessa SOP, como resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hiperglicemia, dislipidemia (com redução do HDL colesterol e aumento dos triglicerídeos), obesidade central (devido ao aumento da extensão dos adipócitos), hipertensão arterial sistêmica e maior risco cardiovascular (SANTOS & FARIAS, 2021; SILVA & OLIVEIRA, 2021).

No que diz respeito aos achados ultrassonográficos, observa-se a presença os ovários policísticos caracterizados por 12 ou mais folículos em cada ovário, medindo de 2 mm a 9 mm de diâmetro, ou ovários aumentados de volume, embora esses achados não sejam obrigatórios para o diagnóstico (SILVA & OLIVEIRA, 2021). Ademais, mulheres com SOP frequentemente apresentam distúrbios psicológicos, como ansiedade e depressão (ALMEIDA & FREITAS, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico da SOP é baseado na avaliação climática, exames laboratoriais e ultrassonografia, juntamente com a exclusão de diagnósticos diferenciais, como hiperprolactinemia, disfunções tireoidianas, hiperplasia adrenal congênita não clássica, síndrome de Cushing, hipogonadismo gonadotrófico e tumores secretores de andrógenos (SANTOS & FARIAS, 2021; SILVA & OLIVEIRA, 2021).

Os critérios mais utilizados são os de Rotterdam (2003), proposto pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) e pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), que estabeleceram a possibilidade de identificação de diferentes fenótipos, sendo eles: Fenótipo A: hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos (PCOM); Fenótipo B: hiperandrogenismo e disfunção ovulatória; Fenótipo C: hiperandrogenismo e ovários policísticos; Fenótipo D: disfunção ovulatória e ovários policísticos, sem hiperandrogenismo (SANTOS; FARIAS, 2021). Portanto, segundo os critérios de Rotterdam, para o diagnóstico é necessário a presença pelo menos dois dos três critérios a seguir: oligovulação ou anovulação; hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; e morfologia ovariana policística à ultrassonografia (ALMEIDA & FREITAS, 2021; SILVA & OLIVEIRA, 2021). Além disso, a ultrassonografia transvaginal é importante, pois mostra a presença múltiplos folículos nos ovários, característica da SOP (ALMEIDA & FREITAS, 2021).

Ademais, é fundamental fazer uma avaliação clínica detalhada dos sinais e sintomas, associada a exames laboratoriais, para confirmar o hiperandrogenismo e avaliar alterações metabólicas. A análise dos níveis hormonais como testosterona total e livre, androstenediona e hor-

mônio luteinizante (LH), pode auxiliar na confirmação da hiperandrogenemia. Já a resistência à insulina pode ser avaliada por meio de teste de glicose e insulina, que contribuem para a detecção de alterações metabólicas associadas à SOP (ALMEIDA & FREITAS, 2021).

Por fim, a avaliação de comorbidades, como obesidade e síndrome metabólica é importante para a elaboração de um plano de tratamento abrangente (ALMEIDA & FREITAS, 2021).

Em suma, a abordagem clínica combinada, englobando anamnese detalhada, exames laboratoriais específicos e ultrassonografia, aliada à exclusão de diagnósticos diferenciais, possibilita um diagnóstico preciso e a individualização do tratamento.

Manejo e tratamento

A síndrome do ovário policístico (SOP) é caracterizada por irregularidades menstruais, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e a presença de morfologia do ovário policístico. Uma das estratégias de tratamento recomendadas nas diretrizes internacionais baseadas em evidências é a modificação do estilo de vida, que inclui dieta e exercícios, com o objetivo de melhorar uma série de resultados de saúde. Devido a sua natureza incurável, as estratégias de alívio de sintomas são importantes para melhorar a qualidade de vida das mulheres com SOP (ALESI *et al.*, 2022).

Tratamentos comportamentais, médicos e cirúrgicos foram avaliados para melhorar a fertilidade de mulheres com SOP. Modificações no estilo de vida (parar de fumar, exercício físico e perda de peso quando necessário) são de extrema importância. Diversos estudos demonstraram a importância da perda de peso em mulheres com sobrepeso e obesidade como suficiente para restaurar a menstruação e ovulação

regulares, além de aumentar o efeito dos agentes indutores da ovulação, utilizados no tratamento (COLLÉE *et al.*, 2021).

A primeira linha de tratamento para a SOP é o citrato de clomifeno (CC), que funciona como um indutor da ovulação em mulheres que sofrem de infertilidade devido a essa doença. O CC é uma terapia antiestrogênica que bloqueia os receptores de estrogênio no hipotálamo e, com o mecanismo de feedback negativo, leva a uma estimulação do desenvolvimento folicular. A administração desse fármaco deve ser monitorada (por ultrassom e amostras de sangue endócrino) para controlar o dia da ovulação e prevenir gravidez múltipla. A avaliação por ultrassom é feita nos dias 11 a 14 do ciclo e as medições de crescimento folicular e da espessura endometrial também (COLLÉE *et al.*, 2021).

O letrozol também é utilizado para o tratamento, sendo classificado como membro da família dos inibidores de aromatase, que resultam em níveis mais baixos de estrogênio. Isso reduz o risco de desenvolvimento de folículos múltiplos, o que funciona como uma vantagem do uso do letrozol em relação ao clomifeno. Além disso, o letrozol não afeta os receptores de estrogênio endometrial e, portanto, não exerce nenhum efeito deletério na espessura endometrial e no muco cervical (COLLÉE *et al.*, 2021).

A opção terapêutica de segunda linha é a terapia com gonadotrofina associada a relação sexual cronometrada. Para mulheres que apresentem SOP, as recomendações são usar um regime de intensificação de baixa dose para prevenir a síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) e gestações múltiplas (COLLÉE *et al.*, 2021).

Quando as opções de tratamento de segunda linha falharam, terapias mais complexas devem ser propostas, principalmente fertilização *in vitro* (FIV). Os protocolos de fertilização *in vitro* usam a ação combinada das gonadotrofinas

com o agonista e o antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina. As complicações dessa técnica são gestações múltiplas e OHSS. Após a ovulação, vários cistos luteinizados estão presentes dentro dos ovários, levando a tamanhos maiores com maior permeabilidade vascular, resultando em um terceiro espaço devido à mudança dos fluidos. Estrogênios, progesterona e citocinas locais são liberados como um fator de crescimento endotelial vascular que estimula a hiperpermeabilidade vascular. A criação de um terceiro espaço pode levar à hipovolemia, insuficiência renal e morte (COLLÉE *et al.*, 2021).

Devido ao papel fundamental da resistência à insulina na SOP, o uso *off-label* de metformina (um sensibilizante de insulina) tem sido considerado como um tratamento de primeira linha para a SOP por muitos anos. Esse medicamento pertence a uma classe chamada de biguanidas e provou aumentar a absorção de glicose no corpo, levando a uma melhor sensibilidade à insulina, redução do nível sérico de andrógeno no corpo e regulação adequada do ciclo menstrual (ISLAM *et al.*, 2022).

Além disso, tem se estudado o uso da espironolactona no tratamento de SOP. Um antagonista da aldosterona predominantemente usado como diurético, o conceito básico por trás de seu modo complexo de ação envolve o bloqueio de receptores androgênicos, obstruindo parcialmente a esteroidogênese adrenal e bloqueando a 5 α redutase, aumentando assim o nível de proteína SHBG (globulina de ligação ao hormônio sexual). Ao contrário da metformina, a dosagem precisa ser considerada e suplementada precisamente para evitar problemas de saúde; é por isso que a espironolactona é sugerida para ser tomada com um contraceptivo oral enquanto evita a gravidez, de modo a não promover complicações como a feminização do feto masculino (ISLAM *et al.*, 2022).

Os efeitos colaterais do uso deste medicamento foram relacionados a hipocalemia e distúrbios mentais. De acordo com estudos, concluiu-se que certos indivíduos exibiram sangramento intermenstrual como uma forma de efeito colateral devido aos níveis mais baixos de estradiol e à espessura endometrial.

Além disso, a suplementação com nutrientes individuais e terapias complementares pode ser benéfica para melhorar os resultados de saúde em mulheres com SOP, influenciando as principais vias que se acredita induzir a essa doença (por exemplo, sinalização de insulina, IR, metabolismo lipídico, etc.), alterando assim a sintomatologia e a gravidade da SOP (ALESI *et al.*, 2022).

A terapia emergente com Mio-inositol (IM), em uma dose de 4g por dia (2 g duas vezes ao dia), três meses antes da estimulação ovariana, é eficaz na normalização da função ovariana na SOP. Isso ocorre, pois, este medicamento atua melhorando a qualidade dos oócitos e dos embriões. No entanto, atualmente ainda são necessárias avaliações adicionais por grandes ensaios clínicos randomizados multicêntricos para avaliar as taxas de gravidez clínica e nascidos vivos. Além disso, o mio-inositol é uma alternativa segura e econômica no tratamento da SOP, sem efeitos colaterais observados na dosagem padrão (MERVIEL *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESI, S. *et al.* Nutritional supplements and complementary therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Nutrition*, v. 13, n. 4, p. 1243–1266, 2022. Doi: 10.1093/advances/nmab141.
- ALMEIDA, H.C. & FREITAS, R.M. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos, diagnóstico e terapêutica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 6660 – 6677, 2021.
- ALVES, M.L.S. *et al.* Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e25111932469, 2022. Doi: 10.33448/rsd-v11i9.32469.
- AZZIZ, R. *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, p. 16057, 2016. Doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- COLLÉE, J. *et al.* Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology*, v. 37, n. 10, p. 869 – 874, 2021. Doi: 10.1080/09513590.2021.1958310.
- COONEY, L.G. *et al.* High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, v. 32, n. 5, p. 1075-1091, 2017. Doi: 10.1093/humrep/dex044.
- CREMONEZ, L.S.C. & SIQUEIRA, E.C. Uma abordagem geral da Síndrome dos Ovários Policísticos: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 9, p. e10908, 2022. Doi: 10.25248/reas.e10908.2022.
- DOKRAS, A. *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 12, 2018. Doi: 10.1038/s41572-018-0008-1.
- FAUSER, B.C.J.M. *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, v. 97, n. 1, p. 28-38.e25, 2012. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
- GOMES, M. *et al.* Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes brasileiras. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 141-147, 2017. Doi: 10.1055/s-0037-1598012.
- GOODARZI, M.O. *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, London, v. 7, n. 4, p. 219-231, 2011. Doi: 10.1038/nrendo.2010.217.
- ISLAM, H. *et al.* An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Women's Health*, v. 18, p. 17455057221117966, 2022. Doi: 10.1177/17455057221117966.
- LIZNEVA, D. *et al.* Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, New York, v. 106, n. 1, p. 6-15, 2016. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- MERVIEL, P. *et al.* Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive Health*, v. 18, n. 1, p. 13, 2021. Doi: 10.1186/s12978-021-01073-3.
- RAMOS RANGEL, F. *et al.* Síndrome dos Ovários Policísticos: revisão sistemática da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 8, p. 5403–5412, 2024. Doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p5403-5412.
- SANTOS, A.L. & FARIAS, D.C. Síndrome dos ovários policísticos: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 4, p. 13801–13817, 2021.
- SILVA, L.R. & OLIVEIRA, J.M. Síndrome dos Ovários Policísticos. In: ROCHA, A. M. (org.). *Saúde da Mulher*. 2. ed. Curitiba: Editora Pasteur, 2021.
- TEEDE, H.J. *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, Oxford, v. 33, n. 9, p. 1602-1618, 2018. Doi: 10.1093/humrep/dey256.
- VILELA, D.G.J.V.; *et al.* Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão. *Scientia Generalis*, v. 4, n. 1, p. 25–35, 2023. Doi: 10.22289/sg.V4N1A3.