

Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão

Polycystic ovary syndrome (PCOS), pathophysiology and treatment, a review

Síndrome de ovario poliúístico (SOP), fisiopatología y tratamiento, una revisión

Recebido: 04/07/2022 | Revisado: 11/07/2022 | Aceito: 13/07/2022 | Publicado: 20/07/2022

Mariana Luiza Schreiner Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2745-5932>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: mariana26.alves@gmail.com

Ricardo Ditzel Delle Donne

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6813>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: ricardoditzel@gmail.com

Renata Marino Romano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5578-4226>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: romano@unicentro.br

Marco Aurelio Romano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-6185>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: mromano@unicentro.br

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos é uma patologia de etiologia multifatorial e uma das principais causas de infertilidade feminina mundialmente. Além de alterações na fisiologia reprodutiva, como ciclos menstruais irregulares, anovulação, hiperandrogenismo e presença de múltiplos cistos no ovário, também ocorrem alterações metabólicas capazes de afetar a qualidade de vida e a sobrevivência de mulheres portadoras da síndrome. O comprometimento endócrino atrelado à síndrome dos ovários policísticos ocorre devido ao desenvolvimento de síndrome metabólica, condição caracterizada por tolerância à glicose diminuída, dislipidemia e hipertensão. Contudo, a manifestação dos sintomas associados à síndrome dos ovários policísticos depende da interação entre fatores genéticos, epigenéticos, estilo de vida e hábitos alimentares. A inter-relação entre esses fatores resulta na diversidade fenotípica apresentada por mulheres portadoras da síndrome. Ou seja, as manifestações clínicas e a gravidade sintomática variam entre as mulheres portadoras, de forma que o tratamento é individualizado para cada paciente. O manejo terapêutico da síndrome é voltado ao alívio sintomático e indução da ovulação, uma vez que ainda não existe um tratamento curativo. Essa revisão narrativa objetiva evidenciar os principais aspectos clínicos, endócrinos e metabólicos da síndrome dos ovários policísticos, uma das principais causas de infertilidade feminina.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; Infertilidade; Reprodução.

Abstract

Polycystic ovary syndrome is a pathology of multifactorial etiology and one of the main causes of female infertility worldwide. In addition to changes in reproductive physiology, such as irregular menstrual cycles, anovulation, hyperandrogenism and the presence of multiple ovarian cysts, metabolic changes also occur that can affect the quality of life and survival of women with the syndrome. Endocrine impairment linked to polycystic ovary syndrome occurs due to the development of metabolic syndrome, a condition characterized by impaired glucose tolerance, dyslipidemia and hypertension. However, the manifestation of symptoms associated with polycystic ovary syndrome depends on the interaction between genetic and epigenetic factors, lifestyle and eating habits. The interrelationship between these factors results in the phenotypic diversity presented by women with the syndrome. That is, the clinical manifestations and symptomatic severity vary among the carrier women, so that the treatment is individualized for each patient. The therapeutic management of the syndrome is aimed at symptomatic relief and ovulation induction, since there is still no curative treatment. This narrative review aims to highlight the main clinical, endocrine and metabolic aspects of polycystic ovary syndrome, one of the main causes of female infertility.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Infertility; Reproduction.

Resumen

El síndrome de ovario poliúístico es una patología de etiología multifactorial y una de las principales causas de infertilidad femenina a nivel mundial. Además de los cambios en la fisiología reproductiva, como ciclos menstruales irregulares, anovulación, hiperandrogenismo y la presencia de múltiples quistes ováricos, también ocurren cambios metabólicos que pueden afectar la calidad de vida y supervivencia de las mujeres con el síndrome. El deterioro endocrino relacionado con el síndrome de ovario poliúístico se produce debido al desarrollo del síndrome metabólico, una

condición caracterizada por alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión. Sin embargo, la manifestación de los síntomas asociados al síndrome de ovario poliquístico depende de la interacción entre factores genéticos y epigenéticos, estilo de vida y hábitos alimentarios. La interrelación entre estos factores da como resultado la diversidad fenotípica que presentan las mujeres con el síndrome. Es decir, las manifestaciones clínicas y la gravedad sintomática varían entre las mujeres portadoras, por lo que el tratamiento es individualizado para cada paciente. El manejo terapéutico del síndrome está dirigido al alivio sintomático y la inducción de la ovulación, ya que aún no existe un tratamiento curativo. Esta revisión narrativa pretende resaltar los principales aspectos clínicos, endocrinos y metabólicos del síndrome de ovario poliquístico, una de las principales causas de infertilidad femenina.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico; Infertilidad; Reproducción.

1. Introdução

A infertilidade é uma condição clínica caracterizada pelo fracasso do casal em estabelecer uma gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas (Vander Borcht & Wyns 2018). A falha na concepção pode estar relacionada a alterações reprodutivas masculinas, femininas ou ambas.

Em casos de infertilidade feminina, as doenças endócrinas que afetam o eixo hipotálamo-hipófise- gonadal constituem uma causa frequente de infecundidade. A síndrome dos ovários policísticos- SOP- é um dos distúrbios endócrinos mais comuns que afetam mulheres em idade reprodutiva (Chan et al., 2017), ou seja, a SOP é uma das patologias de maior relevância epidemiológica envolvidas na infertilidade feminina.

A síndrome dos ovários policísticos é uma doença complexa com sinais e sintomas clínicos heterogêneos, caracterizada por anovulação crônica e hiperandrogenismo (Spritzer et al., 2019). Algumas das manifestações e consequências clínicas apresentadas por portadoras da SOP incluem: ciclos menstruais irregulares, disfunção ovariana, hiperandrogenismo, anovulação, oligovulação, hirsutismo, acne, presença de múltiplos cistos nos ovários, hiperinsulinemia, alopecia, diminuição do potencial de implantação embrionário, ganho ponderal significativo e maior prevalência de síndrome metabólica se comparado a não portadoras da síndrome.

O desenvolvimento desses possíveis sinais e sintomas dependem da interação entre os fatores genético, epigenético, ambiental e o estilo de vida individual (Spritzer et al., 2019). A interação entre esses fatores pode ser uma das explicações para a diversidade de apresentações clínicas entre as mulheres de diferentes locais e etnias, o que deve ser considerado para fins de dosagem hormonal e estabelecimento do diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos.

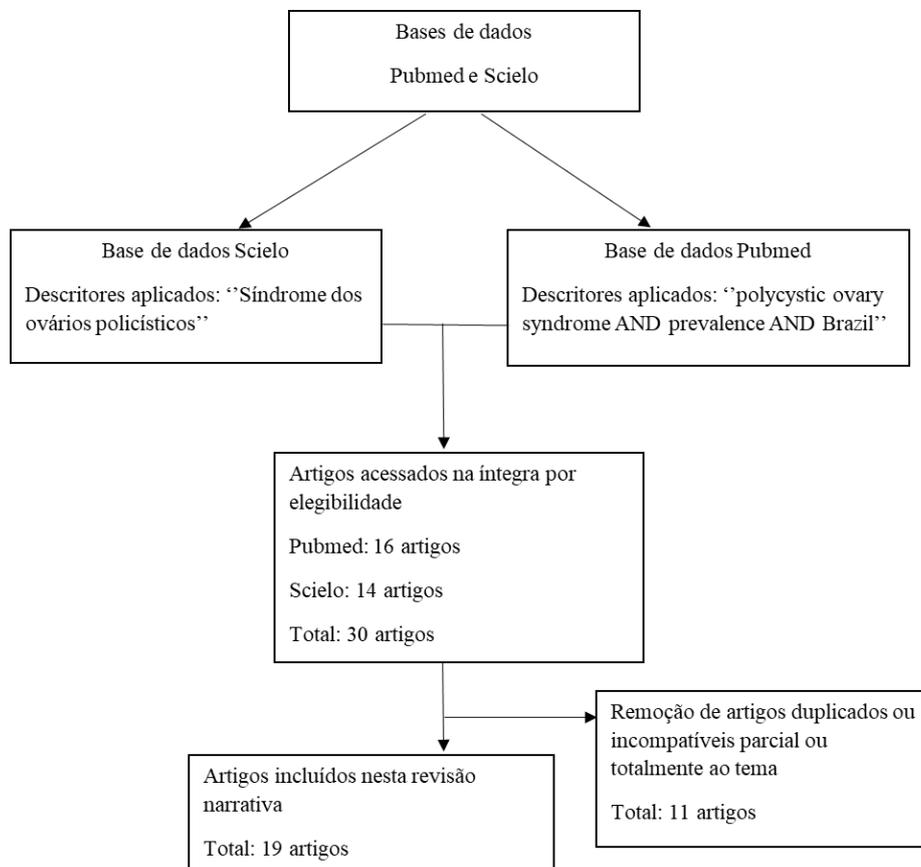
Dessa forma, a síndrome dos ovários policísticos constitui um distúrbio endócrino relevante para compreensão dos casos de infertilidade em mulheres. O diagnóstico adequado pode auxiliar no planejamento gestacional de um casal, já que o manejo correto da doença aumenta as chances de uma potencial gravidez e é possível realizar fertilização in vitro em casos de SOP em tratamento clínico. Essa revisão narrativa objetiva evidenciar os principais aspectos clínicos, endócrinos e metabólicos da síndrome dos ovários policísticos, uma das principais causas de infertilidade feminina.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo realizado através de uma revisão narrativa da literatura, não sistemática e de caráter exploratório qualitativo (Cordeiro et al., 2007). Os artigos utilizados para a elaboração dessa revisão foram selecionados a partir das bases de dados PubMed e Scielo. Os descritores utilizados foram previamente consultados no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde). Os descritores ‘‘polycystic ovary syndrome AND prevalence AND Brazil’’, foram aplicados na plataforma Pubmed e 16 artigos foram identificados. O descritor ‘‘síndrome dos ovários policísticos’’ foi utilizado para pesquisa na plataforma Scielo e 14 artigos foram identificados. Após a remoção das duplicidades entre as bases de dados, foram incluídos nesta revisão 19 artigos redigidos em inglês ou português, publicados nos últimos 6 anos (2015-2021). Os trabalhos relacionados ao tema foram selecionados, lidos na sua íntegra, excluídos os que não apresentaram relações com o estudo e os que apresentaram relação compatível com o estudo

foram discutidos e os resultados apresentados nesta revisão. Os critérios de inclusão foram a relevância com o tema e de exclusão foram, além da incompatibilidade parcial ou total ao tema, a duplicidade de bases de dados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma demonstrativo dos critérios de seleção e quantidade de artigos para filtragem.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Foliculogênese na síndrome dos ovários policísticos

A maturação dos folículos ovarianos depende do funcionamento coordenado do eixo hipotálamo- hipófise- ovários. Durante a foliculogênese, o folículo primordial é recrutado e transforma-se sequencialmente em folículo primário, folículo secundário, folículo terciário e folículo de Graaf ou pré-ovulatório.

Em mulheres com ciclo menstrual regular, o hipotálamo secreta o GnRH e induz a hipófise a produzir o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio estimulante folicular (FSH). O LH atua predominantemente nas células da teca e promove a síntese de andrógenos no ovário. Conforme o andrógeno é produzido, o FSH induz a conversão desse hormônio a estrogênio pelas células da granulosa, responsável pelo crescimento dos folículos primários (Abraham Gnanadass et al., 2021).

Todavia, em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos, ocorre disfunção do eixo endócrino, o que causa excesso de produção de LH. O excesso de LH resulta na produção excessiva de andrógenos. Estes, por sua vez, não são totalmente convertidos a estrogênio devido à baixa quantidade de FSH circulante, se comparada aos níveis de LH. Então, ocorre a formação de cistos devido ao processo incompleto de maturação folicular, que é dependente de estrogênio.

Como não ocorre a maturação folicular, as mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam ciclos menstruais oligo ou anovulatórios, o que explica a infertilidade associada a essa síndrome.

Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos

A fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos 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.

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., 2020). A maior exposição pré-natal a andrógenos também está relacionada ao desenvolvimento de SOP (Koch et al., 2021).

Alguns dos genes relacionados ao desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos estão associados ao hiperandrogenismo. Foram identificados pelo menos 26 genes de risco para SOP em estudos de populações humanas. Esses genes são responsáveis por uma variedade das funções reprodutivas, incluindo secreção de gonadotrofina (FSHB), ação da gonadotrofina e função ovariana (Stener-Victorin et al., 2020). 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., 2020). 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 (Fernandes et al., 2020). 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.

O estresse oxidativo também é um fator constituinte da fisiopatologia da SOP. O estresse oxidativo estimula a expressão de genes envolvidos na esteroidogênese e proliferação das células da teca (Azevedo et al., 2021). Assim, polimorfismos em genes relacionados à desintoxicação de espécies reativas de oxigênio podem alterar as funções das enzimas que atuam sobre o metabolismo dessas moléculas, nesse caso, enzimas da família glutationa S-transferase. Tais polimorfismos reduzem ou eliminam as atividades dessas enzimas e podem aumentar as suscetibilidades a doenças, incluindo SOP (Azevedo et al., 2021).

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., 2020).

Eixo hipotálamo- hipófise- gonadal e AMH

A síndrome dos ovários policísticos é caracterizada por hipersecreção de LH hipofisária, evidente em > 75% das mulheres com SOP (Stener-Victorin et al., 2020). Em ovários normais, apenas as células da granulosa 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., 2020).

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 esteroides estradiol e progesterona. Como a síntese de estrogênio 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 intraovarianos, 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 (Stener-Victorin et al., 2020).

Outra alteração hormonal apresentada por portadoras de SOP inclui maior quantidade de AMH circulante, se comparado a mulheres não portadoras. As mulheres com SOP têm níveis circulantes 2 a 3 vezes maiores de AMH do que mulheres não portadoras (Stener-Victorin et al., 2020). 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., 2020).

Hiperandrogenismo

A produção de androgênio ovariano regulada por LH é a principal fonte de hipersecreção de andrógenos em mulheres com SOP, embora o excesso de andrógeno adrenal regulado pelo ACTH também aconteça (Stener-Victorin et al., 2020). Os níveis excessivos de andrógenos, principalmente testosterona e androstenediona, causam atresia prematura de folículos, formando vários cistos e, conseqüentemente, geram anovulação.

Os andrógenos favorecem a deposição de gordura abdominal, por isso as mulheres portadoras de síndrome dos ovários policísticos tendem a ganhar peso. Esses hormônios também afetam a secreção de adipocina, exacerbando a resistência à insulina (Krentowska et al., 2021). Além da interferência no perfil lipídico, os andrógenos afetam as células endoteliais, induzindo inflamação e estresse oxidativo, que pode resultar no desenvolvimento de aterosclerose (Krentowska et al., 2021).

Além da interferência metabólica e reprodutiva, o excesso de androgênios também pode afetar a osmolaridade e função lacrimal em pacientes com SOP hiperandrogênica. Receptores específicos para andrógenos foram identificados nas glândulas lacrimal e conjuntiva, e é provável que as funções glandulares sejam reguladas por andrógenos (Guliyev et al., 2016). Disfunção de qualquer mecanismo de regulação pode resultar na síndrome do olho seco evaporativo (Guliyev et al., 2016).

Tecido adiposo e a síndrome dos ovários policísticos

A relação entre o tecido adiposo e a síndrome dos ovários policísticos envolve o hiperandrogenismo e a resistência à insulina. O hiperandrogenismo, manifestação característica da SOP, aumenta a expressão de genes envolvidos na lipogênese, com uma predisposição para o acúmulo de gordura principalmente na cavidade abdominal (Tavares & Rêgo Barros, 2019). Dessa forma, a síndrome está relacionada à obesidade e ao sobrepeso entre mulheres. Já o excesso de tecido adiposo está relacionado à resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória, que estimula a produção de andrógenos nos ovários e nas glândulas suprarrenais, fechando assim o ciclo de feedback (Tavares & Rêgo Barros, 2019).

A obesidade visceral é associada a maior risco de doença cardiovascular devido a um aumento da atividade pró-inflamatória, produção alterada de adipocina e promoção da resistência à insulina, apoiando a hipótese de que o hiperandrogenismo pode exacerbar os distúrbios metabólicos e influenciar no quadro de síndrome metabólica (Krentowska et al., 2021).

Além das alterações metabólicas no tecido adiposo, as mulheres com SOP podem apresentar anormalidades lipídicas, como níveis elevados de triglicérides (TG) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). As alterações no perfil lipídico relacionam-se aos riscos cardiovasculares apresentados por portadoras da síndrome.

Hiperinsulinemia

A hiperinsulinemia da resistência à insulina relacionada à SOP pode acompanhar o hiperandrogenismo e implica disfunção metabólica em mulheres com SOP (Stener-Victorin et al., 2020). A insulina atua com o LH para aumentar a produção de androgênio nas células da teca ovariana, enquanto também reduz a síntese de globulina de ligação do hormônio sexual hepático (SHBG), o que também contribui para o aumento dos níveis circulantes de testosterona total e livre (Stener-Victorin et al., 2020). Como resultado, ocorre atresia folicular ovariana, ciclos anovulatórios e amenorreia, bem como efeitos da pele, incluindo hirsutismo e grave agravamento da acne (Iwata et al., 2015).

Além disso, foi demonstrado que a insulina pode afetar o sistema vascular por meio de vários mecanismos, como o comprometimento de produção de óxido nítrico, promoção da proliferação de músculo liso, aumento na síntese de fatores pró-inflamatórios e fatores vasoconstritores e aumento nas concentrações de andrógenos circulantes (Krentowska et al., 2021).

A obesidade relacionada à hiperinsulinemia também aumenta os riscos de desenvolvimento de diabetes tipo 2 entre as portadoras de SOP. Logo, a hiperinsulinemia está direta e indiretamente relacionado a diferentes tipos de distúrbios metabólicos presentes na síndrome dos ovários policísticos.

Marcadores de inflamação

Os marcadores inflamatórios estão relacionados ao funcionamento ovariano adequado. Alterações quantitativas destes podem levar à disfunção dos ovários, ou seja, marcadores inflamatórios estão associados à patogênese da SOP (Abraham Gnanadass et al., 2021)

No ovário, as quimiocinas e citocinas são secretadas por leucócitos, ovócitos e células foliculares. A síntese dessas moléculas no ovário implica que pode ocorrer sinalização parácrina e autócrina na regulação da função ovariana (Abraham Gnanadass et al., 2021). Algumas das citocinas já relacionadas ao funcionamento ovariano incluem: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18 e proteína C reativa. Cada uma desempenha um papel específico na regulação gonadal. Essas quimiocinas interagem em processos como: síntese de esteroides gonadais, foliculogênese, esteroidogênese, proliferação das células ovarianas, oogênese, equilíbrio dos hormônios e a função do corpo lúteo.

Além do mais, quadros inflamatórios podem interligar obesidade, doença cardiovascular, resistência à insulina e diabetes - aspectos metabólicos observados em SOP. Consequentemente, as mulheres com SOP têm uma alteração na níveis de marcadores inflamatórios.

Síndrome metabólica

Os distúrbios metabólicos apresentados por mulheres com SOP podem constituir a síndrome metabólica (SM), definida como a coexistência de fatores de risco para doenças cardiovasculares no mesmo indivíduo, com tolerância à glicose diminuída, dislipidemia e hipertensão sendo os fatores mais relevantes (Krentowska et al., 2021). As desordens metabólicas da SOP estão associadas ao hiperandrogenismo e hiperinsulinemia compensatória, e ocorrem independente da obesidade (Krentowska et al., 2021).

Um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento da síndrome metabólica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos é a resistência à insulina. As manifestações clínicas da resistência à insulina são: hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (Abacioglu et al., n.d.). Os efeitos assintomáticos são disfunção endotelial, estado pró-coagulante, condição pró-inflamatória e proliferação de células de músculo liso (Abacioglu et al., n.d.).

Em pacientes portadores de SOP, o hiperandrogenismo pode influenciar o desenvolvimento de um quadro hipertensivo. Isso ocorre pois níveis de andrógeno podem regular diretamente o sistema renina-angiotensina do túbulo renal proximal e aumento da taxa de fluxo de reabsorção, aumentando assim o volume extracelular e a pressão arterial (De Andrade et al., 2016).

As manifestações da síndrome metabólica atreladas à síndrome do ovário policístico têm relação direta com a etnia e o estilo de vida individual. Por exemplo, ainda que Finlândia e Noruega sejam geograficamente próximas, as norueguesas com SOP apresentaram maior prevalência de síndrome metabólica (Chan et al., 2017).

Comparações entre populações etnicamente diferentes que residem no mesmo país revelam diferenças em predisposições genéticas, enquanto as comparações entre grupos racialmente semelhantes que residem em diferentes países também podem revelar diferenças no ambiente (Chan et al., 2017).

Dificuldade de estabelecimento do diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos

Apesar da alta prevalência da síndrome dos ovários policísticos entre mulheres em idade reprodutiva, a heterogeneidade clínica da doença e a diversidade de fenótipos entre grupos étnicos distintos dificultam a identificação de SOP. Como consequência, a síndrome e as morbidades que a acompanham permanecem subdiagnosticadas, com uma média de mais de 2 anos e 3 médicos antes que as pacientes sejam corretamente diagnosticadas e recebam o tratamento adequado (Stener-Victorin et al., 2020).

Uma das ferramentas aplicadas para a investigação da síndrome dos ovários policísticos é o critério de Rotterdam, em que duas de três das seguintes condições devem ser identificadas: (1) a presença de oligo e / ou anovulação, (2) sinais clínicos e / ou bioquímicos de hiperandrogenismo e (3) ovários policísticos na ultrassonografia (Lana et al., 2020). Esse último critério, denominado PCOM - morfologia da síndrome dos ovários policísticos - é definido como o presença de 20 ou mais folículos em cada ovário medindo 2–9 mm de diâmetro, e / ou aumento do volume ovariano (> 10 ml) em ultrassom (Rotterdam ESHRE / Consenso de PCOS patrocinado por ASRM Workshop Group, 2018). Além disso, é necessário excluir outras causas de ovários policísticos, como hiperprolactinemia, doenças da tireoide, hiperplasia adrenal congênita e puberdade precoce central. A partir desse critério, as pacientes podem ser agrupadas em quatro fenótipos distintos de SOP:

Fenótipo A: Disfunção ovulatória, hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), ovários policísticos;

Fenótipo B: disfunção ovulatória e hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico);

Fenótipo C: hiperandrogenismo e ovários policísticos;

Fenótipo D: disfunção ovulatória e ovários policísticos.

O critério de Rotterdam e outros critérios de consenso auxiliam na triagem e identificação de sinais e sintomas, mas não consideram possíveis variações étnicas normais que podem interferir no diagnóstico. Por exemplo, a quantidade de pelos - um dos sinais de hiperandrogenismo clínico-varia entre mulheres de diferentes culturas. As variações étnicas são um fator de avaliação importante para a equipe médica, já que as manifestações clínicas da síndrome dos ovários policísticos variam conforme a etnia e hábitos de vida.

Além da variação interétnica, outra dificuldade encontrada para a identificação da síndrome dos ovários policísticos são os métodos de avaliação e tipos de andrógenos a serem medidos para detecção de hiperandrogenismo bioquímico (Rao & Bhide, 2020). A controvérsia surge na escolha dos andrógenos, a definição de intervalos normais para a concentração sérica de cada hormônio e quais ensaios bioquímicos usar (Rao & Bhide, 2020).

Outro aspecto a ser analisado é a inexistência de critérios de consenso para o diagnóstico de SOP na adolescência (Koch et al., 2021). Uma das maiores dificuldades para avaliar a SOP em adolescentes é a definição de “ciclos menstruais irregulares” durante a transição puberal. Durante esse período, distinguir os ciclos irregulares devido à imaturidade reprodutiva daqueles devido à SOP é bastante desafiador devido à falta de uma definição clara. Nos primeiros 2-3 anos após a menarca, os ciclos podem ser irregulares e a maioria dos ciclos variam entre 21 e 45 dias (Rao & Bhide, 2020). Ou seja, é difícil estabelecer quando a irregularidade menstrual na adolescência se torna fisiopatológica.

Normalmente, ocorre a regularização dos ciclos menstruais 3 anos após a menarca. As recomendações das diretrizes internacionais baseadas em evidências da ESHRE sobre ciclos irregulares em adolescentes são baseadas em consenso pediátrico

(Koch et al., 2021). Este consenso recomenda que se uma menina adolescente tem menstruações irregulares (<21 dias ou > 35 dias) mesmo após 3 anos de menarca, ela deve ser avaliada para SOP (Koch et al., 2021).

Outra problemática nos critérios de consenso é a inexistência de parâmetros metabólicos para a investigação de possíveis casos de SOP. Embora não incluído nos critérios de diagnóstico, resistência à insulina e hiperinsulinemia foram descritas afetando entre 50% e 75% das mulheres com SOP mundialmente (Maffazioli et al., 2020). Assim, a inclusão de fatores metabólicos associados a distúrbios reprodutivos em critérios de diagnóstico pode auxiliar no rastreamento de casos de síndrome de ovários policísticos e contribuir para a avaliação precoce de riscos de doenças cardiovasculares em mulheres em idade reprodutiva.

Dessa forma, a inclusão de outros métodos pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico definitivo de SOP. A inserção de critérios metabólicos pode ser alvo de estudos para a elaboração de novos modelos de diagnóstico, que incluam tanto aspectos reprodutivos quanto metabólicos. Alternativas abrangem os níveis séricos de AMH e a distância ano-genital. O hormônio anti-Mülleriano (AMH) é secretado no ovário pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos. É um marcador amplamente aceito de reserva ovariana, mostrando uma forte correlação entre contagem de folículos antrais (AFC) e AMH circulante (Prieto-Sánchez et al., 2020). Já a distância ano-genital pode ser medida do clitóris anterior à superfície para a borda superior do ânus; ou do fourchette posterior para a borda superior do ânus. Esses dois critérios foram maiores em mulheres com SOP se comparado a não portadoras, conforme um estudo realizado com 285 participantes (Prieto-Sánchez et al., 2020). Logo, novos parâmetros podem ser incluídos para facilitar a triagem e diagnóstico de casos de SOP.

4. Tratamento

Ainda não foi encontrado um tratamento para a cura da síndrome dos ovários policísticos. As medidas terapêuticas empregadas são utilizadas para alívio sintomático e voltadas às complicações metabólicas relacionadas à doença. Além do mais, não existem medicamentos específicos disponíveis para a SOP. Os medicamentos utilizados para manejo clínico têm como alvo a ovulação, andrógenos e resistência à insulina (Abraham Gnanadass et al., 2021). Alguns dos fármacos utilizados para o tratamento da SOP incluem:

Anticoncepcionais orais, a fim de regularizar o ciclo menstrual;

Metformina, no caso de pacientes diabéticas;

Clomifeno, para induzir a ovulação;

Análogos ao GnRH, para bloqueio da síntese de andrógenos;

Dimetildiguanida associado ao citrato de clomifeno. Essa intervenção medicamentosa ainda está em análise clínica, todavia, a combinação desses fármacos melhorou a taxa de desenvolvimento do folículo, a taxa de ovulação, espessura endometrial e nível circulante de FSH.

No caso de pacientes resistentes ao efeito dos medicamentos, o tratamento cirúrgico por laparoscopia com drilling (perfuração) é uma alternativa para indução da ovulação. A perfuração laparoscópica é uma cirurgia minimamente invasiva na qual os ovários são tratados com pequenas perfurações de calor ou laser (Hueb et al., 2015). A técnica utilizada é a realização de 5 a 10 perfurações na superfície do ovário, bilateralmente, usando energia monopolar (Hueb et al., 2015). O mecanismo do resultado da cirurgia ainda não foi totalmente compreendido, mas a teoria mais plausível envolve a queda acentuada de andrógenos intraovarianos, resultando em um aumento na secreção de FSH e um ambiente intrafolicular mais propício à maturação e ovulação folicular normal (Hueb et al., 2015).

Ainda assim, a intervenção no estilo de vida é a principal estratégia terapêutica para pacientes portadoras de SOP. A prática de atividades físicas e hábitos de alimentação saudáveis contribuem para a melhora dos perfis lipídicos e hormonais e diminuição de possíveis riscos cardiovasculares, especialmente em mulheres obesas ou com sobrepeso. Devido à diversidade

fenotípica dessa síndrome, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades e desejos de cada paciente. Fatores como planos de gravidez, riscos metabólicos e possíveis complicações à longo prazo devem ser considerados para a escolha das medidas terapêuticas.

Os dados apresentados representam uma análise dos trabalhos que serviram de base a este estudo (Tabela 1).

Tabela 1: Publicações utilizadas para elaboração e fundamentação deste trabalho de revisão narrativa.

Título	Objetivo	Autores	Ano
Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update	Detalhar a associação de marcadores inflamatórios na síndrome dos ovários policísticos	Abraham Gnandadass, S. Divakar Prabhu, Y. Valsava Gopalakrishnan, A	2021
Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome	Investigar os polimorfismos de deleção dos genes da família da glutationa S-transferase GSTT1 e GSTM1 em pacientes com Síndrome dos ovários policísticos comparando-os com uma população controle	Azevedo, M. M. P., de Marqui, A. B. T. Bacalá, B. T. Balarin, M. A. S. de Resende, E. A. M. R. Lima, M. F. P. de Oliveira Gomes, M. K. Cintra, M. T.R.	2021
Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study	Comparar a prevalência de síndrome metabólica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos nos Estados Unidos com mulheres na Índia, Brasil, Finlândia e Noruega	Chan, J. L. Kar, S. Vanky, E. Morin-Papunen, L. Piltonen, T. Puurunen, J. Tapanainen, J.S. Maciel, G. A. R. Hayashida, S. A. Y. Soares, J. M. Baracat, E. C. Mellembakken, J. R. Dokras, A	2017
Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review	Apresentar uma revisão de literatura por meio de busca nas bases de dados Pubmed e Scielo, enfocando publicações relacionadas a ovários policísticos, incluindo sua patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e aspectos terapêuticos, bem como sua associação com distúrbios cardiovasculares e hipertensivos arteriais	De Andrade, V. H. L. Da Mata, A. M. O. F. Borges, R. S. Costa-Silva, D. R. Martins, L. M., Ferreira, P. M. P. Cunha-Nunes, L. C. Da Silva, B. B	2016
VEGF gene rs35569394 polymorphism in patients with Polycystic Ovary Syndrome	Investigar a frequência do polimorfismo de inserção (I) / deleção (D) do gene VEGF (rs35569394) em pacientes com Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e comparar com uma população controle para verificar sua associação com a patologia	Fernandes, S. S., de Marqui, A. B. T. Teles, D. R. F. Resende, E. A. M. R. Lima, M. F. P. Gomes, M. K. O. Cintra, M. T. R.	2020
Role of Androgen Receptor for Reconsidering the “True” Polycystic Ovarian Morphology in PCOS	Investigar a expressão do receptor em células afetadas pela síndrome dos ovários policísticos da granulosa e sua relação com o fenótipo PCOM	Gao, X. ying Liu, Y. Lv, Y. Huang, T. Lu, G. Liu, H. Zhao, S.	2020
Tear osmolarity and tear function assessment in patients with polycystic ovary syndrome	Avaliar a função lacrimal e o impacto do hiperandrogenismo sobre ela em pacientes com SOP	Guliyev, D. A. Cabuk, K. S. Kirgiz, A. Usta, A. T. Kovalak, E. E. Guliyev, V. Taskapili, M.	2016
Drilling: Medical indications and surgical technique	Identificar as indicações atuais da perfuração ovariana laparoscópica e a melhor técnica cirúrgica	Hueb, C. K. Júnior, J. A. D. Abrão, M. S. Filho, E. K.	2015

Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome	Comparar parâmetros clínicos e laboratoriais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos em uso de metformina ou anticoncepcional oral combinado após 6 meses	Iwata, M. C. Porquere, L. Espósito Sorpreso, I. C. Baracat, E. C. Júnior, J. M. S.	2015
In utero exposure to maternal stressful life events and risk of polycystic ovary syndrome in the offspring: The Raine Study	Investigar se os eventos estressantes maternos durante a gravidez estão associados à PCOM ou à SOP na prole adolescente	Koch, T. Doherty, D. A. Dickinson, J. E. Juil, A. Hart, R., Bräuner, E. V. Hickey, M.	2021
Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome	Avaliar a relação da artéria carótida comum com parâmetros clínicos e laboratoriais que refletem o estado metabólico em mulheres jovens com diferentes fenótipos de SOP	Krentowska, A Łebkowska, A. Jacewicz-Święcka, M. Hryniewicka, J. Leśniewska, M. Adamska, A. Kowalska, I.	2021
Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil	Descrever a prevalência de distúrbios metabólicos em uma grande coorte de mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) no sudeste do Brasil e comparar os achados com outras coortes de mulheres brasileiras com SOP	Maffazioli, G. D. N. Lopes, C. P. Heinrich-Oliveira, V. Lobo, R. A. Hayashida, S. A. Y. Soares, J. M. Maciel, G. A. R. Baracat, E. C	2020
Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome	Avaliar a acurácia da combinação da distância anogenital e hormônio anti-Mulleriano no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos	Prieto-Sánchez, M. T. Hernández-Peñalver, A. I. Sánchez-Ferrer, M. L. Mendiola, J. Torres-Cantero, A. M.	2020
Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome	Avaliar as controvérsias no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos	Rao, P. Bhide, P.	2020
Prevalence and characteristics of polycystic ovary syndrome in Brazilian women: Protocol for a nation-wide case-control study	Determinar a prevalência de anormalidades metabólicas e reprodutivas e a presença de ansiedade e depressão em mulheres brasileiras com SOP	Spritzer, P. M. Marchesan, L. B. Santos, B. R. Cureau, F. V. Oppermann, K. Reis, R. M. Dos, Ferriani, R. A. Weiss, R. Meirelles, R. Candido, A. L. Reis, F. M.	2019
Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome	Detalhar quais modelos animais são mais adequados para contribuir para a compreensão da etiologia e fisiopatologia da SOP	Stener-Victorin, E. Padmanabhan, V. Walters, K. A. Campbell, R. E. Benrick, A. Giacobini, P. Dumesic, D. A. Abbott, D. H.	2020
The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome	Avaliar a prevalência da síndrome metabólica nos fenótipos da síndrome do ovário policístico	Tavares, A. Rêgo Barros, R. C.	2019
Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP	Avaliar o acoplamento ventrículo-arterial (VDAP) e a rigidez arterial pulmonar em pacientes com SOP	Abacioglu, O. Gulumsek, E. Sumbul, H. E. Kaplan, M	2021
Metabolic compromise in women with PCOS: Earlier than expected	Determinar se as mulheres com SOP estão em maior risco de síndrome metabólica ou algum grau de comprometimento metabólico	Lana, M. P. Demayo, S. Giannone, L. Nolting, M. D'isa, E Servetti, V. Rolo, G. Gutierrez, G. Jarlip, M.	2020

Fonte: Autores.

5. Considerações Finais

A síndrome dos ovários policísticos é uma patologia altamente incidente entre as mulheres na faixa etária reprodutiva. Essa síndrome constitui um fator de risco para a infertilidade feminina pois está relacionada à anovulação, devido a falhas no eixo hipotálamo- hipófise- gonadal em associação a outros fatores metabólicos.

A SOP se caracteriza por uma diversidade de manifestações clínicas, resultado de uma interação heterogênea entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A multiplicidade de sintomas pode dificultar o estabelecimento de um diagnóstico, uma vez que a síndrome está relacionada a diferentes apresentações. Além disso, a gravidade do quadro depende do estilo de vida individual.

A falta de diagnóstico de SOP pode afetar a saúde da mulher, tanto em aspectos relacionados à reprodução, quanto a aspectos metabólicos e cardiovasculares. O comprometimento da função ovariana implica na infertilidade e a falha na concepção pode interferir psicologicamente na vida de uma mulher cujos planos incluem a gestação. O reconhecimento tardio da doença também pode influenciar no desenvolvimento de distúrbios metabólicos e alterações cardiovasculares. Ou seja, quanto antes for realizado o diagnóstico, existem mais chances de evitar o aparecimento de morbidades associadas à síndrome, já que a paciente será orientada por um profissional da saúde e receberá o tratamento adequado ao seu caso.

6. Conclusão

A síndrome dos ovários policísticos é uma doença de difícil manejo clínico, devido à complexidade diagnóstica e à falta de tratamentos específicos ou padronizados para a síndrome. O desconhecimento da patogênese completa da doença também representa um desafio, já que a elucidação de mais mecanismos envolvidos pode levar à descoberta de uma possível cura para essa patologia, que representa um dos distúrbios endócrinos mais comuns a nível mundial.

A inclusão da análise de mais fatores para a determinação do diagnóstico pode representar um avanço nos critérios de consenso. Inserir indicadores metabólicos ou parâmetros relacionados a mais hormônios pode representar um avanço clínico para profissionais da saúde e pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. O estudo de novos alvos terapêuticos, como os mediadores inflamatórios, também pode beneficiar e contribuir para a melhoria da qualidade vital de muitas mulheres com SOP.

Assim, o tema “síndrome dos ovários policísticos” é um vasto campo de estudo. Ainda pairam dúvidas referentes às origens e fisiopatologia desse distúrbio endócrino. O melhor entendimento dessa síndrome impacta diretamente a vida de milhares de mulheres afetadas por essa patologia. Sendo assim, é importante investir em ensaios e estudos focados nessa doença, para o completo entendimento desta síndrome. Novas revisões contendo mais indexadores, abordando de forma mais profunda o assunto merecem atenção.

Agradecimentos

Agradecemos a Fundação Araucária pela concessão de Bolsa de Iniciação Científica a Acadêmica Mariana Luiza Schreiner Alves.

Referências

- Abraham Gnanadass, S., Divakar Prabhu, Y., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2021). Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(3), 631–643. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
- Azevedo, M. M. P., de Marqui, A. B. T., Bacalá, B. T., Balarin, M. A. S., de Resende, E. A. M. R., Lima, M. F. P., de Oliveira Gomes, M. K., & Cintra, M. T. R. (2021). Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(11), 1560–1565.

<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1560>

Chan, J. L., Kar, S., Vanky, E., Morin-Papunen, L., Piltonen, T., Puurunen, J., Tapanainen, J. S., Maciel, G. A. R., Hayashida, S. A. Y., Soares, J. M., Baracat, E. C., Mellembakken, J. R., & Dokras, A. (2017). Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(2), 189.e1-189.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.007>

Cordeiro, A. M., de Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428–431. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>

De Andrade, V. H. L., Da Mata, A. M. O. F., Borges, R. S., Costa-Silva, D. R., Martins, L. M., Ferreira, P. M. P., Cunha-Nunes, L. C., & Da Silva, B. B. (2016). Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 62(9), 867–871. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.09.867>

Fernandes, S. S., de Marqui, A. B. T., Teles, D. R. F., Resende, E. A. M. R., Lima, M. F. P., Gomes, M. K. O., & Cintra, M. T. R. (2020). VEGF gene rs35569394 polymorphism in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(10), 1396–1401. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.10.1396>

Gao, X. ying, Liu, Y., Lv, Y., Huang, T., Lu, G., Liu, H. bin, & Zhao, S. gang. (2020). Role of Androgen Receptor for Reconsidering the “True” Polycystic Ovarian Morphology in PCOS. *Scientific Reports*, 10(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65890-5>

Guliyev, D. A., Cabuk, K. S., Kirgiz, A., Usta, A. T., Kovalak, E. E., Guliyev, V., & Taskapili, M. (2016). Tear osmolarity and tear function assessment in patients with polycystic ovary syndrome. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 75(5), 380–384. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20160076>

Hueb, C. K., Júnior, J. A. D., Abrão, M. S., & Filho, E. K. (2015). Drilling: Medical indications and surgical technique. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 61(6), 530–535. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.530>

Iwata, M. C., Porquere, L., Espósito Sorpreso, I. C., Baracat, E. C., & Júnior, J. M. S. (2015). Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 61(3), 215–219. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.215>

Koch, T., Doherty, D. A., Dickinson, J. E., Juul, A., Hart, R., Bräuner, E. V., & Hickey, M. (2021). In utero exposure to maternal stressful life events and risk of polycystic ovary syndrome in the offspring: The Raine Study. *Psychoneuroendocrinology*, 125(August 2020). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105104>

Krentowska, A., Lebkowska, A., Jacewicz-Świącka, M., Hryniewicka, J., Leśniewska, M., Adamska, A., & Kowalska, I. (2021). Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 72(2), 400–410. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02596-8>

Lana, M. P., Demayo, S., Giannone, L., Nolting, M., D’isa, E., Servetti, V., Rolo, G., Gutierrez, G., & Jarlip, M. (2020). Metabolic compromise in women with PCOS: Earlier than expected. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(9), 1225–1228. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.9.1225>

Maffazioli, G. D. N., Lopes, C. P., Heinrich-Oliveira, V., Lobo, R. A., Hayashida, S. A. Y., Soares, J. M., Maciel, G. A. R., & Baracat, E. C. (2020). Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 151(3), 383–391. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13374>

Prieto-Sánchez, M. T., Hernández-Peñalver, A. I., Sánchez-Ferrer, M. L., Mendiola, J., & Torres-Cantero, A. M. (2020). Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Human Fertility*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1795574>

Rao, P., & Bhide, P. (2020). Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 14, 263349412091303. <https://doi.org/10.1177/2633494120913032>

Spritzer, P. M., Marchesan, L. B., Santos, B. R., Cureau, F. V., Oppermann, K., Reis, R. M. Dos, Ferriani, R. A., Weiss, R., Meirelles, R., Candido, A. L., & Reis, F. M. (2019). Prevalence and characteristics of polycystic ovary syndrome in Brazilian women: Protocol for a nation-wide case-control study. *BMJ Open*, 9(10), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029191>

Stener-Victorin, E., Padmanabhan, V., Walters, K. A., Campbell, R. E., Benrick, A., Giacobini, P., Dumesic, D. A., & Abbott, D. H. (2020). Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, 41(4), 538–576. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>

Tavares, A., & Rêgo Barros, R. C. (2019). The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, 41(1), 37–43. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676568>

Ventrículo, A., Pulmonar, D., Abacioglu, O. O., Gulumsek, E., Sumbul, H. E., & Kaplan, M. (n.d.). *Artigo Original Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do*. 806–812.