Capítulo 12

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

HUGO NACIF DA COSTA VALLE[1]
LARISSA FERREIRA CARVALHO SILVA[1]
LAURA RODRIGUES FONSECA NASCIMENTO[1]
LAURA RODRIGUES HADDAD[1]

1. – *Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Palavras-chave: *Síndrome dos ovários policísticos; Distúrbio endócrino; Ginecologia e obstetrícia.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino comum que afeta predominantemente mulheres em idade reprodutiva (GANIE *et al.,* 2019). Descrita pela primeira vez pelos ginecologistas americanos Irving Freiler Stein e Michael Leventhal no ano de 1935 e nomeada como Síndrome de Stein-Leventhal, a síndrome, que passou a assim ser conhecida a partir da década de 1960, caracterizou-se a princípio por quadros de amenorreia, associados à obesidade, hirsutismo e ovários com volume anormal (FACIO-LINCE *et al.,* 2015). Muitos investigadores definem a SOP usando as recomendações de uma conferência patrocinada pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH)/Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano realizada em abril de 1990. A conferência concluiu que a SOP deve ser definida pelo (em ordem de importância): 1) Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia; 2) Disfunção ovulatória; e 3) Exclusão de distúrbios relacionados, como hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide e Hiperplasia Adrenal não clássica (NCAH) (AZZIZ *et al.,* 2004).

Prevalência e grupos de maior susceptibilidade

A SOP é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo, afetando entre 5% e 15% das mulheres, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado (RASQUIN *et al.,* 2022). Estima-se que, no mundo todo, 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade (sendo 4 milhões americanas) apresentem a SOP, a qual é responsável por 72 a 82% das causas de hiperandrogenismo (SILVA *et al.,* 2006).

As manifestações clínicas da SOP geralmente surgem logo após a menarca, durante o período da adolescência, onde muitas vezes ocorrem modificações na vida das mulheres, como ganho de peso e sedentarismo (ANJOS *et al.,* 2021). Sua etiologia ainda não é totalmente descrita, contudo, várias hipóteses já foram levantadas. Alterações na produção de gonadotrofinas (GnRH), liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), nas funções ovarianas e suprarrenal, resistência insulínica (RI) e condições genéticas se apresentam como os principais fatores para o desencadeamento da doença. Além disso, antecedentes de baixo peso ao nascer, e puberdade precoce, proporcionam risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome. Deste modo, a origem da SOP não se configura em um distúrbio endócrino específico, mas em alterações complexas, nas quais, envolvem-se diversas questões genéticas, hormonais e condições ambientais (ROJAS, 2018).

Múltiplas condições têm sido associadas à SOP, incluindo infertilidade, síndrome metabólica, obesidade, tolerância diminuída à glicose, DM tipo 2, risco cardiovascular, depressão, AOS, câncer endometrial, NAFLD/NASH. Maior prevalência tem sido associada em parentes de primeiro grau com SOP, obesidade pré-púbere, distúrbios virilizantes congênitos, peso ao nascer acima da média ou baixo para a idade gestacional, adrenarca prematura, uso de ácido valpróico como medicamento antiepiléptico. Estudos também sugeriram que há uma prevalência maior em mexicanos-americanos do que em brancos não-hispânicos e afro-americanos (RASQUIN *et al.,* 2022).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da SOP ainda não foi totalmente esclarecida, mas as manifestações reprodutivas e endócrinas estão relacionadas à interação complexa entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais que implica em desregulação hormonal (ALVES *et al.,* 2022).

A SOP possui caráter fortemente familiar e altamente hereditário, conforme demonstrado em um estudo de gêmeos monozigóticos, em que a herdabilidade de SOP foi estimada em ~ 70% (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022).

Os fatores genéticos envolvidos na etiologia da SOP compreendem PNUs (polimorfismos de nucleotídeo único) dentro de genes específicos. Existem quase 241 variações genéticas responsáveis pela SOP. Essas variações genéticas podem ser alterações polimórficas ou de nucleotídeo único, o que induz falhas na atividade transcricional de um gene. Esses genes estão envolvidos na esteroidogênese, no funcionamento das células da teca ovariana e na secreção do hormônio hipotálamo-hipófise. Em casos de SOP hiperandrogênica foram identificadas variantes genéticas raras do CYP19A1, gene responsável pela síntese da aromatase, enzima conversora de andrógenos em estrogênio (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022). Mutações nesse gene podem estar relacionadas a menor atividade da aromatase nos locais de síntese de estrógenos, o que favorece o acúmulo de andrógenos na circulação. Outra mutação relevante para o desenvolvimento de SOP é no gene VEGF. Esse gene é expresso no ovário humano e desempenha um papel importante na foliculogênese do ciclo ovariano. Em mulheres com SOP, a expressão aumentada da proteína codificada pelo gene VEGF promove alta vascularização no ovário, o que leva ao crescimento anormal da teca, um importante local para esteroidogênese androgênica. Assim, a alteração em diversos genes está relacionada ao desenvolvimento de SOP e à gravidade das manifestações clínicas (AZEVEDO *et al.,* 2021).

Outros aspectos compreendem os fatores epigenéticos que ocorrem durante o desenvolvimento do feto, a exposição intrauterina com o excesso de ambiente androgênico materno, que pode resultar em algumas alterações em um cromossomo apresentando fenótipos hereditários estáveis, sem alterações reais na sequência do DNA. Essas mudanças epigenéticas se iniciam devido à interação do ambiente durante o desenvolvimento fetal e infantil, o que pode contribuir para a SOP. Durante a gravidez, o abuso ambiental que afeta o desenvolvimento fetal refere-se à hipertensão materna, tabagismo, estresse, obesidade, diabetes, excesso de androgênios, medicamentos e produtos químicos presentes nos alimentos embalados; estes podem induzir retardo do crescimento intrauterino. Essas crianças após o nascimento podem desenvolver resistência à insulina, intolerância à glicose, disfunção do hipotálamo e da secreção hipofisária, hipertensão, hiperandrogenismo ou SOP durante a puberdade. Os fatores ambientais que podem contribuir para a SOP durante a infância são estilo de vida, hábitos alimentares pouco saudáveis e produtos químicos ambientais. A inatividade física e o aumento do IMC que levam à obesidade também desempenham um papel crucial na indução da SOP. Os produtos químicos ambientais também podem desencadear algumas alterações epigenéticas que levam à SOP. Além disso, os alimentos que consumimos são adulterados e ricos em açúcares, e o conteúdo de AGEs contribui principalmente para a resistência à insulina, levando ao fenótipo da SOP (SIDDIQUI *et al.,* 2022).

O estresse oxidativo aumenta em mulheres com SOP devido à formação de um grande número de espécies reativas de oxigênio (ERO).

Os marcadores de estresse oxidativo estão elevados no fluido folicular e no soro de mulheres com SOP, o que pode ser uma das razões para a baixa qualidade dos oócitos. ERO é a fonte de dano oxidativo ao DNA e peroxidação lipídica. O dano oxidativo do DNA também leva ao câncer. Uma das complicações relacionadas à SOP é a tolerância diminuída à glicose e a resistência à insulina, que eventualmente causa diabetes. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são cruciais na determinação do hiperandrogenismo, acionando as células da teca dentro dos ovários para exsudarem andrógenos e LH em excesso. Até 90% das mulheres com SOP apresentam um índice de massa corporal (IMC) mais elevado, o que intensifica a resistência à insulina, progredindo para o diabetes. Portanto, significa que a obesidade desempenha um papel intrínseco no metabolismo defeituoso da insulina, acelerando assim a sua progressão para diabetes na SOP. Geralmente, observa-se que pacientes com SOP apresentam excesso de gordura corporal no abdômen, quadris e coxas, o que é conhecido como adiposidade central. A adiposidade abdominal promove ainda mais a secreção de andrógenos, hipoadiponectinemia, secreção de citocinas, estresse oxidativo e hiperinsulinemia; isso forma um círculo no qual todos esses parâmetros são interdependentes, complicando o tratamento da SOP.

Outro mecanismo patológico estudado na SOP é a hiperativação simpática. O aumento do fluxo simpático pode prejudicar o metabolismo e funções reprodutivas ovarianas. A ativação simpática alterada está relacionada à maior expressão do fator de crescimento do nervo (NGF). Excesso de NGF intraovariano eleva as respostas simpáticas e pode iniciar a patologia ovariana (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022).

A síndrome dos ovários policísticos é caracterizada por hipersecreção de LH hipofisária, evidente em > 75% das mulheres com SOP (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022). Em ovários normais, apenas as células da granulosa de um folículo grande (13 mm de diâmetro) e dominante respondem ao LH. Células derivadas de mulheres com SOP têm responsividade inadequada ao LH em alguns folículos tão pequenos quanto 2–4 mm (GAO *et al.,* 2020). Já a diminuição relativa de FSH está associada à diminuição da probabilidade de ovulação, uma vez que o processo de maturação folicular é afetado. O aumento da frequência de pulso de LH, uma relação sérica elevada de LH / FSH e maior resposta hipofisária de LH ao GnRH em mulheres com SOP são provavelmente devido a um aumento da frequência de secreção pulsátil de GnRH de neurônios no hipotálamo na drenagem venosa portal da hipófise anterior (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022).

Dessa forma, não ocorre feedback adequado no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em mulheres portadoras de SOP. O padrão secretor pulsátil para GnRH é regulado por feedback do ovário e hormônios esteróides estradiol e progesterona. Como a síntese de estrógeno é prejudicada devido à relação sérica elevada de LH/FSH, o funcionamento adequado do eixo é comprometido. Além de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, fatores intra ovarianos, como transformação de membros da superfamília do fator de crescimento-β (TGF-β), a inibina, ativina, proteínas morfogênicas ósseas (BMPs) e fatores de diferenciação de crescimento (GDFs) também podem contribuir para o desenvolvimento folicular anormal em mulheres com SOP. Outra alteração hormonal apresentada por portadoras de SOP inclui maior quantidade de hormônio antimulleriano (AMH) circulante, se comparado a mulheres não portadoras. As mulheres com SOP têm níveis circulantes 2 a 3 vezes maiores de AMH do que as mulheres não portadoras. O AMH é sintetizado

nos ovários e atua como um regulador complexo da foliculogênese. Esse hormônio está relacionado à diminuição do recrutamento do folículo primordial e o desenvolvimento do folículo antral regulado pelo FSH (STENER-VICTORIN *et al.,* 2022).

Principais manifestações clínicas da SOP

A respeito da SOP, observa-se diversas implicações reprodutivas, endocrinológicas, dermatológicas, ginecológicas, cardíacas e psicológicas (SANTOS & ÁLVARES, 2018).

Apesar de não haver uma etiologia bem estabelecida, constata-se o aumento da produção de andrógenos, os quais acarretam as manifestações clínicas de hiperandrogenismo, como hirsutismo, acne, alopecia androgenética e resistência insulínica (MOREIRA *et al.,* 2013).

Hirsutismo

O hirsutismo está associado à maior quantidade de pelos terminais em regiões andrógeno-dependentes, como face, abdome e face medial das coxas (MOURA *et al.,* 2021). Sabe-se que a enzima *5-alfa-redutase*, que é responsável pela conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, está relacionada com a velocidade do crescimento dos pelos. Apesar de ser encontrada em diferentes locais, como couro cabeludo e região genital, sua associação com o hirsutismo é feita a partir do aumento de sua atividade nos folículos pilosos, o que é propiciado tanto pelo hiperandrogenismo quanto pela insulina. Além disso, nota -se que o aumento dos níveis de testosterona e di-hidrotestosterona está relacionado à maior duração da fase anágena em áreas andrógeno sensíveis e à presença de pelos mais pigmentados e espessos (FERREIRA *et al.,* 2020). Seu diagnóstico é feito por meio da Escala de *Ferriman - Gallwey*, a qual classifica o hirsutismo de acordo com a pontuação apresentada, sendo considerado normal (menor que 8 pontos), leve (entre 8 e 16 pontos), moderado (entre 17 a 27 pontos) ou severo (maior que 25 pontos) (MOURA *et al.,* 2021).

Acne

A acne é um distúrbio da unidade pilossebácea com lesões no rosto, pescoço, costas e região peitoral (LEE et al,. 2007). A importância dos andrógenos na patogênese da acne está bem documentada. No entanto, como na acne vulgar os níveis de andrógenos são geralmente normais, acredita-se que a conversão local é reforçada pelo aumento da sensibilidade do receptor aos andrógenos em pacientes com acne em comparação com a população normal, talvez representando o fator desencadeante mais importante da doença (OZDEMIR *et al.,* 2010). Os andrógenos não apenas ampliam as glândulas sebáceas e aumentam a produção de sebo, mas também causam descamação anormal das células epiteliais foliculares. Esses fatores determinam a formação de comedões e, em combinação com a colonização do folículo por *Propionibacterium* acnes, resultam em inflamação e desenvolvimento progressivo de pápulas, pústulas, nódulos, cistos e cicatrizes (MOURA *et al.,* 2011).

Alopecia androgenética

A alopecia androgenética é outra manifestação dermatológica da SOP que tem impactos psicossociais negativos para a mulher, uma vez que o centro do couro cabeludo se apresenta com menor quantidade e miniaturização dos fios. Ademais, é importante que o diagnóstico diferencial seja realizado, com o intuito de excluir outras possíveis causas para essa perda de cabelo, por exemplo, alopecia areata e eflúvio telógeno, e de instituir o manejo precoce e cor-

reto do quadro clínico apresentado. O afinamento dos fios acometendo principalmente o centro do couro cabeludo na AAG é explicado pela diminuição da fase anágena, situação em que os folículos terminais são reduzidos e modificados, dando lugar aos pelos *velus* (FENG *et al.,* 2017).

Os riscos metabólicos e cardiovasculares

A resistência à insulina está diretamente relacionada à formação da placa aterosclerótica. Ela desempenha papel central no desenvolvimento da disfunção endotelial (evento precoce no processo de aterosclerose), através da indução de distúrbios nas vias de sinalização comuns tanto à ação da insulina como à produção do óxido nítrico, além de aumentar o estresse oxidativo, os níveis de endotelina-1 (ET-1), a atividade do sistema renina-angiotensina e a secreção de hormônios e citocinas pelo tecido adiposo. A disfunção endotelial se caracteriza pela menor produção de óxido nítrico, o qual não só modula o tônus do músculo liso vascular como também inibe vários processos aterogênicos, tais como a adesão de plaquetas e monócitos, a oxidação do LDL, a síntese de citocinas inflamatórias e a proliferação das células musculares lisas vasculares. Diminuição da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, cuja resposta é hiperemia da mão, tem sido observada em mulheres jovens com SOP, de forma independente da presença de obesidade. Essa disfunção endotelial demonstrada na artéria braquial reflete aquela também presente na circulação coronária e é um preditor independente de evento cardiovascular. O risco relativo calculado para doença coronariana associado à SOP é de 7,4. A avaliação de mulheres com menos de 60 anos de idade, submetidas à cineangiocoronariografia, revelou que 42% delas apresentavam morfologia policística dos ovários à US, além de doença arterial coronária mais extensa, com maior número de segmentos com estenose superior a 50%, quando comparadas às mulheres com ovários normais. Da mesma forma, mulheres com ciclos menstruais muito irregulares apresentam aumento do risco de desenvolver doença coronariana, mesmo após ajuste para idade, IMC e antecedente familiar de infarto agudo do miocárdio (SILVA et., 2006).

É um importante fator de risco para Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) em adolescentes e mulheres na pré-menopausa. Cerca de 30% das mulheres com SOP apresentam tolerância à glicose diminuída e aproximadamente 10% delas têm DM2, taxas de prevalência muito maiores que as observadas em mulheres americanas normais, entre 20 e 44 anos de idade (7,8% para tolerância à glicose diminuída e 1% para DM2 não-diagnosticado) (SILVA *et al.,* 2006).

Diagnóstico

Devido à variedade das características clínicas da SOP, alguns consensos foram realizados ao longo dos anos em busca de um método diagnóstico para a síndrome. (Ávila *et al.,* 2014). De acordo com o consenso de Rotterdam (2003), promovido pela *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), o diagnóstico de SOP deve ser dado a partir da constatação de no mínimo dois dos seguintes critérios: ciclos amenorreicos ou anovulação crônica, evidências clínicas ou laboratoriais de hiperandrogenismo e a presença de ovários com múltiplos cistos à ultrassonografia, desde que sejam excluídas outras alterações que provoquem sinais semelhantes, tais como a síndrome de *Cushing*, deficiência enzimática da suprarrenal, hiperprolactinemia e distúrbios da glândula tireóide (ANJOS *et al.,* 2021).

A avaliação inicial de pacientes com suspeita de SOP deve incluir uma avaliação da regularidade do ciclo, elevação androgênica, aparência ultrassonográfica dos ovários e exclusão de quaisquer outras anormalidades endocrinológicas. Os ciclos menstruais normais variam de 25 a 35 dias de duração. Assim, as mulheres que relatam irregularidade menstrual com mais de 35 dias provavelmente apresentam oligo ou anovulação e apresentam risco aumentado de SOP. As elevações nos andrógenos podem ser determinadas por exame clínico ou testes laboratoriais. As manifestações clínicas do hiperandrogenismo incluem acne e/ou hirsutismo. O hirsutismo deve ser avaliado após os pacientes terem um hiato de agentes hormonais, como orais contraceptivos ou agentes anti androgênicos. A gravidade do crescimento de pelos com padrão masculino deve ser quantificado usando a escala *Ferriman-Gallwey*. Elevações na testosterona, testosterona livre, androstenediona ou DHEAS são frequentemente observadas em pacientes com SOP. Infelizmente, os ensaios para esses testes são extremamente inconsistentes entre laboratórios individuais, dificultando o diagnóstico de níveis elevados de andrógenos. Não está claro exatamente por quanto tempo os pacientes devem permanecer sem agentes hormonais antes da avaliação clínica e bioquímica da elevação de andrógenos. No entanto, existem dados que mostram que o tempo médio para a concepção após a descontinuação dos contraceptivos orais contendo menos de 50 g de estrogênio tem em média 4,01 ciclos. Esse sugeriria que a normalização do meio hormonal ocorreu aproximadamente 1 mês antes deste (aproximadamente 3 meses sem contraceptivos orais) para atingir um ciclo ovulatório. Além da avaliação clínica e bioquímica acima mencionada, 2 grupos de potenciais pacientes merecem uma avaliação mais aprofundada. Pacientes obesos ou com histórico familiar de DM2 não dependente de insulina devem ser avaliados para resistência à insulina. Porque mulheres não obesas com SOP também podem ter resistência à insulina, alguns investigadores aconselham avaliar a resistência à insulina em todas as mulheres com SOP. Há controvérsia sobre a melhor maneira de avaliar a sensibilidade à insulina, mas a avaliação mais prática envolve um teste de tolerância à glicose de 2 horas com níveis de insulina medidos após uma carga de glicose de 75 g. O teste deve ser realizado após jejum de 8 a 12 horas e os níveis séricos de insulina e glicose devem ser coletados a cada 30 minutos, de zero a 120 minutos (LANE, 2006).

Diagnóstico laboratorial

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Distúrbios nutricionais e metabólicos são as causas mais comuns de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário. As causas nutricionais incluem anorexia nervosa e bulimia e são marcadas por diminuição do peso corporal ao longo do tempo. Outras crônicas. As causas da desnutrição incluem a Doença Celíaca com sua intolerância ao glúten associada e doença intestinal crônica doenças como a Doença de Crohn. Distúrbios metabólicos podem surgir de intensa treinamento físico em atletas como corredores, nadadores, patinadores e bailarinos e resultam no atraso no desenvolvimento sexual. Felizmente, esta causa metabólica da anovulação tem um prognóstico melhor para recuperação do que distúrbios nutricionais. Tumores do sistema nervoso central, como craniofaringiomas, germinomas (incluindo pinealomas, pinealomas ectópicos, teratomas atípicos ou disgerminomas) ou outros tumores de células germinativas extraselares podem interferir com o hormônio folículo-estimulante (FSH) e levar à falha da ovulação função. Pacientes que apresentam

níveis muito baixos de todos os hormônios hipofisários justificam avaliação radiológica (LANE, 2006).

No hipogonadismo hipogonadotrófico, há uma deficiência das gonadotrofinas hipofisárias, do hormônio luteinizante (LH) e do FSH, levando a uma redução relativa do estrogênio. Isto pode resultar de distúrbios das secreções da hipófise anterior ou pode ser secundário a doenças crónicas ou distúrbios metabólicos. Em ambos os casos, a medição de LH e FSH séricos resultará em valores baixos a níveis indetectáveis com predominância de FSH (LANE, 2006).

Hiperprolactinemia

As elevações da prolactina afetam a mama, as gônadas e, ocasionalmente, o humor. Além disso, pelo menos um estudo sugere uma associação de hiperprolactinemia com resistência à insulina em pacientes com SOP. A prolactina estimula diretamente as secreções mamárias, e como resultado, aproximadamente 90% das mulheres com hiperprolactinemia desenvolve galactorreia. Acredita-se que o impacto da prolactina elevada nas gônadas seja o resultado da interrupção do funcionamento normal da pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e consequentes alterações na secreção de FSH e LH. Clinicamente, o resultado final é anovulação com amenorréia ou oligomenorréia na maioria das mulheres (LANE, 2006). A avaliação inicial de pacientes com hiperprolactinemia deve incluir a exclusão de causas por um histórico cuidadoso de medicamentos, avaliação da tireoide, testes de gravidez e avaliação da possibilidade de a paciente apresentar a SOP. Depois que essas potenciais causas foram excluídas, a avaliação deve centrar-se na hipófise (LANE, 2006).

Hipotireoidismo

Em mulheres em idade reprodutiva, o hipotireoidismo resulta nas mudanças na duração do ciclo e na quantidade de sangramento. Portanto, os distúrbios menstruais podem incluir oligomenorreia e amenorreia, polimenorréia e menorragia. Os distúrbios hemorrágicos excessivos podem resultar em sangramento de escape de estrogênio secundário à anovulação. Além disso, defeitos na hemostasia como diminuição dos níveis dos fatores VII, VIII, IX e XI podem estar presentes no hipotireoidismo e contribuir para a polimenorreia e a menorragia observadas nestes pacientes. O hipotireoidismo deve ser excluído em todos os casos de irregularidade menstrual. O hipotireoidismo subclínico é de maior importância clínica em mulheres inférteis com distúrbios menstruais (LANE, 2006).

Hiperadrenalismo

A síndrome de *Cushing* refere-se ao uso de glicocorticóide crônico, contínuo e em excesso, independentemente da causa do seu uso. Deve estar no diagnóstico diferencial de SOP, obesidade, diabetes, hirsutismo e distúrbios menstruais. A doença de *Cushing* refere-se à presença de um adenoma hipofisário hipersecretor de ACTH que demonstra resistência parcial à supressão normal efeito dos glicocorticóides. Como resultado de uma situação sistêmica de hipercortisolismo, os tecidos periféricos manifestam as características clássicas da síndrome de *Cushing*. O clássico complexo de sintomas inclui obesidade, amenorréia, hipertensão, intolerância à glicose ou diabetes, hirsutismo, estrias, fraqueza, osteoporose, púrpura e fácil contusões e transtornos psiquiátricos (LANE, 2006).

Tratamento

Tratamento farmacológico

Primeiramente, é importante ressaltar que a abordagem terapêutica utilizada na SOP depende primariamente do efeito clínico desejado, seja o tratamento da infertilidade, a regulação dos ciclos menstruais ou o alívio dos sintomas do hiperandrogenismo (BEDNARSKA & SIEJKA, 2017).

Nesse contexto, para as pacientes que buscam a concepção é indicado como padrão ouro o tratamento com clolifeno, um modulador de receptores de estrogênio que age diretamente no eixo hipotálamo-hipofisário, estimulando o crescimento e desenvolvimento dos óvulos. Assim, é estimado que cerca de 75% das gestações em pacientes sob essa terapêutica ocorrem dentro de 3 meses do início do tratamento. Além disso, também é recomendado a utilização de metformina para essas pacientes, cuja efetividade pode ser observada dentro de cerca de 6 meses. Entretanto, por mais que a efetividade da metformina na diminuição da resistência periférica à insulina seja comprovada por diversos estudos, bem como sua ação na diminuição da pressão arterial e na melhora dos níveis de colesterol, efeitos esses que regulam o ciclo menstrual, seu papel na indução da ovulação ainda segue um pouco controverso. Por outro lado, alguns estudos também apontam que o uso da metformina tem um efeito protetor dose-dependente contra cânceres endometrial, mamário, intestinal e hepático (BEDNARSKA & SIEJKA, 2017).

Já as pacientes que não tem a gravidez como objetivo principal de tratamento da síndrome do ovário policístico, geralmente é indicado o uso de contraceptivos orais. Esses medicamentos normalizam o ciclo menstrual, reduzem o hiperandrogenismo e ainda diminuem o risco de hiperplasia endometrial. Os sintomas clínicos do hiperandrogenismo, como alopecia, acne hirsutismo e acantose nigricans, são os principais responsáveis pela procura da paciente por atendimento médico e pelos impactos psicossociais negativos no portadora da síndrome do ovário policístico (BEDNARSKA & SIEJKA, 2017).

Tratamento não farmacológico

No que tange ao tratamento não farmacológico da síndrome do ovário policístico, o objetivo principal na maioria dos casos é a redução da obesidade. Nesse sentido, esse objetivo pode ser alcançado tanto através da mudança de hábitos da paciente quanto por meio de procedimentos cirúrgicos como a cirurgia bariátrica. Em ambos os casos, a diminuição da obesidade de forma geral provou melhorar a condição e os sintomas das pacientes portadoras da síndrome do ovário policístico, prevenindo síndromes metabólicas, diminuindo a pressão sanguínea e o risco cardiovascular, normalizando o funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário e melhorando a capacidade reprodutiva (BEDNARSKA & SIEJKA, 2017).

Nesse contexto, intervenção de primeira linha é a modificação do estilo de vida, que inclui perda de peso (quando apropriado), restrição calórica e exercício para manter um peso saudável. Recomenda-se uma dieta baixa em carboidratos ou com baixo índice glicêmico, fornecendo também benefícios adicionais para a sensibilidade à insulina. Os suplementos nutricionais, particularmente o inositol, podem ser úteis como complementos à modificação do estilo de vida, embora sejam necessários mais estudos para comprovar seu real benefício. Já os exercícios físicos aeróbicos e de resistência conferem benefícios únicos e ambos devem fazer parte do regime de atividade física recomendado (SPEELMAN, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES , M.L.S. *et al.* Polycystic ovary syndrome (PCOS), pathophysiology and treatment, a review. Research, Society and Development, *[S. l.]*, v. 11, n. 9, p. e25111932469, 2022.

Azevedo, M.M.P. *et al.* Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. Revista Da Associação Médica Brasileira, 2021. 66(11), 1560–1565.

ANJOS, E.G. *et al*. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em uma instituição de ensino superior da cidade de Cajazeiras – PB. Research, Society and Development, v. 10, n. 4, p. e5882(Dev)-81:-5(d)82(Dev)-81:-5(d)82(Dev)-81:-5(d)82(De

SIDDIQUI, S. *et al*. brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). J Assist Reprod Genet. 2022.

SILVA, R.C. *et al*. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 2, p. 281–290, abr. 2006.

SPEELMAN, D.L. "Nonpharmacologic Management of Symptoms in Females With Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review" *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 119, no. 1, 2019, pp. 25-39. https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.006.

STENER-VICTORIN, E. *et al*. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. 2020.

MOREIRA, S.N.T. *et al*. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. V. 35, n. 11, p. 503-510, Nov. 2013.