



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO AFONSO MORAIS PEIXOTO

***Insulinorresistência e Síndrome do Ovário Poliquístico, do diagnóstico à terapêutica***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DR<sup>ª</sup> JOANA FILIPA CORREIA DE OLIVEIRA

SETEMBRO/2021

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO AFONSO MORAIS PEIXOTO

***Insulinorresistência e Síndrome do Ovário Poliquístico, do diagnóstico à terapêutica***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DR<sup>a</sup> JOANA FILIPA CORREIA DE OLIVEIRA

SETEMBRO/2021

<b>Índice</b>	
<b>Resumo</b> .....	<b>6</b>
<b>Palavras-Chave</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Keywords</b> .....	<b>7</b>
<b>Glossário de Abreviaturas</b> .....	<b>8</b>
<b>I. Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>II. Métodos</b> .....	<b>10</b>
<b>III. Discussão</b> .....	<b>11</b>
<b>SOP e insulinoresistência: Etiologia e patogênese</b> .....	<b>11</b>
Eixo hipotálamo-hipófise-ovário .....	11
Perfil metabólico e hormonal.....	12
Insulinoresistência, hiperinsulinemia e obesidade .....	12
Obesidade e tecido adiposo .....	15
Autoimunidade e stress oxidativo .....	16
EHNA e perfil lipídico .....	17
Genética, epigenética e fatores ambientais .....	18
<b>Diagnóstico</b> .....	<b>20</b>
Critérios .....	20
Fenótipos.....	21
Diagnóstico clínico, hormonal e imagiológico.....	22
Futuros marcadores diagnósticos .....	25
<b>Tratamento</b> .....	<b>25</b>
Hiperandrogenismo .....	26
Disfunção ovárica e infertilidade .....	27
Terapêutica médica.....	27
Cirurgia .....	29
Procriação medicamente assistida .....	29
Complicações.....	29

Melhoria do Status Metabólico.....	29
Novas terapêuticas .....	32
Inositol.....	32
Antidiabéticos orais e anti-hipertensores .....	33
Orlistat e liraglutide.....	33
Suplementação alimentar.....	34
Rimonabant.....	35
<b>IV. Conclusões .....</b>	<b>36</b>
<b>V. Agradecimentos .....</b>	<b>37</b>
<b>VI. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>38</b>

## Índice de Tabelas

Tabela 1.....	21
Tabela 2.....	22

## Resumo

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais frequentes no sexo feminino, com uma prevalência mundial estimada entre os 5 e 20% das mulheres em idade reprodutiva.

Atualmente o seu diagnóstico é sobretudo de exclusão. Para tal existem, presentemente, os critérios de diagnóstico da *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS), *National Institutes of Health* (NIH) e os critérios de *Rotterdam*. Estes critérios utilizam diferentes combinações de marcadores clínicos e bioquímicos, condicionando uma grande variedade de fenótipos de SOP distintos entre si. Estes factos motivam uma grande discussão e discórdia constante sobre o diagnóstico de SOP.

A patogénese da SOP continua a ser desconhecida, existindo muitas teorias e poucas certezas. Pouco se sabe acerca das bases e vias moleculares envolvidas. No entanto, a insulinoresistência e o estado de hiperandrogenismo por ela causado, são atualmente considerados bases fisiopatológicas primordiais, tendo constituído um grande avanço no conhecimento da SOP. Atualmente a SOP e insulinoresistência são duas entidades em estreita relação. Também a obesidade e alterações metabólicas começam a ganhar um papel de destaque em torno desta tão complexa patologia.

À luz dos conhecimentos atuais, a terapêutica a instituir deve ser individualizada tendo em conta as manifestações clínicas de cada doente. Assentando numa terapêutica essencialmente sintomática e dirigida aos sintomas apresentados, esta é baseada na administração de contraceção hormonal combinada e metformina. Começam a surgir novas opções, muito promissoras, que podem revolucionar a abordagem terapêutica desta entidade nosológica.

## Palavras-Chave

Síndrome do Ovário Poliquístico, Insulinoresistência, Hiperandrogenismo

## **Abstract**

Polycystic ovary syndrome is one of the most frequent endocrinopathies in females, with an estimated worldwide prevalence between 5 and 20% of women of reproductive age.

Currently the diagnosis is an exclusion one. Nowadays, the diagnostic criteria of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AE-PCOS), National Institutes of Health (NIH) and the Rotterdam are the existing criteria. These criteria use different combinations of clinical and biochemical markers, which generate a wide variety of polycystic ovary syndrome phenotypes that are distinct from each other. These facts motivate a great deal of discussion and constant disagreement about the diagnosis of polycystic ovary syndrome.

The pathogenesis of polycystic ovary syndrome remains unknown, with many theories and few certainties. Little is known about the molecular bases and pathways involved. Despite this, insulin resistance and the inherent hyperandrogenism are currently considered one of the main pathological bases, having been a great advance in the knowledge about polycystic ovary syndrome. Currently, polycystic ovary syndrome and insulin resistance are two closely related entities. Obesity and metabolic disorders are also paving the way to play a fundamental role in this complex pathology.

Currently, the therapy to be instituted must be individualized, as each patient is unique in its manifestations. Based on essentially symptomatic therapy and directed to the presented symptoms, it is based on the administration of combined hormonal contraception and metformin. New, very promising options begin to emerge, which may revolutionize the therapeutic approach to this pathology.

## ***Keywords***

Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, Hyperandrogenism

## **Glossário de Abreviaturas**

**AE-PCOS:** *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*

**CC:** Citrato de clomifeno

**CHC:** Contraceção hormonal combinada

**DHEAS:** Sulfato de desidroepiandrosterona

**DQI:** D-qui-ro-inositol

**EHNA:** Esteatose hepática não alcoólica

**FSH:** Hormona folículo-estimulante

**GnRH:** Hormona libertadora de gonadotrofinas

**GLP-1:** *Glucagon-like peptide-1*

**HAM:** Hormona anti mülleriana

**HDL:** *High density lipoprotein*

**HTA:** Hipertensão arterial

**iDPP-4:** Inibidores da dipeptil peptidase-4

**IGF-1:** *Insuline-like growth factor-1*

**IMC:** Índice de massa corporal

**LDL:** *Low density lipoprotein*

**LH:** Hormona luteinizante

**MI:** Mio-inositol

**miRNAs:** *micro ribonucleic acids*

**NIH:** *National Institutes of Health*

**PCR:** Proteína C reativa

**PPAR- $\gamma$ :** Proliferadores de peroxissoma tipo gama

**PTGO:** Prova de tolerância oral à glicose

**SHBG:** Globulina ligante de hormonas sexuais

**SOP:** Síndrome do Ovário Poliquístico

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**VLDV:** *Very low density lipoprotein*

## I. Introdução

Considerando as mulheres na pré-menopausa, a SOP é uma das endócrino e metaboloopatias mais frequentes. Tem uma prevalência de cerca de 5 a 20% das mulheres em idade reprodutiva, variando consoante os critérios de diagnóstico utilizados. (1)

Desde a sua descrição inicial por *Stein e Leventhal* em 1935 até aos dias atuais, divergência e pouco consenso giram em torno desta entidade.(2) A SOP é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, tradicionalmente a disfunção ovárica, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e morfologia ovárica poliquística.(1) A estes acresce ainda a infertilidade. A insulinoresistência é caracterizada por uma resistência à ação da insulina e consequente hiperinsulinemia compensatória.(1) A insulinoresistência tem adquirido um papel de grande destaque na SOP, quer seja envolvida na sua patogénese ou como comorbilidade associada. Da interação entre SOP e insulinoresistência surgem novos desafios diagnósticos, novas comorbilidades associadas e novos alvos terapêuticos.

Cada paciente tem as suas especificidades e, cada vez mais, o tratamento desta entidade tão diversificada nas suas manifestações, deve ser individualizado e adaptado às necessidades e sintomatologia da paciente, que podem variar ao longo do tempo.

Todas estas evidências adensam a discordância e debate, motivando a necessidade de clarificar esta interação e potencialidade que ela pode ter no diagnóstico e terapêutica de uma patologia tão comum e desafiante como a SOP. A literatura sobre esta temática é muito extensa e discordante entre si. Assim, a elaboração deste artigo surge da necessidade de investigar e aprofundar este tema, tentando, à luz do atual estado da arte, reunir concordância e evidência.

## II. Métodos

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma extensa pesquisa sobre SOP. Esta revisão foi baseada numa pesquisa pela literatura publicada na base de dados *PubMed* e, com vista a dirigir a pesquisa aos resultados pretendidos, foram utilizados os termos “*Polycystic ovary syndrome*”, “*Insulin resistance*”, “*Therapeutics*”, “*Diagnosis*” e “*Etiology*” com o operador booleano “*AND*” entre eles. A pesquisa foi realizada entre abril e julho de 2021, sendo, ainda, balizada aos últimos 5 anos para a tornar o mais atualizada possível.

Foi dada primazia a revisões sistemáticas, meta análises, ensaios clínicos controlados e randomizados e *guidelines*, tendo sido obtidos um total de 125 artigos após a pesquisa. Após extensa e cuidadosa análise foram excluídos artigos duplicados/repetidos, artigos com referência à SOP mas que não se focavam neste tema, ou cujos objetivos não tinham relevância para este trabalho e artigos cuja informação se encontrava desatualizada e cujas atualizações estavam presentes em artigos mais recentes. Com base nestes critérios, foram selecionadas 61 publicações, que constituem a base literária deste trabalho.

### III. Discussão

#### SOP e insulinoresistência: Etiologia e patogênese

##### Eixo hipotálamo-hipófise-ovário

A disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é uma característica intrínseca da SOP.(3) Está descrito que as doentes com SOP têm uma alteração na libertação de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH)(4) com aumento dos pulsos de libertação.(5) Os níveis elevados de insulina, consequência da insulinoresistência, e hiperinsulinemia compensatória, estimulam a libertação de GnRH.(6) A elevação dos níveis de GnRH conduz à elevação dos níveis em circulação de hormona luteinizante (LH) uma vez que aumenta a amplitude e frequência dos pulsos de libertação da mesma.(6) Tal facto contraria a normalidade na qual a LH iria ter um *feedback* negativo na libertação de GnRH.(6) Também em resposta à elevação dos níveis de GnRH há diminuição da libertação de hormona foliculo-estimulante (FSH).(7) Há ainda resistência do eixo hipotálamo-hipófise à ação inibitória da progesterona,(1) que se pensa estar associada a mudanças intrínsecas às vias de sinalização nuclear a partir do recetor da progesterona.(8) Verifica-se, portanto, uma elevação do rácio LH/ FSH.(5)

Já ao nível do ovário, para além do aumento da produção de androgénios nas células da teca ovárica, secundário à elevação de LH, verifica-se, por parte dos folículos, uma resistência relativa à ação da FSH.(1) Este fenómeno acentua a elevação do rácio LH/FSH, contribuindo para uma maior produção de androgénios e diminuição da produção de estrogénios pelas células da granulosa.(5) Esta resistência pode ser secundária ao estado de hiperandrogenismo e aos elevados níveis de hormona anti mülleriana (HAM) secretada pelo anormal número de folículos existentes.(1) Foi demonstrado que a elevação da HAM em mulheres com SOP, estimula a secreção de GnRH pelo hipotálamo, contribuindo para o estado de hiperandrogenismo.(1) Os elevados níveis de insulina que caracterizam a SOP, e a desregulação de fatores intraovários moduladores do recrutamento e crescimento folicular (família do fator de crescimento transformante  $\beta$ , citocinas e outros fatores de crescimento), contribuem para o anormal desenvolvimento folicular característico da SOP.(1) Consequentemente, estes factos contribuem para alterações menstruais e infertilidade, muito característicos da SOP.(1)

Teorias atuais defendem que a interação entre um defeito primário na esteroidogénese a nível adrenocortical origina um estado de hiperandrogenismo com gravidade variável.(2) Esta alteração é comprovada pela evidência de 33% dos casos de SOP apresentarem um excesso de um metabolito androgénio/pro-hormona quase exclusivamente secretado pela suprarrenal, isto é, o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS).(1)

Tanto os androgénios produzidos no ovário como os produzidos na suprarrenal têm como precursor o colesterol, convertido, posteriormente, em DHEAS e androstenediona.(6) A enzima citocromo P450c17 intervém neste processo, regulada, de forma dose-dependente pela LH no ovário e hormona adrenocorticotrofina na suprarrenal, tendo ainda a insulina e o *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) como maiores moduladores extra ováricos.(6) A insulina é apresentada como uma co gonadotrofina que estimula a enzima citocromo P450c17, aumentando os níveis de androgénios produzidos no ovário.(6) Nos ovários, a androstenediona é convertida em testosterona nas células da teca.(6) Por sua vez, a testosterona é convertida nas células da granulosa em estrogénios, via aromatase citocromo p450, cuja transcrição a partir do gene CYP191 é regulada pela FSH.(6) Importa ressaltar que o maior produtor de androgénios em mulheres com SOP é o ovário, sendo a testosterona e a androstenediona os principais androgénios em circulação na SOP.(6)

### **Perfil metabólico e hormonal**

- **Insulinorresistência, hiperinsulinemia e obesidade**

A insulinorresistência pode ser definida como o défice na capacidade da insulina mediar as suas ações metabólicas.(6) Está em íntima relação com a SOP, estando presente em 15 a 33% das mulheres com SOP.(5) Ainda nas mulheres com SOP, aproximadamente 65% desenvolvem diabetes Mellitus tipo 2 (5) e cerca de 30 a 60% têm algum grau de obesidade.(1) Tanto a obesidade como a SOP correlacionam-se com a insulinorresistência, sendo que a maioria das pacientes apresentam um nível de insulinorresistência superior ao que se correlaciona, apenas, com a obesidade.(1) Em estudos recentes foi demonstrado um aumento de incidência de SOP em pacientes com diabetes Mellitus tipo 1, havendo, para já, mais dúvidas do que certezas quanto a esta descoberta.(9)

Igualmente as mulheres com SOP e sem obesidade também apresentam algum grau de insulinorresistência.(9) Cerca de 1,5% das mulheres com SOP têm baixo peso, definido por um Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 18,5 Kg/m<sup>2</sup>.(10) Estas pacientes apresentam também níveis elevados de insulinorresistência, contudo, quando comparadas com pacientes com SOP e peso normal, apresentam níveis insulina pós-prandiais mais elevados.(10) Assim, a insulinorresistência parece ser uma característica intrínseca da SOP.

Caracteristicamente as mulheres com SOP e insulinorresistência apresentam uma diminuição da sensibilidade periférica à insulina, hiperinsulinemia pós-prandial relativa, disfunção muscular mitocondrial e aumento da gordura hepática.(9) Alguns estudos evidenciam dados contraditórios, para o grau de insulinorresistência que as doentes com SOP apresentam, produzem menos insulina do que o esperado; isto, demonstra um grau de disfunção das células  $\beta$  pancreáticas superior ao expectável.(1) Esta disfunção pode ser explicada por um

excesso de ativação do recetor de androgénios nestas células, conseqüente ao excesso de androgénios circulantes, promovendo, desta feita, a hipersecreção de insulina, dano oxidativo e hiperfunção mitocondrial.(6)

Apesar de a SOP e insulinoresistência serem duas entidades em estreita relação, a etiologia da insulinoresistência na SOP ainda é pouco conhecida.(1) Todavia um defeito no transportador celular de glicose 4 e defeitos na eliminação da glicose mediados pela insulina são sugeridos como possíveis causas.(1) Também uma ativação da serina cinase, na via da MAPK-ERK, pode levar a resistência à ação da insulina no músculo esquelético.(8) Esta ativação afeta a via metabólica mas não a via mitogénica da ação da insulina nos tecidos.(8) Adicionalmente, em mulheres com SOP há uma diminuição da *clearance* hepática de insulina.(11)

Um estudo de *Zhang et al* demonstrou uma associação significativa entre o agravamento da insulinoresistência e a exacerbação do fenótipo de SOP.(12) Este dado reforça a possibilidade de a insulinoresistência ter um papel preponderante na patogénese da SOP.

A obesidade assume um perfil sobretudo centrípeto e visceral – padrão tipicamente masculino – presente na SOP pelo estado hiperandrogénico.(8) A aromatase, presente no tecido adiposo, ao converter androstenediona em estrona e testosterona em estradiol, leva ao aumento dos estrogénios, causando inibição da secreção de FSH.(5) Há, portanto, um aumento da relação LH/FSH originando uma posterior hipersecreção de androgénios.(5) Esta, por sua vez, agrava a obesidade na SOP, criando um ciclo de interdependência.(8) As mulheres com SOP parecem ter a capacidade de armazenamento de gordura alterada, levando à acumulação ectópica de lípidos, especialmente no ovário, o que perpetua a insulinoresistência.(13) Desta forma, a obesidade em mulheres com SOP é um indicador do nível de severidade da SOP, aumentando a gravidade das manifestações metabólicas e reprodutivas desta síndrome.(14, 15)

A hiperinsulinemia estimula a secreção de LH e, simultaneamente, atua de um modo sinérgico com esta hormona.(3) Tal interação origina a hiperprodução de androgénios pelas células da teca ovárica e suprarrenal, e também a supressão da produção hepática de globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG).(12, 16) A SHBG liga-se à testosterona, 17 $\beta$ -estradiol e 5-dihidrotestosterona no plasma, controlando a sua taxa de *clearance* metabólica, portanto a diminuição de SHBG conduz ao aumento de androgénios circulantes.(17) Níveis baixos de SHBG são comumente encontrados em mulheres com SOP, sendo estes associados para além do hiperandrogenismo, com obesidade e alterações da sensibilidade à glicose.(17, 18) Por sua vez, em mulheres com SOP, níveis elevados de testosterona estão associados a uma diminuição da sensibilidade à insulina, independentemente do IMC.(19) Da mesma forma, quanto mais elevados os níveis de testosterona, mais grave a disfunção ovulatória, o

hirsutismo e o grau de insulinoresistência.(1, 19) Infere-se assim, a estreita relação entre o estado hiperandrogénico e a insulinoresistência. Na figura 1 é representada esquematicamente a interação entre a hiperinsulinemia, insulinoresistência e ovário.

Ao nível do tecido hepático o excesso de insulina origina uma diminuição da produção de globulina ligante de IGF-1, com conseqüente aumento de IGF-1 livre em circulação. (12) O IGF-1 atua sinergicamente com a insulina, conduzindo ao aumento da secreção de LH.(12) Como conseqüência existe uma hiperprodução de androgénios provocando um deficitário desenvolvimento folicular.(12) Ainda no fígado a hiperinsulinemia e a insulinoresistência estimulam a secreção de *very-low-density lipoprotein* (VLDL), aumento da degradação de *high density lipoprotein* (HDL) e ainda a inibição da ativação da enzima triglicerídeo lípase com conseqüente aumento dos níveis de triglicerídeos.(12) Portanto, existe uma degradação do perfil lipídico em mulheres com SOP.

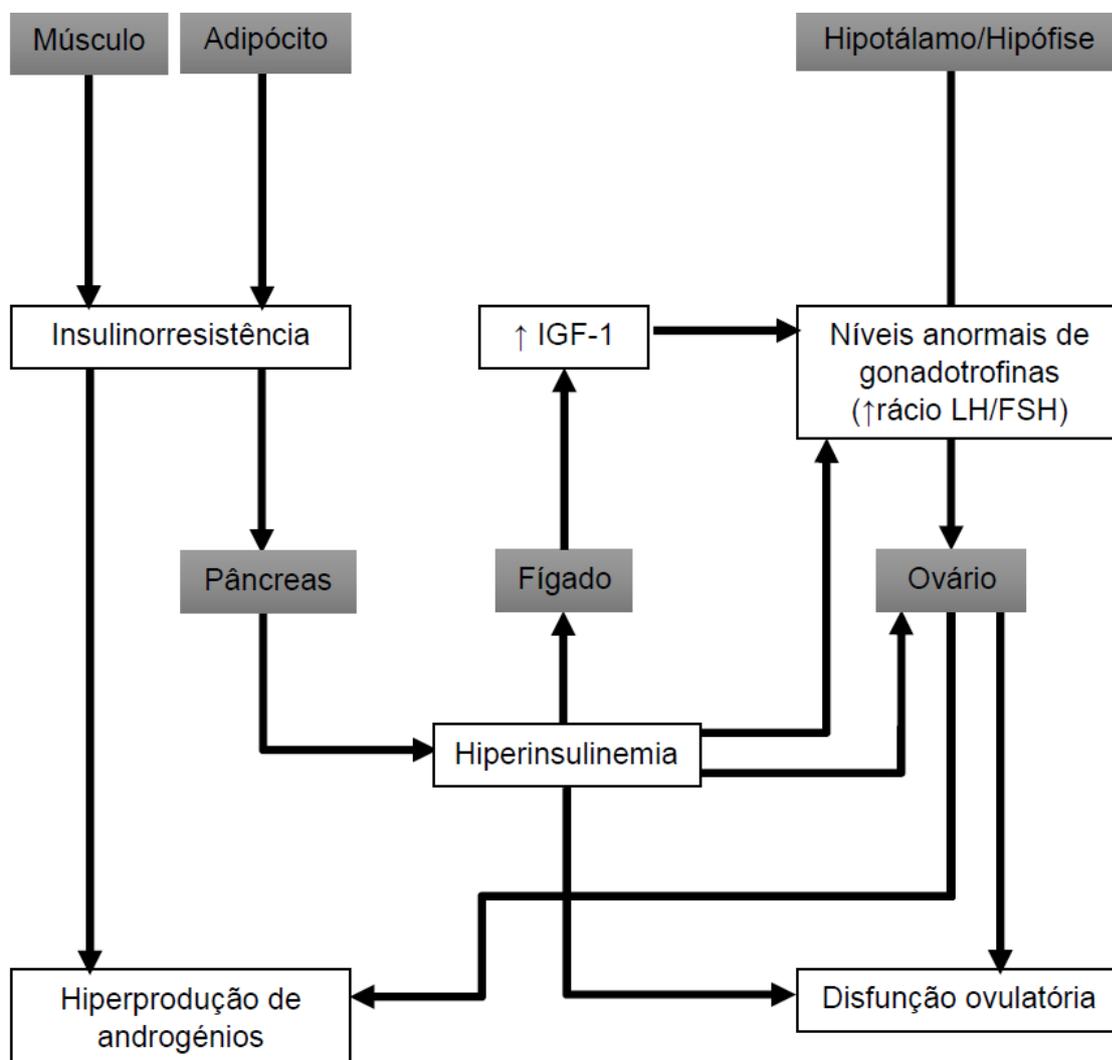


Figura 1- Interação insulinoresistência, hiperinsulinemia e ovário. (imagem elaborada pelo autor)

- **Obesidade e tecido adiposo**

O excesso de peso e o excesso de androgénios têm uma íntima relação, já que a gordura visceral abdominal é favorecida pelo estado hiperandrogénico, o que exacerba o estado de insulinoresistência e hiperinsulinemia compensatória.(2) A hipersecreção de androgénios será, portanto, um pré requisito para a presença de SOP. Desta forma, a obesidade desempenha um papel significativo no agravamento tanto das complicações metabólicas, como endócrinas em mulheres com SOP, com especial ênfase para a infertilidade, insulinoresistência e hiperandrogenismo.(20)

Ao nível do tecido adiposo branco, mulheres com SOP, quando comparadas com grupo controlo, apresentam um aumento da adiposidade e espessura da gordura mesentérica e intraperitoneal, havendo uma correlação positiva com os níveis elevados de androgénios circulantes.(6) Os níveis elevados de androgénios em mulheres com SOP estimulam o aumento do tamanho do adipócito.(6) Tal pode conduzir a uma disfunção do mesmo, tornando-o mais sensível a processos apoptóticos, infiltração por macrófagos e inflamação que, por sua vez, podem diminuir a sensibilidade do adipócito à insulina.(6) Os adipócitos hipertrofiados apresentam uma elevada expressão de genes envolvidos em processos inflamatórios, produzindo um nível elevado de citocinas.(21) O hiperandrogenismo conduz também a uma diminuição da lipólise no adipócito, levando à diminuição da capacidade de armazenamento de lípidos, podendo contribuir para a insulinoresistência presente na SOP.(6)

Embora careça de mais investigação, estudos apontam que a elevação da adipocitocina chemerin pode estar envolvida na patogénese desta síndrome.(9) Os elevados níveis de leptina, independentemente do nível de obesidade, e baixos níveis de adiponectina, mais acentuados nas mulheres obesas, são sugeridos também, como tendo um potencial envolvimento na patogénese da SOP.(7, 15) O hiperandrogenismo reduz os níveis de adiponectinas circulantes e adipocinas com características sensibilizadoras da ação da insulina produzidas no adipócito, contribuindo para a acentuação da diminuição da sensibilidade à insulina presente na SOP.(6)

Já ao nível do tecido adiposo castanho, as mulheres com SOP apresentam, comparando com o grupo controlo, diminuição da termogénese.(6) Tal encontra-se correlacionado negativamente com os níveis de androgénios circulantes, que diminuem a expressão da proteína UCP-1.(6, 22) Há também uma diminuição da termogénese mediada pela leptina, devido a uma resistência central à ação da leptina que altera a comunicação entre os núcleos hipotalâmicos e o tecido adiposo castanho.(6)

Em mulheres com SOP a deficiência de vitamina D é muito comum, com 67 a 85% das mulheres com SOP a apresentarem níveis de 25 hidroxí-vitamina D abaixo de 20 ng/ml, valor

considerado limite inferior da normalidade.(23, 24) Pensa-se que este déficit exacerbe os sintomas de SOP, correlacionando-se inversamente com a percentagem de gordura visceral e níveis mais elevados de hiperandrogenismo e insulinoresistência.(23, 24) Apesar de desconhecido o mecanismo pelo qual ocorre, o déficit de vitamina D pode ser tido como um fator de risco para o desenvolvimento de SOP e insulinoresistência.(23)

- **Autoimunidade e stress oxidativo**

Cada vez mais é investigado o papel do stress oxidativo e da autoimunidade na patogénese da SOP.(7) Isto, deve-se sobretudo à descoberta de uma diminuição significativa dos níveis de aminoácidos circulantes e da diminuição da ação dos linfócitos T reguladores nesta patologia.(7) Também uma maior prevalência de anticorpos antitiroglobulina foi constatada em mulheres com SOP.(7)

O estado metabólico alterado na SOP leva a um aumento da produção de citocinas inflamatórias – interleucina 1 $\beta$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – e à formação de produtos finais de glicação avançada. Estes podem induzir inflamação e stress oxidativo através da sua ligação a recetores específicos. Assim, é originado um estado de inflamação crónica que facilita a apoptose celular, em especial das células da teca e granulosa ovárica, com consequente anovulação. Para além disso, a interleucina 1 $\beta$  inibe a SHBG contribuindo para o estado hiperandrogénico, por outro lado, o TNF- $\alpha$  tem um impacto negativo na ovulação, na regressão do corpo lúteo e no crescimento folicular.(13)

A insulinoresistência também leva a um aumento dos marcadores inflamatórios, especialmente da proteína C reativa (PCR).(21) Estes estão envolvidos no desenvolvimento de aterosclerose, aumento da reatividade da parede dos vasos e dano endotelial, sendo que a produção de PCR é estimulada pelas citocinas interleucina 6 e TNF- $\alpha$ .(21) Mulheres com SOP apresentam níveis superiores de PCR, o que se associa a uma maior taxa de complicações cardiovasculares.(15, 21)

Os macrófagos contidos no tecido adiposo podem secretar prolactina em resposta à inflamação e hiperglicémia.(25) Em situação de normalidade existe uma inibição da decomposição de lípidos nos adipócitos o que estimula a sobrevivência e proliferação das células  $\beta$  pancreáticas e o aumento da sensibilidade do fígado à insulina.(25) Níveis diminuídos de prolactina têm uma correlação negativa com os níveis de glicose plasmática e sensibilidade à insulina, com estudos recentes a demonstrar uma hipoprolactinemia em mulheres com SOP, independentemente do IMC e em todos os grupos etários.(25) Portanto, a anormal secreção de prolactina pode estar envolvida na sensibilidade à insulina em mulheres com SOP.

O músculo esquelético secreta igualmente citocinas e miocinas, com especial destaque para a irisina que pode induzir mudanças no tecido adiposo branco com consequente aquisição de fenótipo de tecido adiposo castanho, através da ativação da proteína UCP-1.(3) O tecido adiposo liberta adipocina e outros marcadores inflamatórios que, conjuntamente com o grande número de citocinas, fatores de crescimento e espécies reativas de oxigénio produzidas, em especial, pelo fígado e ovário, contribuem para o desenvolvimento de um estado inflamatório crónico.(3) Este, conjuntamente com a insulinoresistência e hiperinsulinemia compensatória, tem um papel importante no desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares,(1) sobretudo hipertensão arterial (HTA), eventos tromboembólicos,(4) dislipidemia e esteatose hepática não alcoólica (EHNA).(3)

O estado inflamatório crónico, cada vez mais associado à SOP, agrava a insulinoresistência nesta síndrome.(1) A insulinoresistência e a hiperinsulinemia compensatória a ela associada, mecanismos centrais intrínsecos à SOP, irão perpetuar o estado de disfunção ovulatória.(3) Ainda relativamente ao estado inflamatório crónico, na SOP, é sugerido que a mitocôndria possa ter um papel importante no seu desenvolvimento, sendo que, em mulheres portadoras desta patologia, existe uma redução da massa mitocondrial bem como uma diminuição da sua capacidade oxidativa.(26) Tal é comprovado pela redução do número de cópias de ácido desoxirribonucleico mitocondrial.(26) Assim, esta disfunção mitocondrial irá contribuir para o aumento das espécies reativas de oxigénio e consequente manutenção do estado inflamatório crónico.(26)

Em doentes com SOP está presente um grau de disfunção endotelial independentemente da idade, IMC e alterações metabólicas.(27) Esta disfunção está associada ao aumento dos níveis de PCR, homocisteína e inibidor do ativador de plasminogénio 1, correlacionados também com o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, com consequente aumento do risco cardiovascular sem, contudo, se registar maior ocorrência de eventos tromboembólicos. (21, 27)

- **EHNA e perfil lipídico**

A EHNA é caracterizada pela acumulação hepática de gordura na ausência de doença hepática crónica causada por consumo de álcool, tratamento com medicação hepatotóxica e hepatites autoimunes ou víricas.(28) Pode, ainda, evoluir para esteatohepatite não alcoólica e, sendo uma doença com evolução progressiva e assintomática, há uma correlação positiva entre os valores de androgénios circulantes e os valores de alanina aminotransferase.(6)

Independentemente da presença de obesidade, a SOP é associada a um maior risco de desenvolver EHNA, sendo esta mais comum em mulheres com hiperandrogenismo.(3) Os níveis de hiperandrogenismo sérico são superiores quando presentes, concomitantemente,

SOP e EHNA.(3, 6) Níveis de testosterona sérica superiores a 3 mmol/L estão associados a um maior risco de desenvolver EHAN, sendo que, quando presente o fenótipo hiperandrogénico da SOP existe maior percentagem de gordura hepática.(28) A leptina, visfatina e resistina podem ter um papel na etiologia da EHNA, sabendo que, esta, ao induzir resistência hepática à ação da glicose pode agravar a insulinoresistência na SOP.(28) A insulinoresistência irá aumentar o fluxo de ácidos gordos livres a chegar ao fígado, através da diminuição da inibição da lipólise mediada pela insulina, causando, assim, a acumulação hepática de gordura e dislipidemia.(29)

O excesso de androgénios em fases precoces do desenvolvimento da SOP gera um excesso de partículas de *low density lipoprotein* (LDL) em circulação, contribuindo, deste modo, para a deterioração do perfil lipídico na SOP.(30) Igualmente, é apontado que os androgénios interferem no eixo renina-angiotensina-aldosterona, conduzindo ao aumento dos níveis de renina e, conseqüentemente, aldosterona.(30) Este facto contribui para o aumento da pressão arterial verificado em doentes com SOP.(30) Assim, quanto maior o estado de hiperandrogenismo, maiores os índices pró aterogénicos, tensão arterial e pior o perfil lipídico.(30)

Recentemente a microbiota intestinal foi apontada como tendo um papel na etiologia da SOP.(13) Como mecanismos prováveis para esta relação são sugeridas alterações na permeabilidade intestinal, na absorção de ácidos gordos de cadeia curta, de energia e ainda nas vias do metabolismo dos lipopolissacarídeos.(13)

### **Genética, epigenética e fatores ambientais**

Atualmente é sugerido que a SOP é originada por uma complexa interação entre fatores ambientais e genéticos.(16) Apesar de poder ter início intrauterino,(2, 4) fatores como restrição do crescimento fetal, mãe fumadora, diabetes ou HTA durante a gravidez, recém nascido pequeno para a idade gestacional e exposição, *in útero*, a androgénios são sugeridos como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de SOP.(2, 3) Todos estes fatores originam uma maior produção de glicocorticoides que, por sua vez, irão induzir alterações epigenéticas.(3) Assim, estes recém nascidos têm uma maior predisposição a obesidade na infância, insulinoresistência e SOP.(2, 3) Também é sugerido que a exposição a androgénios *in útero* possa ter o mesmo efeito, uma vez que a atividade da aromatase placentar, que protege o feto de qualquer excesso de androgénios, apresenta-se diminuída em mulheres com SOP.(6) Assim, recém nascidos do sexo feminino cujas mãe sejam portadoras de SOP têm maior suscetibilidade para desenvolver a mesma patologia.(6)

Grávidas com SOP têm um excesso de HAM circulante promovendo a exposição do feto a níveis elevados desta hormona, facto apontado como possível fator de risco para o desenvolvimento de SOP.(6)

Também a exposição, durante períodos críticos de desenvolvimento fetal, a fármacos como antiepiléticos e valproato de sódio é associada à indução de um fenótipo *SOP-like* em mulheres em idade reprodutiva.(2) Nestas, as células da teca, têm uma matriz genómica e molecular semelhante às células da teca em mulheres com SOP.(2)

A influência da epigenética no desenvolvimento da SOP é um fator etiológico cada vez mais aceite,(2, 4) sendo a testosterona e a glicose apontadas como modificadores epigenéticos da expressão fenotípica nesta patologia.(13) A hipometilação do gene LHCR aumenta a expressão do mesmo, aumentando a sensibilidade aos pulsos de LH, sendo este apontado como um mecanismo possível na suscetibilidade ao desenvolvimento de SOP.(13) Adicionalmente, a exposição a androgénios no período pós natal precoce pode induzir alterações epigenéticas em genes codificadores da função ovárica.(6)

O Bisfenol A - um químico sintético com atividade estrogénica - pode ser um modificador epigenético em mulheres com SOP.(6) Tal é sugerido pelo facto de apresentar uma correlação positiva com o desenvolvimento de SOP.(6)

O carácter genético equacionado para a etiologia da SOP, é consolidado em estudos em gémeos monozigóticos, nos quais a hereditariedade da SOP ascende aos 70%,(1) havendo maior concordância nestes do que entre gémeos dizigóticos.(5) O aumento do nível de androgénios e insulinoresistência em descendentes diretos de doentes com SOP reforça, também, o carácter genético desta síndrome.(9)

Sendo uma patologia multifatorial, a SOP é uma síndrome com um complexo poligénico herdado,(1) com provável transmissão autossómica dominante.(5) Apesar de ainda não haver um gene específico identificado como causador de SOP,(5) AMHR2, DENND1A, ERBB4 (conhecido também como HER4), FDFT1, FSHB, FSHR, GATA4, HMGA2, INSR, IRS1, LHCGR, NEIL2, proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR- $\gamma$ ), RAB5B, SUOX e THADA são potenciais genes envolvidos na matriz genética da SOP.(1,7) Estes genes estão, essencialmente, relacionados com a ação da insulina, das gonadotrofinas, crescimento de órgãos e desenvolvimento dos folículos ováricos.(1,7) Já a ocorrência de polimorfismos nos genes IRS1 e PPAR- $\gamma$  parecem ter um efeito protetor no desenvolvimento de alguns fenótipos de SOP.(7)

Diferentes estudos apoiam que a herança genética da SOP não reside apenas em um gene específico mas associada à transmissão de um *loci*.(1, 7) Atualmente os *loci* que contêm os genes DENND1A, FSHR e THADA são os candidatos mais fortes.(6)

Os *micro ribonucleic acids* (miRNAs) são pequenos ácidos ribonucleicos não codificantes expressos em diversos órgãos e tecidos cuja principal função, a regulação da expressão gênica, é realizada através da clivagem de ácidos ribonucleicos mensageiros ou pela inibição da translação dos mesmos.(31-33) Em portadoras de SOP há alterações na expressão de alguns miRNAs ao nível do plasma, líquido folicular, células da granulosa e tecido adiposo.(31-33) Especificamente, os miRNAs alterados, têm funções ao nível da angiogénese, das vias de sinalização da proteína p53, da apoptose, do sistema imune, da resposta a espécies reativas de oxigénio e do metabolismo androgénico e lipídico, condicionando, assim, implicações diretas na patogénese da SOP.(31, 33) Também é sugerido que a anormal regulação e expressão dos miRNAs, em particular os envolvidos na proliferação e apoptose das células da granulosa, possa estar envolvida no anormal desenvolvimento folicular na SOP.(31, 33)

Por fim, na SOP, os miRNAs ao regularem a expressão do gene codificador do transportador de glicose 4 podem ter um papel preponderante no desenvolvimento de insulinoresistência e alterações do metabolismo da glicose.(31-33)

## **Diagnóstico**

### **Critérios**

Com uma apresentação clínica muito variável, até ao diagnóstico de SOP ser realizado decorrem cerca de dois a três anos.(1) É de salientar que para o diagnóstico desta entidade são utilizadas três diferentes conjugações de critérios de diagnóstico.(1) Apesar de diferenças intrínsecas, baseiam-se nas mesmas características, isto é, no hiperandrogenismo, na disfunção ovárica e na morfologia ovárica poliquística.(1)

Atualmente os critérios de *Rotterdam* são os mais utilizados e apoiados por múltiplas sociedades científicas,(2) entre as quais a *International PCOS Network*.(3) De acordo com estes critérios, o diagnóstico de SOP é feito quando estão presentes pelo menos dois dos seguintes, disfunção ovulatória, ovários com morfologia poliquística, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico.(1, 2) A AE-PCOS defende que para o diagnóstico de SOP é mandatória a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico associado a disfunção ovárica, seja disfunção ovulatória ou ovários com morfologia poliquística. (1, 2) Por último, segundo os critérios do NIH a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e disfunção ovulatória é suficiente para diagnosticar SOP.(1, 2) Aquando do diagnóstico de SOP uma descrição detalhada dos critérios utilizados e das comorbilidades associadas deve ser sempre realizada.(2) Na Tabela 1 encontram-se resumidas as principais características dos diferentes critérios diagnósticos.

O diagnóstico de SOP é sobretudo de exclusão.(3) Por conseguinte, em qualquer situação devem ser excluídas etiologias secundárias que podem mimetizar a sintomatologia da SOP como a hiperprolactinemia, a falência ovárica prematura, a disfunção tiroideia, a hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica e a gravidez(1, 2, 34). Apesar de mais raras, Síndrome de Cushing, acromegalia, tumores secretores de androgénios, insulinoresistência severa (síndrome HAIRAN) e síndromes de lipodistrofia, devem manter o clínico alerta.(1, 34)

Nas adolescentes a morfologia poliquística não deve ser utilizada para diagnóstico da SOP já que a morfologia ovárica poliquística pode estar presente sem que seja patológica.(1) Mesmo em pacientes adultas, a morfologia poliquística deve ser cuidadosamente avaliada, já que 62% das mulheres com normal ovulação irão apresentar esta morfologia ovárica.(16)

Adicionalmente, nas adolescentes outro desafio ao correto diagnóstico de SOP será a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, durante 2 a 3 anos após a menarca, responsável por condicionar irregularidades menstruais.(9) No caso de uma adolescente com suspeita de SOP é sugerido que cumpra as três premissas dos critérios de *Rotterdam* para ser realizado o diagnóstico.(16)

**Tabela 1. Características dos Critérios de diagnóstico**

	<b>Hiperandrogenismo clínico/bioquímico</b>	<b>Disfunção Ovulatória</b>	<b>Ovários com morfologia poliquística</b>
<b>Critérios Rotterdam</b>	SIM	SIM	SIM
<b>Critérios AE-PCOS</b>	SIM	SIM	SIM
<b>Critérios NIH</b>	SIM	SIM	NÃO OBRIGATÓRIO

### **Fenótipos**

Com base nos diferentes critérios de diagnóstico e nas suas características, podem ainda ser definidos vários fenótipos.(1, 2) O fenótipo mais severo, definido pelos critérios da NIH, será aquele que apresenta hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, com ou sem a presença de ovários com morfologia poliquística, sendo designado fenótipo clássico de SOP.(1, 2) Este pode ser ainda denominado fenótipo A ou SOP completo, caso apresente as três características descritas, ou fenótipo B, se presentes hiperandrogenismo e disfunção ovulatória.(1) Num patamar intermédio na escala de gravidade, o fenótipo C ou fenótipo SOP ovulatório, apresenta hiperandrogenismo e ovários com morfologia poliquística,(2) sendo

definido pelos critérios de *Rotterdam* e pelos critérios da AE-PCOS.(1) Por último, o menos grave, definido pelos critérios de *Rotterdam* isoladamente, o fenótipo D ou não-hiperandrogénico,(1) que apresenta ovários com morfologia poliquística e disfunção ovulatória.(2) Na tabela 2 apresentam-se resumidas as principais características dos vários fenótipos.

Os diferentes fenótipos correlacionam-se em intensidades diferentes com disfunção metabólica e insulinoresistência, sendo mais intensa esta relação no fenótipo clássico, seguindo-se o fenótipo SOP ovulatório e, por último, o fenótipo não hiperandrogénico.(2, 15)

**Tabela 2. Características dos Fenótipos**

	<b>Crítérios de Diagnóstico</b>	<b>Hiperandrogenismo</b>	<b>Disfunção Ovulatória</b>	<b>Ovários com Morfologia Poliquística</b>
<b>Fenótipo A</b>	NIH	SIM	SIM	SIM
<b>Fenótipo B</b>	NIH	SIM	SIM	NÃO
<b>Fenótipo C</b>	AE-PCOS e <i>Rotterdam</i>	SIM	NÃO	SIM
<b>Fenótipo D</b>	<i>Rotterdam</i>	NÃO	SIM	SIM

### **Diagnóstico clínico, hormonal e imagiológico**

Quando utilizados os critérios de *Rotterdam* o hiperandrogenismo está presente em 60 a 80% dos diagnósticos de SOP.(3) Habitualmente com início na puberdade, o hiperandrogenismo clínico, deve ser suspeitado na presença de hirsutismo, o seu marcador mais evidente e comum.(2) Adicionalmente a presença de acne ou alopecia podem ser, também, marcadores de hiperandrogenismo apesar de, isoladamente, terem maior associação com outras etiologias que não a SOP.(2)

Hirsutismo pode ser definido como a presença, em excesso, de pelos terminais em zonas onde tipicamente aparecem no sexo masculino.(1) Comumente é avaliado usando uma escala visual, a escala de *Ferriman-Gallwey* modificada, na qual uma pontuação de pelo menos 8 é considerado anormal, sendo considerado hirsutismo grave a partir de 15.(1) É importante questionar a realização de tratamentos prévios de remoção de pelos e, no caso destes terem sido realizados, avaliar o grau de pilosidade pré tratamento.(1)

Quando é evidenciado um excesso de concentração de androgénios em circulação pode ser inferida a presença de hiperandrogenismo bioquímico, essencial de aferir nas doentes sem evidência clara de hiperandrogenismo clínico.(1) O marcador mais sensível de hiperandrogenismo bioquímico será a concentração sérica de testosterona livre,(2) aumentada em cerca de 60% das pacientes com SOP.(5) Todavia, devido à falta de standardização dos métodos de diagnóstico não existe um *cut-off* universal para a realização do diagnóstico de níveis elevados de testosterona livre, o que pode causar algumas limitações na correta interpretação de resultados.(3) Por conseguinte, aquando do estudo de hiperandrogenismo bioquímico a concentração sérica de testosterona livre deve ser avaliada conjuntamente com os níveis de testosterona total.(1) A avaliação dos níveis de DHEAS e de progesterona é opcional no estudo do hiperandrogenismo, mas pode identifica-lo em mais 15 a 20% das mulheres do que a testosterona total e livre isoladamente medidas.(1) Devem ser utilizados, tanto quanto possível, os testes mais sensíveis e específicos para a avaliação de hiperandrogenismo bioquímico.(1)

A disfunção ovulatória inicia-se habitualmente pouco após a menarca, manifestando-se principalmente através de oligomenorreia, ciclos com duração superior a 35 dias.(2) Pode manifestar-se, também, como eumenorreia, ciclo com duração de 28 dias, amenorreia, ausência de menstruação e, em raros casos, sob a forma de polimenorreia, ciclos com duração inferior a 21 dias.(1) Apesar de não ser necessário para o diagnóstico SOP, o doseamento dos níveis de LH e FSH podem ser realizados para determinar a razão LH/FSH.(16) Esta determinação revela a sua utilidade quando obtido um valor superior a 2, geralmente considerado muito sugestivo de SOP.(16)

Ainda que intrinsecamente associado à SOP, o termo poliquístico é incorretamente utilizado, uma vez que, a aparência poliquística dos ovários encontrada em algumas pacientes, resulta da acumulação ovárica de folículos em diferentes estádios de evolução, inclusive atresicos.(2) A morfologia poliquística é avaliada através de ultrassonografia transvaginal, sendo confirmada a sua presença quando o volume ovárico for superior ou igual a 10 cm<sup>3</sup> - ou 10mL - ou presença de número aumentado de folículos antrais.(2) Estes são folículos visualizados como quistos no córtex ovárico medindo entre 2 e 9 mm, nunca atingindo o tamanho folicular pré-ovulatório de pelo menos 16 mm.(1, 5) Deve, ainda, ser verificada a ausência de um folículo dominante, indicativo de um estado pré-ovulatório.(1, 5)

A contagem de folículos antrais, usando ultrassonografia transvaginal de frequência convencional, é considerada aumentada quando em número superior a 12.(16) Tal pode sobrestimar o diagnóstico de morfologia poliquística em pacientes com SOP.(3) No caso de ser utilizada ultrassonografia transvaginal de alta frequência, excedendo os 8MHz, o número de folículos antrais é considerado aumentado se for de pelo menos 18 a 25.(3, 5, 16) Apesar

da concentração de HAM em circulação poder antecipar o valor de folículos ovários em mulheres saudáveis ou com SOP,(2) a mensuração da concentração da HAM continua a necessitar de uma ecografia transvaginal para ser válida.(1)

Relativamente à exclusão de etiologias secundárias para o diagnóstico de SOP, segundo a AE-PCOS, em todas as mulheres deve ser realizada a medição de hormona tiro-estimulante sérica, de prolactina, de 17-hidroxiprogesterona e um teste de gravidez.(16) A medição de LH, FSH e estradiol devem, também, ser realizadas para a exclusão de insuficiência ovária prematura ou amenorreia hipotalâmica.(16) Na eventual suspeita de outras patologias mais raras que possam mimetizar a SOP, como Síndrome de Cushing, testes dirigidos devem ser considerados.(16)

A síndrome metabólica, na SOP, apresenta uma prevalência duas vezes superior face à população geral.(16) Esta é definida por um conjunto de sinais e sintomas, que incluem a presença de pelo menos três entre a hiperinsulinemia, a diabetes Mellitus ou a tolerância diminuída à glicose, o aumento do perímetro abdominal, a HTA e a dislipidemia.(8, 29) Esta última é o distúrbio metabólico mais frequente em doentes com SOP,(8) manifestando-se através da elevação dos níveis de LDL, VLDL e triglicédeos e pela diminuição dos níveis de HDL.(21) Assim, mulheres com SOP têm um maior risco cardiovascular.(21) Nestas doentes há, também, uma maior prevalência de apneia obstrutiva do sono, EHNA, doença cardiovascular e distúrbios do humor.(16)

A SOP tem um maior impacto psicopatológico quando comparada a doenças crónicas como asma, artrite e diabetes Mellitus.(3) Ainda em relação entre a SOP, os distúrbios de humor e ansiedade, esta será mais prevalente em doentes jovens enquanto a depressão o será nas doentes mais velhas.(35)

Assim, a AE-PCOS e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomendam, em cada consulta, a avaliação da tensão arterial, IMC, circunferência da cintura e sintomas depressivos.(16, 21, 29) Recomendam, também, a realização de um perfil lipídico ao diagnóstico de SOP, repetindo-o a cada dois anos, e uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) a cada 5 anos.(16, 21, 29) Quanto às indicações para a realização da PTGO não há um consenso estabelecido, com a AEPCOS e a *European Society of Endocrinology* a recomendarem a sua realização em todas as mulheres obesas com SOP e mulheres não obesas com SOP e com fatores de risco adicionais.(11) Já a *Endocrine Society* aconselha a sua realização em todas as mulheres com SOP, enquanto a *European Society of Human Reproduction and Embriology* e a *American Society of Reproductive Medicine* apontam que deve ser realizada em mulheres com SOP e obesidade ou hiperandrogenismo e anovulação ou *acantose nigricans* ou história de diabetes gestacional ou história familiar de diabetes Mellitus tipo 2.(11) Por fim, a *American Diabetes Association* indica que a PTGO deve ser

realizada em todas as mulheres com SOP e excesso de peso ou obesidade.(11) Em doentes com SOP e excesso de peso devem, ainda, ser procurados sintomas de apneia obstrutiva do sono.(16)

Para a avaliação da EHNA o *gold standard* será a biópsia hepática, contudo, é um método invasivo e, como tal, é mais utilizada a ecografia abdominal. Em alternativa deve ser selecionada a ressonância magnética para avaliar a EHNA.(28)

A *acantose nigricans*, caracterizada por hiperqueratose e hiperpigmentação cutânea, ocorre sobretudo ao nível da região posterior do pescoço, axilas, virilhas e flexuras, existindo uma forte correlação entre esta e a presença de insulinoresistência.(2)

Para avaliar corretamente a insulinoresistência e a hiperglicemia compensatória, o método ideal seria um *clamp* euglicémico hiperinsulinémico.(2) Contudo, esta é uma técnica raramente disponível e complexa, sendo utilizada, em alternativa, a PTGO.(2) Neste contexto, quando comparada com o valor da hemoglobina glicada e medição dos valores da glicose aleatoriamente, a PTGO apresenta melhores resultados apresentando alterações em 38% dos casos assintomáticos.(1, 11) A insulinoresistência pode, também, ser calculada através do *homeostasis model assessment of insuline resistance*.(36)

### **Futuros marcadores diagnósticos**

Dada a elevação do TNF- $\alpha$  na SOP, o doseamento dos seus níveis séricos poderá vir a ser utilizado como um biomarcador da presença desta síndrome.(13) Recentemente foi proposto o uso de metabolitos urinários voláteis como possível diagnóstico não invasivo de SOP.(37) Outro possível marcador com grande valor na previsão do diagnóstico de SOP poderá ser o valor de SHBG dada a sua elevação quando diagnosticada SOP e a sua posterior diminuição após tratamento.(17)

A emergência de novos dados permite concluir que os miRNAs têm um papel no desenvolvimento de SOP.(38) Assim, é sugerido o seu possível valor diagnóstico de SOP como um método não invasivo.(38) Estudos recentes com o miRNA-320 permitem concluir que os seus níveis séricos estão significativamente reduzidos em portadoras de SOP, podendo, portanto, auxiliar no seu diagnóstico.(38)

### **Tratamento**

Sendo a SOP uma patologia tão multifacetada, cada paciente é única, com o seu fenótipo, com comorbilidades associadas, com objetivos e preocupações devendo, portanto, ser implementado um tratamento personalizado.(1) Os seus principais alvos são o hiperandrogenismo, a disfunção menstrual, a proteção do endométrio, a infertilidade por disfunção ovulatória e a melhoria do *status* metabólico.(1) O tratamento deve ser iniciado o

mais precocemente possível após o diagnóstico com o objetivo de diminuir o risco de potenciais complicações.(13)

De salientar que a maioria dos fármacos atualmente utilizados no tratamento da SOP têm um uso *off-label*,(2) não existindo, também, nenhuma terapêutica *gold-standard*.(13)

### **Hiperandrogenismo**

No tratamento dos sinais e sintomas inerentes ao hiperandrogenismo na SOP, usualmente são utilizadas técnicas cosméticas, fármacos tópicos e orais.(2) Previamente à instituição de tratamento farmacológico todas as mulheres devem ser sujeitas a modificações de estilo de vida.(39) Aumento do exercício físico, perda de peso e ajuste da dieta são a base da mudança de estilo de vida.(1, 29) Apenas com a perda de 5 a 10% do peso corporal há uma redução dos níveis de androgénios circulantes, contribuindo, portanto, para a melhoria do hirsutismo.(39)

O principal objetivo do tratamento será a supressão do estado hiperandrogénico, isto é, a diminuição da concentração de androgénios circulantes para valores normais sendo, para tal, a contraceção hormonal combinada (CHC) oral utilizada em primeira linha.(2) Porém não há estudos a demonstrar qual a CHC oral mais eficaz a ser instituída.(16) Outra CHC como o anel vaginal e o adesivo contraceptivo, embora menos eficazes que a CHC oral, podem também ser utilizados.(1)

Sendo um derivado da biguanida, a metformina inibe a complexa cadeia respiratória ao nível da mitocôndria, em especial no fígado, diminui a gliconeogénese e aumenta a sensibilidade à insulina.(11) Promove ainda um significativo incremento dos níveis de SHBG, com consequentemente redução dos níveis de androgénios circulantes em mulheres com SOP.(1, 14) Apesar disso, a metformina não tem indicação para ser utilizada isoladamente no tratamento do hirsutismo, sendo mais utilizada no tratamento das complicações metabólicas associadas à SOP.(1)

A CHC oral aumenta os níveis de SHBG através do aumento da sua ligação à testosterona livre e, como tal, diminui os níveis de testosterona livre circulante.(5) Como principal efeito adverso, esta origina a deterioração do perfil metabólico e, consequentemente, aumento do risco cardiovascular.(39) Embora numa ação dependente da dose e do grau de obesidade, o componente estrogénico dos contraceptivos diminui a sensibilidade à insulina na SOP, sendo o componente progestativo o principal responsável pela alteração do perfil lipídico.(39)

Para mais, visando o tratamento do hirsutismo, podem ser administrados por via oral bloqueadores dos recetores androgénios como a espironolactona na dose de 100mg/dia ou a flutamida na dose de 250mg duas vezes ao dia quando verificada intolerância à espironolactona.(16) Podem ainda ser administrados inibidores da 5 $\alpha$ -redutase,

nomeadamente o finasterida.(1) Já por via tópica, os inibidores da ornitina descarboxilase folicular - eflornitina e ornitina ambas a 13,9% - são boas opções.(1) Quanto a terapêuticas cosméticas, a depilação pode ser uma técnica coadjuvante no tratamento.(1)

Relativamente à terapêutica do acne, em conjunto com a CHC, podem ser prescritos retinóides, antibióticos e peróxido de benzoílo tópicos.(2) Podem ainda ser utilizados isotretinoína e antibióticos orais.(1) A isotretinoína é um dos fármacos mais populares para o tratamento do acne, contudo, aumenta o peso, os níveis de triglicérides e tem um efeito potencialmente teratogénico, com necessidade de utilização concomitante de contraceção eficaz, não devendo, por isso, ser rotineiramente administrado em mulheres com o diagnóstico de SOP.(13) Já para alopecia o uso de minoxidil tópico deve ser a primeira linha de tratamento,(13) sendo que, o uso de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase (finasterida) e transplantação capilar, conjuntamente à CHC oral podem, também, ser opções a considerar.(1)

### **Disfunção ovárica e infertilidade**

A disfunção ovárica aumenta o risco de cancro do ovário, hiperplasia do endométrio e, conseqüentemente, cancro do endométrio.(2, 3) Quando comparadas com a população em geral as mulheres com SOP têm três vezes mais possibilidade de desenvolver cancro do endométrio.(8) Estas têm, também, uma maior prevalência de infertilidade, sobretudo devido à disfunção ovulatória.(8) Têm ainda maior risco de sofrer abortamento espontâneo, parto pré-termo e complicações obstétricas como diabetes gestacional e pré-eclâmpsia.(8, 29) Na presença de infertilidade, em todo o caso, deve ser avaliada a presença de fator masculino.(3) Assim, neste âmbito a individualização do tratamento ganha outra dimensão pois, ao interferir com o projeto reprodutivo da mulher, pode ser uma grande causa de depressão e ter enorme impacto na qualidade de vida da mulher.(2) Logo, para o tratamento da disfunção ovárica é importante saber se pretende engravidar brevemente ou não.(2)

- **Terapêutica médica**

Em todo o caso, a primeira linha de tratamento deve passar por mudanças de estilo de vida.(3) A perda de 5 a 7% do peso, em caso de excesso de peso, é geralmente suficiente para a regularização do ciclo menstrual e ovulação espontânea.(3) As evidências demonstram maior taxa de nascidos vivos e melhorias na ovulação, em doentes submetidas, *ab initio*, a mudanças de estilo de vida e, somente depois, a terapêutica com indutores de ovulação, quando comparadas com aquelas submetidas, inicialmente, a esta terapêutica medicamentosa.(40) Se a doente deseja engravidar num curto espaço de tempo, o tratamento com um agente indutor da ovulação é a opção a considerar caso esteja presente disfunção ovulatória.(1) Portanto, e em primeira linha, deve ser administrado citrato de clomifeno (CC).(1, 14) Este é

um modulador seletivo dos recetores de estrogénios com propriedades estrogénicas e anti estrogénicas,(13) tendo como grandes vantagens o seu baixo custo e ainda a sua fácil administração.(14) Ao nível do hipotálamo, este atua antagonizando os recetores de estrogénios com conseqüente estimulação da secreção de FSH, favorecendo, portanto, a ovulação.(41) O seu efeito estrogénico é evidenciado através do aumento dos níveis de SHBG.(41) Como principal efeito secundário é destacada a presença de afrontamentos e suores e ainda uma taxa de gravidezes múltiplas de 5 a 8%.(41) Deve ser iniciado na dose de 50mg/dia durante 5 dias, no dia 2 a 5 após menstruação espontânea ou induzida por progestativo, podendo ser administrado até à dose máxima de 150mg/dia.(14) Se após 3 ciclos de CC não existirem resultados satisfatórios, deve ser considerada a falha da terapêutica com este fármaco.(14) Neste caso deve ser introduzido um adjuvante ou substituto do CC, o letrozol.(14)

O letrozol é um inibidor da aromatase que atua através da inibição do *feedback* negativo dos estrogénios no hipotálamo.(13, 41) Conseqüentemente, conduz ao aumento dos níveis de FSH mantendo os mecanismos centrais de *feedback* intactos, uma vez que não bloqueia os recetores de estrogénios.(13, 41) Este deve ser administrado durante 5 dias após o dia 3 do ciclo na dose de 2,5 mg/dia, podendo a dose máxima atingir os 7,5 mg/dia.(3, 14) Em alternativa pode ser utilizado anastrozol, também um inibidor da aromatase.(13) De acordo com estudos recentes o letrozol parece estar associado a melhores taxas de sucesso na ovulação e de nados vivos ao nascimento quando comparado com o CC.(3, 16, 41) Ainda em comparação com o CC, este apresenta menos ocorrência de afrontamentos e suores e ainda uma menor percentagem de recrutamento multifolicular, o que se traduz em menor taxa de gravidezes múltiplas.(41) Também apresenta resultados superiores na melhoria dos distúrbios de humor inerentes à SOP.(35)

A metformina ao atuar nas células da teca do ovário diminui a produção de androstenediona.(11, 42) Para além disso, em doentes com SOP, aumenta a frequência de ovulações sendo um fármaco eficaz, seguro e de baixo custo.(43) Apesar de isoladamente poder melhorar a disfunção ovulatória,(13) quando comparada com o CC apresenta uma taxa de gravidez e de nados vivos significativamente inferior.(41) Assim, o seu uso isolado é controverso devendo, preferencialmente, ser utilizada em adição ao CC melhorando o sucesso deste.(1, 41)

Nesta fase pode ser utilizada a indução da ovulação através da administração de gonadotrofinas como a FSH recombinante e a gonadotrofina menopáusica humana.(13) Dois dos grandes riscos desta terapêutica são a hiperestimulação ovárica e a elevada taxa de gravidezes múltiplas.(14, 41) Na perspetiva de reduzir estas complicações devem ser administrados regimes de baixa dose.(14, 41)

- **Cirurgia**

Pode ser ainda ser ponderada a realização de *Drilling* ovárico,(1) no qual, através de uma abordagem laparoscópica, entre 4 a 10 quistos são puncionados, usando electrocauterização ou laser, com o objetivo de restaurar a função ovárica.(5, 14) Esta reduz os níveis de androgénios circulantes podendo contribuir, posteriormente, para a redução da glicemia e da concentração de LH circulante.(44) Apesar de induzir a ovulação em mulheres com SOP e anovulação, é uma técnica ainda bastante controversa quanto ao efeitos a longo prazo.(5)

- **Procriação medicamente assistida**

Se ocorrer falência de todas estas terapêuticas, ou caso a mulher não deseje ser submetida a terapêutica de segunda linha, esta pode optar por técnicas de reprodução assistida como fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática.(1, 13) Novamente, uma das grandes complicações envolvendo estas técnicas é a hiperestimulação ovárica.(14) Atualmente é equacionada a aplicação de maturação in vitro de oócitos, o que evita a ocorrência de hiperestimulação ovárica, porém, apresenta menor taxa de nados vivos quando comparada com as técnicas convencionais.(14)

- **Complicações**

Em todas as terapêuticas utilizadas na SOP para melhoria da fertilidade, o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica está aumentado, assim como o risco de gestações múltiplas.(14) Assim, deve ser feita, durante o período de tratamento, uma avaliação ecográfica do crescimento folicular e ovulação com o objetivo de minimizar o risco destas complicações.(14)

### **Melhoria do Status Metabólico**

O tratamento da SOP é um contínuo que vai para além dos distúrbios menstruais e sinais e sintomas de hiperandrogenismo, algo que muitas vezes é esquecido.(44) As mudanças de estilo de vida devem ser um dos pilares do tratamento, aplicáveis a todas as mulheres com SOP.(2) A perda de 5% ou mais do peso corporal em doentes obesas com SOP é associada a melhoria da função ovulatória e menstrual, a diminuição do estado hiperandrogénico e a melhoria do *status* metabólico.(1, 13, 29) Nestas mulheres o exercício físico melhora a insulinoresistência, a função vascular, a dislipidemia, a EHNA e contribui para o bem estar psicológico.(13, 29) Melhora ainda o estado de disfunção endotelial independentemente da percentagem de peso perdido,(39) devendo ser recomendados, pelo menos, 30 minutos por dia de exercício de média intensidade, 3 a 5 vezes por semana.(8) Assim, a mudança de estilo

de vida induz alterações significativas ao nível de redução do IMC, melhoria do estado de insulinoresistência e melhoria da disfunção ovárica na SOP.(45)

De acordo com a AE-PCOS, em mulheres obesas ou com excesso de peso e SOP, deve ser recomendada uma perda de peso de 5 a 10% num curto período de tempo e, a longo termo uma perda entre 10 e 20% do peso corporal.(29) A implementação de uma dieta saudável pode melhorar o estado inflamatório crónico, uma vez que inibe as vias do processo inflamatório, porém, serão necessários mais que três meses para obter estes resultados.(46) Mulheres com SOP têm um nível metabólico basal mais baixo quando comparado com mulheres saudáveis.(47) Apesar de não haver consenso sobre qual será o melhor plano alimentar na SOP,(48) este pode passar por uma reduzida ingestão calórica, entre 500 a 1000 kcal/ dia, conjugada com o aporte de baixas quantidades de ácidos gordos saturados, de fibras e hidratos de carbono com baixo índice glicémico.(47, 49) Também pode ser definida uma dieta cetogénica, consistindo num protocolo nutricional com apenas 30g de hidratos de carbono por dia e aumento das porções de proteínas e gorduras.(48) Em mulheres com SOP esta dieta reduziu significativamente a insulinoresistência, os níveis de androgénios e os níveis de LH, bem como melhorou significativamente o perfil lipídico.(48) Assim, a dieta em conjugação com o exercício físico conduz a uma redução do grau de insulinoresistência dos tecidos.(49) Consequentemente, há uma diminuição dos níveis de insulina circulante como resultado do aumento do uso de energia pelos tecidos, culminando numa diminuição do peso corporal.(49)

Estudos demonstram uma maior redução da quantidade de gordura hepática com a implementação de dieta mediterrânica na SOP.(28) A dieta mediterrânica, nestas doentes, pode ajudar, também, à melhoria da HTA, contribuir para a regularização menstrual e da homeostase da glicose e melhorar o perfil lipídico.(50) Uma das substâncias encontradas na dieta mediterrânica que mais parece contribuir para esta melhoria é o resveratrol, que se encontra presente em uvas, algumas bagas e vinho tinto. (50) Este, quando administrado em mulheres com SOP, originou uma diminuição significativa nos níveis de testosterona, de DHEAS, dos níveis de insulina e, ainda, aumento da sensibilidade à insulina.(50)

Parece ser consensual que a ação a nível da insulinoresistência é crucial para tratar todo o espectro de manifestações da SOP.(13) Assim, todas as pacientes com insulinoresistência e consequentemente com alterações glicémicas devem ser, em primeira linha, sujeitas a tratamento com metformina,(1) que há muito se sabe diminuir a insulinoresistência e aumentar a eliminação de glicose mediada por insulina.(39) Esta também origina um aumento dos níveis de SHBG, reduz a pressão arterial, tem características antioxidantes, melhora o perfil lipídico, aumentando os níveis de HDL, diminui os níveis de PCR, podendo atuar ao nível da disfunção endotelial e diminui o grau de disfunção mitocondrial.(13, 14, 21, 26) A

maioria dos estudos aponta que deva ser utilizada na dose de 1500 a 2550 mg, dividida em duas a três tomas diárias.(41)

Apesar de ser a primeira linha de tratamento, não há evidência sólida de que a metformina reduza o IMC em mulheres com SOP, quando comparadas com o grupo controlo.(3) Esta não afeta a histologia hepática em doentes com EHNA e, como tal, não tem efeito no tratamento da mesma em portadoras de SOP.(28) Quando usada em associação a alterações do estilo de vida, a metformina reduz significativamente os níveis de insulina pós prandiais, melhorando ainda, de forma significativa a ocorrência de ciclos menstruais quando comparado com o seu uso isolado.(45)

Contudo, cerca de 30% das mulheres com SOP sujeitas a tratamento com metformina apresentam resistência à mesma.(51) É sugerido que polimorfismos no *organic cation transporter 1*, responsável pelo transporte de metformina no fígado e no rim, sejam a causa de diferentes respostas ao tratamento com metformina.(51)

Em alternativa podem ser utilizadas as tiazolidinedionas, fármacos que atuam no recetor PPAR- $\gamma$ , regulador da adipogénese envolvido no metabolismo da glicose.(13) Nesta classe, atualmente, apenas está autorizada pela agência europeia do medicamento a pioglitazona.(11) Esta melhora a sensibilidade à insulina, reduzindo a glicemia pós-prandial, insulinémia e concentrações de ácidos gordos livres em circulação, diminui a esteroidogénese ao nível do ovário e normaliza a função ovárica.(11, 22) Contudo, a grande contraindicação ao seu uso é a gravidez, sendo ainda associada a maior risco de cancro da bexiga.(13) No tratamento da SOP, a pioglitazona adicionada à metformina demonstrou uma redução significativa do IMC, hiperinsulinemia e melhoria da insulinoresistência quando comparada com o seu uso isolado.(52)

O uso de agonistas dos recetores de GLP-1 constitui uma recente abordagem terapêutica em doentes com SOP, sendo associada a perda de peso, a melhoria dos níveis de glicemia, a melhoria do perfil lipídico e a diminuição da pressão arterial.(11, 13, 40) Quando associados à metformina, para além de melhorar o nível de insulinoresistência e diminuírem os níveis de androgénios, também melhoram a função reprodutiva.(13, 40) O uso diário de 1,8 mg de liraglutido, um agonista dos recetores de GLP-1, reduz em 66% a prevalência de EHNA em mulheres com SOP.(28) Também foi associado a uma redução de 3 a 4 % do peso corporal e, ainda, a uma melhoria significativa do estado de inflamação e função endotelial.(40) Em comparação com o placebo, o liraglutido foi também associado a uma redução dos níveis séricos de testosterona livre, a um aumento dos níveis de SHBG e a uma diminuição do volume ovárico.(40)

Segundo *Xing et al*, a combinação de metformina com um agonista dos recetores de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou com uma tiazolidinediona apresenta uma redução

significativa do estado hiperandrogénico quando comparado com o seu uso isolado.(22) Mais ainda, o uso de um agonista dos recetores de GLP-1 em associação à metformina reduz significativamente os níveis de insulinoresistência quando comparado com o uso isolado destes agentes.(22)

Outra alternativa será a cirurgia bariátrica associada, na SOP, a perda de peso, melhoria do metabolismo dos lípidos e glicose, das irregularidades menstruais, do hiperandrogenismo e do hirsutismo.(11, 13) Esta só é recomendada em mulheres com IMC superior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou 35 kg/ m<sup>2</sup> e comorbilidades associadas.(13) Pode ter significativas complicações, com destaque para os estados mal absorptivos devendo, assim, ser evitada a gravidez até 6 a 12 meses após cirurgia.(14)

Em mulheres com elevados níveis de LDL, VLDL e triglicédeos e baixos níveis de HDL deve ser implementado tratamento para a dislipidemia.(21) Preferencialmente, este deve ser realizado com estatinas, o único fármaco estudado para o tratamento de dislipidemia na SOP.(39) Uma meta análise recente concluiu que, em pacientes obesas, metformina e alterações de estilo de vida combinadas com CHC oral combinada - etinilestradiol e ciproterona, etinilestradiol e drospirenona - reduzem os efeitos secundários da CHC oral no metabolismo lipídico.(44) Tal benefício ocorre pela redução do nível de colesterol total e LDL e pela melhoria do nível de insulinoresistência.(44)

## **Novas terapêuticas**

- **Inositol**

O inositol é sintetizado no organismo a partir da glicose-6-fosfato e possui nove estereoisómeros, com especial ênfase para os estereoisómeros que atuam como segundos mensageiros na sinalização intracelular da insulina, o mio-inositol (MI) e o D-quiró-inositol (DQI).(14, 36) O MI é convertido em DQI por uma epimerase insulino-dependente,(36) sendo sugerido o envolvimento do MI na regulação da ovulação.(53) Há evidência que a hiperinsulinemia na SOP estimule a atividade da epimerase, causando, assim, um déficit ovárico de MI e, conseqüentemente, alterações no desenvolvimento folicular.(53) Atualmente é estudado o seu uso como possível alternativa à metformina em mulheres com SOP e insulinoresistência.(3) O MI reduz os níveis de glicemia, melhora o perfil lipídico e diminui a secreção de DHEA, LH e testosterona,(13) melhorando, também, a função ovárica ao contribuir para o desenvolvimento citoplasmático e nuclear do oócito.(14, 36, 39) Se adicionado à dieta, o MI parece ainda acelerar a perda de peso.(13) Contudo, cerca de um terço das portadoras de SOP demonstram resistência ao tratamento com inositol, sendo ainda desconhecido o mecanismo que a origina.(13) Por sua vez, a administração de DQI em doentes com SOP melhora a sensibilidade à insulina e diminui os níveis de HAM

circulantes.(36) Apesar de carecer de mais avaliação da sua eficácia, estudos referem que em pacientes com SOP deve ser administrada uma combinação de MI e DQI num rácio de 40:1.(36, 53) Tal permitirá a potenciação da DQI na sensibilização à insulina e do MI na melhoria da função ovárica.(36, 53)

Ainda sobre o inositol, este tem um impacto mais favorável no perfil metabólico da SOP, particularmente na insulinoresistência, e perfil lipídico, quando comparado com a terapêutica hormonal *gold standard*.(54) Também quando comparado com a metformina, a suplementação com MI apresenta uma redução significativa da glicemia, dos níveis de insulina, da insulinoresistência, dos triglicéridos e do VLDL.(55) Mais ainda, a suplementação com MI aumenta significativamente a expressão do gene PPAR $\gamma$  quando comparada com a metformina.(55) Assim, a combinação de MI e DQI parece ser um promissor tratamento a ser utilizado futuramente na SOP.

- **Antidiabéticos orais e anti-hipertensores**

Apesar de já ser utilizado no tratamento da diabetes na população, os inibidores da dipeptil peptidase-4 (iDPP-4) não são ainda usados em doentes com SOP.(56) A alogliptina é um iDPP-4 com grande seletividade, capaz de melhorar a função das células  $\beta$  pancreáticas e aumentar a sensibilidade à insulina, diminuindo, portanto, o grau de insulinoresistência.(56) Estudos demonstram que portadoras de SOP resistentes ao tratamento com metformina, quando tratadas com alogliptina melhoram significativamente a insulinoresistência e o estado hiperandrogénico.(56) Esta, quando associada à metformina ou à pioglitazona, melhora significativamente o perfil metabólico e a frequência de menstruações.(56) Assim, parece ser um fármaco com elevado potencial no tratamento da SOP, em especial quando existe resistência à terapêutica com metformina.(56)

O telmisartan, antagonista dos recetores da angiotensina II, ao ter capacidade de inibir o PPAR $\gamma$  em doentes com SOP, aumenta a sensibilização dos tecidos à insulina, diminui a secreção de androgénios, melhora a disfunção menstrual e reduz a tensão arterial.(30) Contudo, serão necessários mais estudos para comprovar estes efeitos e poder ser administrado em doentes com SOP.(30)

- **Orlistat e liraglutide**

Atualmente, na Europa, estão aprovados 3 fármacos para o tratamento da obesidade, o orlistat, o liraglutide e a naltrexona/bupropion.(20) O orlistat inibe a lipase pancreática diminuindo a absorção de gorduras, aparentando induzir, em mulheres com SOP, uma substancial perda de peso, redução dos níveis de androgénios circulantes, melhoria dos níveis de tensão arterial e melhoria do perfil lipídico.(20) Já o liraglutide suprime o apetite e aumenta

a saciedade, com estudos a demonstrarem uma redução de peso e diminuição dos níveis de testosterona na SOP, porém, sem alterar o estado de insulinoresistência.(20) Para a naltrexona/bupropion não foram, ainda, realizados estudos em portadoras de SOP.(20) Na redução de peso e melhoria do perfil lipídico, em especial redução do colesterol total e diminuição dos níveis de triglicérides na SOP e insulinoresistência, o orlistat, quando comparado com a metformina, parece ter melhores resultados.(57) De acrescentar que o orlistat parece ter melhor tolerância e menos efeitos secundários quando comparado com a metformina.(57) Assim, a terapêutica com liraglutide e, em particular, com orlistat parece ser promissora, necessitando ainda de estudos mais amplos e mais aprofundados a nível de dosagem para a sua aprovação no tratamento da SOP.(20)

- **Suplementação alimentar**

A suplementação alimentar com ácido  $\alpha$ -lipóico,  $\omega$ -3 e N-acetil cisteína têm sido estudadas em mulheres com SOP.(13) É apontado que a suplementação com N-acetil cisteína apresenta uma taxa de ovulação espontânea superior em portadoras de SOP, quando comparada com o grupo controlo.(13) A suplementação com  $\omega$ -3 parece melhorar a EHNA na SOP.(28)

Apesar de ainda pouco estudada, a administração de vitamina D por 8 semanas em doentes com SOP e deficiência de vitamina D demonstrou, para além da normalização dos níveis de vitamina D sérica, um aumento significativo dos níveis de adiponectina, diminuição significativa dos níveis de glicémia em jejum e melhoria significativa do nível de insulinoresistência.(23) Outro estudo demonstrou que a suplementação diária com altas doses de vitamina D nestas mulheres, durante pelo menos 12 semanas, reduziu significativamente os níveis de androgénios e de insulina.(24)

A carnitina é uma amina quaternária sintetizada no fígado e rins que transporta ácidos gordos livres até à mitocôndria, envolvendo-se no metabolismo das gorduras.(58, 59) A sua forma ativa, a L-carnitina, quando administrada em portadoras de SOP, melhora a função ovárica, diminui os níveis de androgénios, reduz o stress inflamatório e os níveis de inflamação, diminui os níveis de insulina, insulinoresistência, triglicérides e LDL e aumenta os níveis de HDL.(13, 59) É sugerido que tal ocorra através da inibição da via de produção do fator kB e óxido nítrico.(13, 59) O crómio atua ao nível da normalização da resistência à insulina e perda de peso.(58) A suplementação com picolinato de crómio na SOP demonstrou uma melhoria na sensibilidade à insulina, na diminuição dos níveis de glicemia e na diminuição do grau de hirsutismo.(47) A co suplementação de carnitina e crómio em mulheres com SOP, durante pelo menos 12 semanas, demonstrou uma redução significativa no peso e conseqüentemente

IMC, melhoria nos níveis de glicemia e, também, melhoria no perfil lipídico, com exceção dos níveis de HDL.(58)

Administrando concomitantemente MI, DQI, picolinato de crômio, vitamina D, licopeno, biotina, ácido fólico e N-acetil cisteína há uma redução significativa do peso em mulheres obesas com SOP.(53) A mesma suplementação reduziu significativamente os sintomas de hiperandrogenismo na SOP, independentemente do peso.(53)

Também a suplementação alimentar na SOP, durante 12 semanas, com curcumina, um polifenol derivado da curcuma, demonstrou uma significativa redução do peso e melhoria dos níveis de glicemia e do perfil lipídico, com exceção para os triglicerídeos e VLDL.(60) Pensa-se que estes efeitos são devidos às capacidades da curcumina em aumentar o metabolismo através do aumento do dispêndio energético, da indução da atividade da glucocinase hepática, do aumento da expressão do gene PPAR $\gamma$  e dos recetores LDL e ainda da diminuição do nível de ácidos gordos livres circulantes.(60)

- **Rimonabant**

Recentemente, o rimonabant, um antagonista dos recetores canabinóides 1, foi proposto como terapêutica na EHNA em portadoras de SOP.(61) Para além deste resultado, o rimonabant também reduziu significativamente os níveis de insulinoresistência.(61)

#### IV. Conclusões

Apesar da evolução da medicina e dos conhecimentos acerca da SOP, esta continua a ser um tema com grande controvérsia. Contudo, importantes avanços foram feitos e, à luz dos conhecimentos atuais, a insulinoresistência desempenha um papel muito importante na SOP. A insulinoresistência não é só uma manifestação desta síndrome, está envolvida também no desenvolvimento da mesma. Cada vez mais estas são duas entidades interdependentes e em estreita relação.

Conseqüentemente, nesta patologia há a presença de um estado hiperandrogénico com uma relação causa efeito com a insulinoresistência. Assim, a exacerbação de um agrava o outro. As complicações metabólicas por estes gerados contribuem para o agravamento da SOP, com especial destaque para a obesidade e o síndrome metabólico, que, também, tem estreita relação com a insulinoresistência, hiperandrogenismo e SOP. Atualmente estes são sugeridos, também, como exacerbadores do fenótipo de SOP, tornando estas doentes como de alto risco cardiovascular.

Alguns avanços no campo da genética permitem classificar a SOP como uma doença multifatorial. Assim, começa a ser reforçada a ideia de a SOP não ser apenas uma síndrome com manifestações ginecológicas, mas sim como uma complexa entidade com afeção ginecológica, endocrinológica e metabólica.

Quanto ao diagnóstico, este é essencialmente de exclusão e baseado nos critérios de diagnóstico existentes sendo que, os critérios de *Rotterdam* parecem ser os que reúnem mais consenso entre a comunidade científica. Apesar disto, os vários critérios baseiam-se na morfologia ovárica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e ainda na disfunção ovárica.

Relativamente à terapêutica utilizada, esta é dirigida a sintomas específicos. Não existe nenhuma terapia *gold-standard* e todos os fármacos utilizados na SOP têm um uso *off-label*. O tratamento é baseado no uso de CHC, metformina e agentes indutores da ovulação, especialmente o CC. Parece haver consenso quanto à individualização terapêutica, cada doente deve ser tratada de forma personalizada respeitando a sua vontade. Também é consensual que a mudança de estilo de vida deve ser a primeira linha de tratamento, aplicada a todas as doentes com SOP. O papel da metformina tem sido frequentemente questionado, tendo esta menos benefícios do que se pensava, em especial ao nível da perda de peso e regularização menstrual. Inúmeras potenciais terapêuticas têm sido estudadas sendo o inositol e os i-DPP4 aqueles que apresentam resultados mais promissores.

Urge o consenso e a emissão de linhas orientadoras concretas pelas entidades de saúde para orientar os clínicos no correto diagnóstico, seguimento e tratamento das doentes com SOP.

## **V. Agradecimentos**

Deixo um sincero agradecimento à minha orientadora, a Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias, e à minha coorientadora, a Dr<sup>a</sup> Joana Filipa Correia de Oliveira, pelo constante acompanhamento, disponibilidade e dedicação ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também aos meus pais e à minha irmã pelo incondicional apoio e motivação que sempre me deram. Ao Pedro, à Bárbara, à Eva, à Maria João, à Mariana e à Sara obrigado por serem o ombro amigo sempre presente, por toda a paciência e motivação.

## VI. Referências Bibliográficas

1. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-36.
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84.
3. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res.* 2019;8.
4. Andrade VH, Mata AM, Borges RS, Costa-Silva DR, Martins LM, Ferreira PM, et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(9):867-71.
5. Amihăesei IC, Chelaru L, Lăcrămioara Zamfir C. Polycystic Ovary Syndrome, A Complex Entity Involving Reproductive and Metabolic Impairments: A Systematic Review. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(4):755-9.
6. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937.
7. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res.* 2019;150(4):333-44.
8. Ruan X, Li M, Mueck AO. Why does Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Need Long-term Management? *Curr Pharm Des.* 2018;24(39):4685-92.
9. Otto-Buczowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40-4.
10. Anastasiou OE, Canbay A, Fuhrer D, Reger-Tan S. Metabolic and androgen profile in underweight women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(2):363-71.
11. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Pharmacotherapeutic management of comorbid polycystic ovary syndrome and diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(17):1915-26.
12. Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(3):440-8.

13. Della Corte L, Foreste V, Barra F, Gustavino C, Alessandri F, Centurioni MG, et al. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(8):819-30.
14. Artini PG, Obino MER, Sergiampietri C, Pinelli S, Papini F, Casarosa E, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(2):87-98.
15. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;207:214-9.
16. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):106-13.
17. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):12-24.
18. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(8):1036-47.
19. Luotola K, Piltonen TT, Puurunen J, Morin-Papunen LC, Tapanainen JS. Testosterone is associated with insulin resistance index independently of adiposity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):40-4.
20. Chatzis P, Tziomalos K, Pratilas GC, Makris V, Sotiriadis A, Dinas K. The Role of Antiobesity Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(4):512-20.
21. Marciniak A, Nawrocka Rutkowska J, Brodowska A, Wiśniewska B, Starczewski A. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome - the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(4):537-41.
22. Xing C, Li C, He B. Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2950-63.
23. Seyyed Abootorabi M, Ayremlou P, Behroozi-Lak T, Nourisaeidlou S. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):489-94.
24. Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):1-5.

25. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z, et al. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:263.
26. Yang PK, Chou CH, Chang CH, Chen SU, Ho HN, Chen MJ. Changes in peripheral mitochondrial DNA copy number in metformin-treated women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):69.
27. Nejabati HR, Samadi N, Roshangar L, Nouri M. N1-methylnicotinamide as a possible modulator of cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 2019;235:116843.
28. Macut D, Bjekić-Macut J, Livadas S, Stanojlović O, Hrnčić D, Rašić-Marković A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4593-7.
29. De Sousa SMD, Norman RJP. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:140-51.
30. Macut D, Mladenović V, Bjekić-Macut J, Livadas S, Stanojlović O, Hrnčić D, et al. Hypertension in Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):55-60.
31. Chen Z, Ou H, Wu H, Wu P, Mo Z. Role of microRNA in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *DNA Cell Biol*. 2019;38(8):754-62.
32. Luo Y, Cui C, Han X, Wang Q, Zhang C. The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(2):289-304.
33. Abdalla M, Deshmukh H, Atkin SL, Sathyapalan T. miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. *Life Sci*. 2020;259:118174.
34. Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(6):661-7.
35. Erensoy H, Niafar M, Ghafarzadeh S, Aghamohammadzadeh N, Nader ND. A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(1):72-5.
36. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770-80.
37. Sankarganesh D, Suriyakalaa U, Ramachandran R, Achiraman S, Arunachalam S, Angayarkanni J. Urinary volatile metabolomics as a viable alternative diagnostic tool for polycystic ovary syndrome: An exploratory hypothesis. *Med Hypotheses*. 2019;124:121-4.

38. Rashad NM, Ateya MA, Saraya YS, Elnagar WM, Helal KF, Lashin ME, et al. Association of miRNA -320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):39.
39. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R, Kasum M. The cardiometabolic effect of current management of polycystic ovary syndrome: strategies of prevention and treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(2):87-91.
40. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2695-709.
41. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:152-9.
42. Ullah A, Jahan S, Razak S, Pirzada M, Ullah H, Almajwal A, et al. Protective effects of GABA against metabolic and reproductive disturbances in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):62.
43. Pedersen AJT, Stage TB, Glintborg D, Andersen M, Christensen MMH. The Pharmacogenetics of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(2):239-44.
44. Wang A, Mo T, Li Q, Shen C, Liu M. The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Endocrine.* 2019;64(2):220-32.
45. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7802.
46. Szczuko M, Zapałowska-Chwyć M, Maciejewska D, Drozd A, Starczewski A, Stachowska E. Significant Improvement Selected Mediators of Inflammation in Phenotypes of Women with PCOS after Reduction and Low GI Diet. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5489523.
47. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S429-s32.
48. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):104.
49. Szczuko M, Malarczyk I, Zapałowska-Chwyć M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with Polycystic Ovary Syndrome as the best method to support treatment. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(4):409-17.

50. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4).
51. Chang HH, Hsueh YS, Cheng YW, Ou HT, Wu MH. Association between Polymorphisms of OCT1 and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7).
52. Ganie MA, Rashid A, Sood M, Sofi NY, Wani IA, Nisar S, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):308-12.
53. Advani K, Batra M, Tajpuriya S, Gupta R, Saraswat A, Nagar HD, et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(1):96-101.
54. De Diego MV, Gómez-Pardo O, Groar JK, López-Escobar A, Martín-Estal I, Castilla-Cortázar I, et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(5):1169-79.
55. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):406-11.
56. Jensterle M, Goricar K, Janez A. Add on DPP-4 inhibitor alogliptin alone or in combination with pioglitazone improved  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in metformin treated PCOS. *Endocr Res*. 2017;42(4):261-8.
57. Song J, Ruan X, Gu M, Wang L, Wang H, Mueck AO. Effect of orlistat or metformin in overweight and obese polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(5):413-7.
58. Jamilian M, Foroozanfard F, Kavossian E, Kia M, Aghadavod E, Amirani E, et al. Effects of Chromium and Carnitine Co-supplementation on Body Weight and Metabolic Profiles in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):334-41.
59. Salehpour S, Nazari L, Hoseini S, Moghaddam PB, Gachkar L. Effects of L-carnitine on Polycystic Ovary Syndrome. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(4):392-5.
60. Jamilian M, Foroozanfard F, Kavossian E, Aghadavod E, Shafabakhsh R, Hoseini A, et al. Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;36:128-33.

61. Sathyapalan T, Dakrouy Y, Ahmed L, Elshewehy AM, Kilpatrick ES, Coady AM, et al. Endocannabinoid receptor blockade increases hepatocyte growth factor and reduces insulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(4):671-3.