

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

EDIÇÃO XIII

Capítulo 10

ELOS METABÓLICOS: A INTERCONEXÃO ENTRE SOP, RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE

GABRIELLE DA ROSA GOMES¹
GIOVANA DOS SANTOS¹

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-Chave: Síndrome do Ovário Policístico; Obesidade; Resistência à Insulina.

INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico complexo e heterogêneo, que afeta mulheres em idade reprodutiva e está principalmente associado a duas condições fisiológicas: à resistência à insulina e à obesidade. A SOP afeta entre 3% e 15% das mulheres em todo o mundo, e no Brasil, a prevalência é de aproximadamente 13% entre aquelas em idade reprodutiva, variando conforme os critérios de diagnóstico utilizados. Ainda não se conhece a causa exata desse distúrbio, mas sabe-se que há um excesso na produção de andrógenos, resultando em hiperandrogenismo. Este excesso de hormônios andrógenos atinge cerca de 20% a 60% das mulheres, causando alterações no ciclo menstrual, puberdade precoce e outras manifestações que podem surgir ao longo do tempo (MENDONÇA *et al.*, 2023). Tal condição é caracterizada por um espectro de manifestações clínicas e bioquímicas, as quais incluem disfunções reprodutivas e características hiperandrogênicas. Observa-se uma conexão relevante entre os lipídios e SOP, uma vez que o excesso de peso é uma condição frequentemente observada, presente em aproximadamente 50% das mulheres com a síndrome, podendo desencadear ou exacerbar distúrbios ovarianos e metabólicos. Assim, a obesidade é vista como um fator que eleva o risco de desenvolvimento da SOP, influenciando processos anabólicos como a resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia compensatória (PAN *et al.*, 2015). A presença de distúrbios metabólicos não é um requisito para o diagnóstico da SOP; no entanto, devido à prevalência da síndrome metabólica (SM) e suas implicações para o prognóstico, é um aspecto relevante a ser considerado. O excesso de andrógenos têm um papel significativo no desenvolvimento de distúrbios metabólicos associados à SOP, com efeitos

notáveis nos principais tecidos metabólicos periféricos, como o tecido adiposo, o fígado, o pâncreas e o músculo, além de um impacto significativo no cérebro, contribuindo para a série de complicações metabólicas da SOP, desde a obesidade até a resistência à insulina (SANCHEZ-GARRIDO & TENA-SEMPERE, 2020). O índice de massa corporal acima de 30 kg/m² pode influenciar na insensibilidade à insulina em SOP.

Síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é marcada por uma excessiva produção de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise, um fenômeno que se verifica em mais de 75% das mulheres afetadas por esta condição. Em condições normais, apenas as células da granulosa de um folículo de tamanho significativo (com um diâmetro de 13 mm) e que tenha se tornado dominante reagem ao LH (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020). No entanto, em mulheres com SOP, as células apresentam uma resposta inadequada ao LH, mesmo em folículos de tamanho reduzido, com diâmetros entre 2 e 4 mm. Além disso, a redução relativa no nível de hormônio folículo-estimulante (FSH) está ligada à diminuição da chance de ocorrência da ovulação, dado que o processo de maturação dos folículos é comprometido. O incremento na frequência dos pulsos de LH, a relação sérica elevada entre LH e FSH, e a maior reatividade da hipófise ao hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) em mulheres com SOP são provavelmente consequências de uma elevação na frequência dos pulsos de secreção do GnRH pelos neurônios do hipotálamo, que são transportados através da drenagem venosa portal para a hipófise anterior (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2024).

Entre os sinais clínicos correspondentes da síndrome incluem oligomenorreia (períodos

menstruais irregulares), acantose nigricans (escurecimento e espessamento da pele em áreas como o pescoço e axilas), dificuldade em perder peso e a síndrome metabólica. No entanto, nem todas as mulheres afetadas por SOP experimentam esses sintomas, pois a experiência varia consideravelmente de pessoa para pessoa. Aproximadamente 10% das portadoras são impactadas por esses sintomas (MENDONÇA *et al.*, 2023).

Fisiopatologia da SOP

A compreensão da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP) ainda não é completa, mas suas manifestações reprodutivas e endócrinas são atribuídas à interação intrincada entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, resultando em desequilíbrios hormonais. Pesquisas em populações humanas identificaram mais de 26 genes associados ao risco de desenvolver SOP. Esses genes estão envolvidos em diversas funções reprodutivas, como a secreção de gonadotrofinas (como o gene FSHB), a ação das gonadotrofinas e a função ovariana (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020). Em casos de SOP com hiperandrogenismo, foram detectadas variantes genéticas raras no gene CYP19A1, que codifica a enzima aromatase, responsável pela conversão de andrógenos em estrógenos. Mutações nesse gene podem reduzir a atividade da aromatase nos locais de produção de estrógenos, favorecendo o acúmulo de andrógenos no sangue. Outra mutação significativa para a SOP está no gene VEGF, expresso no ovário humano e essencial para a foliculogênese. Em mulheres com SOP, a expressão aumentada da proteína VEGF promove uma maior vascularização ovariana, levando ao crescimento anormal da teca, um sítio crucial para a produção de andrógenos. Diversas alterações genéticas estão associadas ao desenvolvimento da SOP e à intensidade de seus

sintomas (LESSA *et al.*, 2022; STENER-VICTORIN *et al.*, 2020).

Um mecanismo patológico adicional investigado na SOP é a hiperativação do sistema nervoso simpático. O aumento da atividade simpática pode afetar o metabolismo e as funções reprodutivas ovarianas. Esta ativação alterada está relacionada à maior expressão do fator de crescimento nervoso (NGF). Níveis excessivos de NGF no ovário podem intensificar as respostas simpáticas e contribuir para a patologia ovariana. Além das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, fatores intraovarianos, como membros da superfamília do fator de crescimento beta (TGF- β), inibina, ativina, proteínas morfogênicas ósseas (BMPs) e fatores de diferenciação de crescimento (GDFs), podem desempenhar um papel no desenvolvimento anormal dos folículos em mulheres com SOP. Outra alteração hormonal observada em mulheres com SOP é o aumento dos níveis de hormônio antimülleriano (AMH) no sangue, que são 2 a 3 vezes maiores do que em mulheres sem SOP. O AMH é produzido pelos ovários e atua como um regulador complexo da foliculogênese, influenciando o recrutamento do folículo primordial e o desenvolvimento do folículo antral, que é regulado pelo FSH (LESSA *et al.*, 2022).

Obesidade e SOP

Uma das características mais notáveis da Síndrome do Ovário Policístico é a alta prevalência de obesidade entre as mulheres afetadas. A relação entre SOP e obesidade é complexa e bidirecional, com cada condição exacerbando a outra. Mulheres com SOP apresentam uma propensão mais significativa ao aumento de peso e à obesidade quando comparadas ao restante da população. Em uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, verificou-se que entre 51% e 74% dos indivíduos com a síndrome encontram-se em estado de obesidade. No Brasil, a taxa de

obesidade entre os afetados é de 36%, enquanto 27% das pacientes estão classificadas como sobrepeso e 37% apresentam um Índice de Massa Corporal (IMC) considerado normal, indicando que seu peso não foi significativamente alterado pela síndrome (MENDONÇA *et al.*, 2023). Este é um dos aspectos clínicos mais relevantes que afetam os pacientes diagnosticados com a síndrome. Contudo, é importante salientar que o índice de obesidade varia substancialmente, uma vez que nem todas as mulheres diagnosticadas com a síndrome apresentam essa condição. A obesidade em mulheres com SOP está correlacionada com um maior risco de desenvolver doenças metabólicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. A resistência à insulina, comum em mulheres com SOP, pode ser agravada pela obesidade, elevando ainda mais o risco de complicações (PHILBOIS *et al.*, 2019). A relação entre obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é intrincada, mas estudos sugerem que a resistência à insulina e o hiperandrogenismo são os principais fatores que conectam essas duas condições. A exposição a níveis elevados de androgênios durante o desenvolvimento fetal, na infância ou na idade adulta, pode aumentar a atividade de genes associados à produção de gordura, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo, especialmente na região abdominal. O acúmulo de gordura visceral pode estar relacionado ao metabolismo local de esteroides, à maior presença de receptores androgênicos nesse tecido e à diminuição da quebra de gordura no tecido subcutâneo, causada pelos androgênios. Dado que o tecido adiposo visceral tem uma alta atividade lipolítica em resposta às catecolaminas, acredita-se que a gordura abdominal em excesso possa fornecer uma grande quantidade de ácidos graxos livres ao sistema porta, o que pode aumentar a produção de glicose pelo fígado e a secreção de insulina pelo pâncreas. Adicionalmente,

a obesidade visceral afeta os níveis de adipocinas (como leptina, adiponectina, resistina, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa), que são peptídeos com funções semelhantes a hormônios e fatores de crescimento, causando mais danos à ação da insulina. Em resumo, um Índice de Massa Corpórea (IMC) superior a 25 é considerado um fator crucial para o desenvolvimento de complicações associadas à SOP (PERES *et al.*, 2021; SANCHEZ-GARRIDO & TENA-SEMPERE, 2020).

Tratamento

O tratamento da SOP deve abordar os múltiplos aspectos fisiopatológicos envolvidos da condição. A abordagem multifacetada, deve considerar as interconexões entre resistência à insulina, obesidade e os distúrbios hormonais associados. A mudança do estilo de vida e o controle de peso são essenciais, tanto é que são considerados tratamento de primeira linha e incluem alteração na dieta e atividade física. (LIM *et al.*, 2007). Tais questões são fundamentais, visto que melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem os níveis de androgênios, além de contribuir para a normalização do ciclo menstrual (SALEEM & RIZVI, 2017).

Programas de exercícios como treinamento aeróbico têm mostrado redução significativa nos níveis de hormônios como antimulleriano (AMH) e melhora nas funções reprodutivas de mulheres com SOP (AL-EISA *et al.*, 2017). Sabe-se também que a perda de pelo menos 5% do peso pode restaurar a função reprodutiva em até 80% das mulheres com SOP que conseguem alcançar essa perda (LIM *et al.*, 2007). A mudança de rotina e de hábitos de saúde que levam à perda de peso pode ser desafiadora e isso leva, muitas vezes, a uma baixa adesão a essas mudanças. Contudo, as vantagens dessa abordagem são significativas, pois além de ser um viés economicamente acessível, a perda de peso tem

a vantagem de melhorar tanto aspectos metabólicos quanto reprodutivos da SOP. Além disso, os efeitos adversos, como observados em terapias medicamentosas, não são relacionados com a modificação do estilo de vida, o que é mais uma vantagem dessa abordagem (LIM *et al.*, 2007).

Terapias farmacológicas também são úteis e muitas vezes necessárias no enfrentamento do diagnóstico. O tratamento da SOP usualmente relaciona-se com a sensibilização à insulina, para qual é considerada como primeira linha o uso de metformina. Tal conduta não apenas envolve a prevenção, mas também o manejo do excesso de peso e das alterações metabólicas relacionadas a essa condição (MELIN *et al.*, 2024). A metformina, além de utilizada para melhorar a resistência à insulina, ajuda a reduzir os níveis de AMH e de androgênios. Também é eficaz independentemente da presença de resistência à insulina pré-tratamento, pois mostrou melhora em parâmetros como HOMA-IR, níveis de insulina em jejum e anovulação. (TAN *et al.*, 2007). A metformina também é útil no tratamento da SOP, pois além da melhora evidenciada, é um medicamento acessível e geralmente bem tolerado (NADERPOOR *et al.*, 2015). Ademais, muitos estudos comparam, com a metformina, a utilização de tiazolidinedionas (TZDs) na redução da resistência à insulina, contudo tais fármacos dessa classe demonstraram eficácia inferior na redução do IMC se analisados em relação ao uso de metformina (ABDALLA *et al.*, 2024).

Inibidores da aromatase e clomifeno são muitas vezes usados para induzir ovulação. O citrato de clomifeno é a primeira linha para tal objetivo, seguido pelos inibidores da aromatase, como letrozol (CRISTELLO *et al.*, 2005). Também observou-se que, em casos de pacientes com obesidade especialmente, o uso de inibidores da aromatase podem ser mais eficazes.

Em relação ao custo e risco-benefício desses fármacos, sabe-se que o clomifeno é amplamente disponível e econômico. Contudo, além de aumentar a chance de gestação múltipla, pode não ser eficaz em pacientes com IMC maior do que 30. Já os inibidores da aromatase, ainda que mais caros, apresentam menor perfil de risco para gestações múltiplas e podem ter maior eficácia em determinados grupos (CRISTELLO *et al.*, 2005).

O uso de antiandrogênicos, a exemplo da espironolactona, é útil para o tratamento de sinais de hiperandrogenismo, tais como hirsutismo e acne. A ação desses fármacos bloqueia os receptores de andrógenos e ajuda a reduzir o impacto estético e dermatológico desses compostos no organismo da paciente com SOP, sinais esses que muitas vezes surgem como parte dos principais fatores de incômodo das pacientes (BANASZEWSKA *et al.*, 2019).

Recentemente, agonistas do receptor GLP-1 têm sido explorados como uma boa opção para pacientes com SOP, especialmente para aquelas com IMC maior ou igual a 30, pois eles não apenas atuam na perda de peso, mas também colaboram para a melhora da sensibilidade à insulina e se relacionaram com maior regularidade os ciclos menstruais consequentemente. Tais medicamentos, embora muito eficazes, apresentam elevado custo de tratamento, o que pode comprometer a adesão. Vale ressaltar ainda que a justificativa para indicação se dá, principalmente, para aquelas mulheres em que a perda de peso significativa se faz necessária (ELKIND-HIRSCH *et al.*, 2008).

Terapias complementares também vêm sendo estudadas especialmente para aquelas mulheres que preferem evitar o uso de fármacos. Alguns estudos relacionam a acupuntura com melhora na resistência à insulina e com a regulação dos ciclos menstruais. Contudo, a efi-

cácia em comparação aos tratamentos convencionais não é bem estabelecida ainda (ZHENG *et al.*, 2013).

O uso de inositóis tem ganhado popularidade como uma alternativa também mais natural para melhorar a resistência à insulina e promover a ovulação em mulheres com SOP (GENAZZANI *et al.*, 2012). Tais compostos são geralmente bem tolerados e tem um perfil de efeitos colaterais favorável.

Em suma, o tratamento da SOP deve abordar tanto as disfunções metabólicas quanto as hormonais. Intervenções que visam a melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o IMC e tratar os sintomas de hiperandrogenismo são essenciais para o manejo eficaz da SOP. Novas pesquisas e novas terapias têm surgido como esperança de tratamentos cada vez mais personalizados e eficazes para as pacientes que lidam com esse diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, M.A. *et al.* The Effect of Thiazolidinediones in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Advances in Therapy*, v. 41, 2024. Doi: 10.1007/s12325-024-02848-3.
- AL-EISA, E. *et al.* Effects of supervised aerobic training on the levels of anti-Mullerian hormone and adiposity measures in women with normo-ovulatory and polycystic ovary syndrome. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, v. 67, n. 4, p. 499-507, 2017.
- BANASZEWSKA, B. *et al.* Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology*, 2019.
- CRISTELLO, F. *et al.* Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, v. 21, n. 6, p. 340–352, jan. 2005.
- ELKIND-HIRSCH, K. *et al.* Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, n. 7, p. 2670–2678, 1 jul. 2008. Doi: 10.1210/jc.2008-0115.
- GENAZZANI, A.D. *et al.* Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*, v. 28, n. 12, p. 969–973, 21 maio 2012.
- LESSA, I.L. *et al.* Síndrome do ovário policístico associada à obesidade: mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas – uma revisão integrativa. *RECISATEC - revista científica saúde e tecnologia*, ISSN 2763-8405, v. 2, n. 9, p. e.29188, 2022.
- LIM, S.S. *et al.* Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, 2019.
- MELIN, J.M. *et al.* Effects of different insulin sensitisers in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, v.100, n. 2, p. 149-163, 2023. Doi:10.1111/cen.14983.
- MENDONÇA, G. B. D. *et al.* ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: Atuação da Enfermagem na Atenção Primária. *Revista Liberum accessum*, v. 15, n. 2, p. 140–158, 2023.
- NADERPOOR, N. *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, v. 21, n. 5, p. 560–574, 2015.
- NASCIMENTO, M.E.B. *et al.* Abordagem clínica e terapêutica da síndrome dos ovários policísticos (SOP). *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 7, p. 46–54, 2024.
- PAN, M.L. *et al.* Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PloS one*, v. 10, n. 10, 2015.
- PERES, M.L.A. *et al.* Vínculo fisiopatológico entre obesidade e síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, p. e244101018816–e244101018816, 9 ago. 2021.
- PHILBOIS, S.V. *et al.* Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico Apresentam menor Sensibilidade Barorreflexa, a Qual Pode Estar Associada ao Aumento da Gordura Corporal. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 112, n. 4, p. 424-429, 2019.
- SANCHEZ-GARRIDO, M.A. & TENA-SEMPERE, M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular metabolism*, v. 35, 2020.

SALEEM, F., & RIZVI, S. W. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*, 13 nov. 2017. Doi: 10.7759/cureus.1844.

STENER-VICTORIN, E. *et al.* Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, v. 41, n. 4, p. 538–576, 2020.

TAN, S. *et al.* Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, v. 157, n. 5, p. 669–676, 1 nov. 2007.

ZHENG, Y.H. *et al.* Effectiveness of Abdominal Acupuncture for Patients with Obesity-Type Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 19, n. 9, p. 740–745, set. 2013. Doi: 10.1089/acm.2012.0429.