



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS RIBEIRO DE SOUSA

***SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO E
COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

DOUTORA ANA SOFIA FERNANDES PAIS

Março de 2023

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	11
3. DISCUSSÃO	12
3.1 – Síndrome do Ovário Poliquístico	12
3.2 – Complicações na gravidez associadas à SOP	17
3.2.1 – Abortamento	17
3.2.2 – Hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia	19
3.2.3 – Diabetes gestacional	22
3.2.4 – Parto pré-termo	25
4. CONCLUSÃO	28
AGRADECIMENTOS	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AMH - *Anti-Müllerian Hormone* (Hormona Anti-Mülleriana)

ASRM - *American Society for Reproductive Medicine* (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva)

DG - Diabetes Gestacional

ESHRE - *European Society of Human Reproduction and Embryology* (Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia)

FSH - *Follicle-Stimulating Hormone* (Hormona Folículo-Estimulante)

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone* (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas)

HG - Hipertensão Gestacional

HTA - Hipertensão Arterial

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Insulina-like 1)

IL - Interleucina

LH - *Luteinizing Hormone* (Hormona Luteinizante)

MMP - *Matrix Metalloproteinases* (Metaloproteinases da Matriz)

NK - *Natural Killer*

PCOS – *Polycystic Ovary Syndrome* (Síndrome do Ovário Poliquístico)

PCR - Proteína C Reativa

PE - Pré-Eclâmpsia

PPT - Parto Pré-Termo

PTGO - Prova de Tolerância à Glicose Oral

PlGF - *Placental-like Growth Factor* (Fator de Crescimento Placentar)

sFlt-1 - *Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1* (Tirosina Quinase-1 Solúvel do Tipo Fms)

SHBG - *Sex Hormone-Binding Globulin* (Glicoproteína Ligada às Hormonas Sexuais)

SOP - Síndrome do Ovário Poliquístico

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor-alpha* (Fator de Necrose Tumoral-alfa)

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor* (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

RESUMO

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é uma patologia endócrina de etiologia multifatorial muito frequente em mulheres em idade reprodutiva. O quadro clínico manifesta-se por amenorreia ou oligomenorreia e hiperandrogenismo, acompanhado, por vezes, de infertilidade. Está também associada a insulinoresistência com hiperinsulinemia compensatória, obesidade, dislipidemia e outras consequências a longo prazo como diabetes mellitus, cancro do endométrio, doença cardiovascular e síndrome metabólica. Para o diagnóstico desta síndrome é possível recorrer-se a três conjuntos de normas internacionais, os critérios do *National Institutes of Health*, os critérios da *Androgen Excess and PCOS Society* e os critérios de Roterdão, sendo estes últimos os mais consensualmente utilizados. Em todos eles se deve cumprir pelo menos dois dos critérios apresentados e excluir outras causas possíveis de hiperandrogenismo, como hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e hiperplasia congénita da suprarrenal tardia.

Quando grávida, uma mulher com SOP apresenta um risco acrescido de complicações, nomeadamente de abortamento, de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, de diabetes gestacional e de parto pré-termo quando comparada com uma mulher grávida sem SOP. Os mecanismos que causam estas complicações, ainda que não estejam completamente esclarecidos, estão intimamente relacionados com o hiperandrogenismo, a insulinoresistência com hiperinsulinismo compensatório, e a obesidade, que são manifestações clássicas da SOP. Além disso, a gravidez em si parece participar nas mudanças imunológicas das mulheres com SOP e também potenciar a inflamação de baixo grau tipicamente observada nestas mulheres, o que pode induzir um conjunto de características propícias para o desenvolvimento de complicações. Há ainda fatores individuais como a etnia, os fatores ambientais, a história pessoal e familiar de complicações a nível reprodutivo e metabólico e os estilos de vida que podem modificar o risco de complicações na gravidez de uma mulher com SOP.

As modificações no estilo de vida, tais como uma alimentação equilibrada e prática de atividade física, devem ser aconselhadas precocemente de forma a otimizar o peso da mulher, tanto para propiciar uma gravidez saudável como para tentar diminuir as exacerbações da SOP. As recomendações internacionais para a monitorização e gestão da SOP recomendam a pesquisa, a monitorização e a otimização dos fatores de risco no período pré-concepcional e durante a gravidez. Também é recomendada a toma de metformina em conjunto com alterações do estilo de vida para auxiliar no controlo do peso e melhorar os fatores de risco cardiovascular, particularmente nas mulheres com excesso de peso ou obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome do ovário poliquístico; complicações na gravidez; hipertensão induzida pela gravidez; diabetes gestacional; trabalho de parto prematuro

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine pathology of multifactorial etiology very common in women of reproductive age. Its clinical features include amenorrhea or oligomenorrhea and hyperandrogenism, sometimes accompanied by infertility. It is also associated with insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, obesity, lipid abnormalities and other long-term consequences such as diabetes mellitus, endometrial carcinoma, cardiovascular disease, and metabolic syndrome. There are three international criteria that can be used to diagnose this syndrome: the National Institutes of Health criteria, the Androgen Excess and PCOS Society criteria and the Rotterdam criteria, with the latter being the currently internationally criteria accepted. In all of them is necessary to meet at least two of the proposed criteria and exclude other diseases that may cause hyperandrogenism, such as hyperprolactinemia, Cushing's syndrome and delayed congenital adrenal hyperplasia.

When pregnant, a woman with PCOS has a significantly increased risk of complications, such as abortion, gestational hypertension and preeclampsia, gestational diabetes, and preterm birth than a pregnant woman without PCOS. The mechanisms that cause these complications, although not fully understood, are closely related to hyperandrogenism, insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, and obesity, which are manifestations usually seen in women with PCOS. Moreover, pregnancy itself seems to play an important role in the immunological changes of women with PCOS and, also, enhance the low-grade inflammation commonly detected in these women, which may induce a set of characteristics that lead to the development of complications. There are also individual factors, such as ethnicity, environment factors, self and family history of reproductive and metabolic complications and lifestyles that may change the risk of pregnancy complications of a woman with PCOS.

Lifestyle modifications, such as a balanced diet and physical activity should be addressed at an early stage to optimize the woman's weight, both to promote a healthy pregnancy and to reduce PCOS exacerbations. The international evidence-based guidelines for the assessment and management of PCOS recommend screening, monitoring, and optimizing risk factors in the preconception period and during pregnancy. The guidelines also recommend metformin, in addition to lifestyle changes, to help with weight management and to improve cardiometabolic risk factors, particularly in those who are overweight or obese.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome; pregnancy complications; pregnancy-induced hypertension; gestational diabetes; premature birth

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é uma patologia endócrina muito frequente em mulheres em idade reprodutiva, de etiologia multifatorial, e que pode ter a sua clínica exacerbada pelo estilo de vida da mulher. [1] O quadro clínico manifesta-se por amenorreia ou oligomenorreia, por vezes, infertilidade, hiperandrogenismo, [2] insulinoresistência com hiperinsulinemia compensatória, obesidade e dislipidemia. [3,4] Está ainda associado a outras consequências a longo prazo como a diabetes mellitus, o cancro do endométrio e a doença cardiovascular. [3,4] Após exclusão de outras causas de amenorreia ou oligomenorreia pode recorrer-se aos critérios de Roterdão para diagnosticar esta síndrome [5-7], tendo-se chegado a este consenso pela colaboração entre a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM). [6] Tem, portanto, de haver a presença de dois dos três critérios: 1) oligo-ovulação ou anovulação; 2) hiperandrogenismo clínico ou analítico; 3) critérios ecográficos, com ecografia com 12 ou mais folículos entre 2-9 mm e/ou volume ovárico superior ou igual a 10 cm³. [3,8]

O hiperandrogenismo surge devido a um ciclo de secreção anormal de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Esta secreção anormal estimula a hipófise a produzir hormona luteinizante (LH) em maior quantidade do que hormona folículo-estimulante (FSH). O aumento da produção de androgénios é um efeito da estimulação das células teca do ovário pela LH. O aumento de estrogénios leva a aumento das concentrações de GnRH por inibição da sua degradação, mantendo este ciclo. [5,9]

Na gravidez, o organismo da mulher sofre múltiplas alterações, encontrando-se num estado mais vulnerável e propenso a complicações.

Algumas das complicações descritas em mulheres grávidas com SOP são abortamentos, hipertensão gestacional, diabetes gestacional e partos pré-termo. [1,8,10-13] O mecanismo subjacente a estas complicações é o hiperandrogenismo. Este pode provocar alterações no endométrio que, junto com o hiperinsulinismo, aumentam o risco de abortamento por disfunção mitocondrial e alteração no equilíbrio da resposta oxidante-antioxidante, [14,15] o que compromete as células uterinas. [15] Também leva ao desenvolvimento de um perfil lipídico anormal, à diminuição de fatores pró-angiogénicos e de óxido nítrico e ao aumento de outros fatores como o tromboxano A₂ (um vasoconstritor) e marcadores inflamatórios, como as interleucinas e a proteína C reativa (PCR), o que poderá provocar disfunção endotelial, com alterações das artérias espiraladas e aumento da resistência vascular, e causar hipertensão gestacional. [4,16] O hiperandrogenismo pode ainda potenciar a apoptose de células β-pancreáticas, o que impede estas células de ultrapassar a insulinoresistência, que

é exacerbada pela placenta, levando ao desenvolvimento de diabetes gestacional. [10] Por fim, o hiperandrogenismo e a insulinoresistência estão associadas a distúrbios da coagulação e do sistema fibrinolítico, o que pode resultar em disfunção endotelial e em trombose. Em conjunto com a inflamação crónica de baixo grau característica da SOP, pode ocorrer microvasculopatia e disfunção da placenta, [14] aumentando o risco de parto pré-termo.

Adicionalmente, existem ainda fatores individuais, como a etnia, os fatores ambientais e socioeconómicos, [17] o fenótipo da SOP, a história pessoal e familiar de complicações a nível reprodutivo e metabólico e os estilos de vida, que podem modificar o risco de complicações na gravidez de uma mulher com SOP. [18]

Neste trabalho efetuou-se uma revisão narrativa com os seguintes objetivos: 1) identificar quais as diferentes complicações que podem ocorrer durante a gravidez de uma mulher com SOP, 2) explorar quais os mecanismos fisiopatológicos dessas mesmas complicações e 3) estudar a sua prevalência comparativamente às mulheres que não têm esta síndrome. Assim, pretende-se que o diagnóstico das complicações na gravidez de uma mulher com SOP seja mais precoce, de modo a reduzir o seu impacto, e que o acompanhamento seja mais personalizado.

2. METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão narrativa sobre SOP e complicações na gravidez foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *ScienceDirect* nas línguas português e inglês, de artigos publicados entre os anos 2017 e 2022. Foram utilizados os seguintes termos MeSH: “*Polycystic Ovary Syndrome*” e “*Pregnancy Complications*”. Desta pesquisa resultaram 79 artigos disponíveis para consulta integral, tendo sido feita uma análise cuidada do seu conteúdo. Para uma revisão narrativa mais direcionada usou-se como critérios de exclusão: a reduzida pertinência para o tema do trabalho e a presença de duplicados de bases de dados, excluindo-se assim 49 artigos. Dos 30 artigos selecionados, lidos e analisados integralmente pela sua relevância, acrescentaram-se ainda cinco artigos das várias listas de referências presentes nos artigos resultantes da pesquisa inicialmente efetuada. Além disso, recorreu-se a três livros publicados entre os anos 2017 e 2020, dois escritos em português e um escrito em inglês, cujo conteúdo aborda o tema desta revisão narrativa.

3. DISCUSSÃO

3.1 – Síndrome do Ovário Poliquístico

A SOP é uma das patologias endócrinas mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva, de etiologia multifatorial. O quadro clínico manifesta-se por amenorreia ou oligomenorreia e hiperandrogenismo, acompanhado, por vezes, de infertilidade. [2] A infertilidade em mulheres com SOP está frequentemente associada a anomalias na ovulação. Outros fatores como morbidades metabólicas, obesidade, hiperandrogenismo e elevados níveis da LH aumentam a complexidade do problema. [19] Esta síndrome está também associada a insulinoresistência com hiperinsulinemia compensatória, obesidade, dislipidemia, inflamação crónica de baixo grau e outras consequências a longo prazo como diabetes mellitus, cancro do endométrio, doença cardiovascular, apneia do sono e síndrome metabólica. [3,4]

Para o diagnóstico desta síndrome pode recorrer-se a três conjuntos de normas internacionais, sendo estes os critérios do *National Institutes of Health* (definidos em 1990), os critérios de Roterdão (estabelecidos em 2003) e os critérios da *Androgen Excess and PCOS Society* (Tabela 1). [5,7] A colaboração entre a ESHRE e a ASRM permitiu chegar a um consenso sobre quais os critérios que se deve ter em conta para realizar o diagnóstico de SOP, concluindo-se que são os critérios de Roterdão. [6,8] Tem, portanto, de haver a presença de dois dos três critérios seguintes: 1) oligo-ovulação ou anovulação; 2) hiperandrogenismo clínico ou analítico; 3) critérios ecográficos, com ecografia com 12 ou mais folículos entre 2-9 mm e/ou volume ovárico superior ou igual a 10 cm³. É extremamente importante excluir outras causas de amenorreia ou oligomenorreia ou outras doenças que possam causar hiperandrogenismo e/ou disfunção ovulatória, como é o caso da doença tiroideia, da hiperprolactinemia, de tumores secretores de androgénios, da síndrome de Cushing e da hiperplasia congénita da suprarrenal tardia. [3]

Tabela 1. Normas internacionais e os seus critérios necessários para o diagnóstico da SOP [3,6,9]

Normas Internacionais	Crítérios
<i>National Institutes of Health</i> (Presença de critérios 1 e 2)	1 - Oligo-ovulação ou anovulação 2 - Hiperandrogenismo clínico ou analítico
Crítérios de Roterdão (ESHRE/ASRM) (Presença de 2 dos 3 critérios)	1 - Oligo-ovulação ou anovulação 2 - Hiperandrogenismo clínico ou analítico 3 - Critérios ecográficos de ovários poliquísticos
<i>Androgen Excess and PCOS Society</i> (Presença de critérios 1 e 2)	1 - Hiperandrogenismo 2 - Disfunção ovárica (oligo-ovulação ou anovulação) ou ovários poliquísticos

Para um diagnóstico correto é também importante ter em conta os fatores individuais como a etnia, os fatores ambientais e socioeconómicos, e os estilos de vida. [17,18] A interação entre estes fatores pode ser considerada uma possível explicação para a variabilidade clínica desta síndrome.

Num seminário baseado na evidência sobre SOP organizado pelo *National Institutes of Health* em 2012 propôs-se a divisão da SOP em quatro tipos de fenótipos. [3] O fenótipo A, que é o mais comum na Europa, satisfaz os três critérios de Roterdão, ou seja, há presença de oligo ou anovulação, hiperandrogenismo e morfologia poliquística ovárica. O fenótipo B satisfaz dois critérios de Roterdão por presença de oligo ou anovulação e hiperandrogenismo. O fenótipo C exhibe clínica e/ou manifestações bioquímicas de hiperandrogenismo e morfologia poliquística ovárica detetada em ecografia. Por último, o fenótipo D não é hiperandrogénico, mas apresenta rara ovulação ou anovulação e mudanças poliquísticas ováricas observadas na ecografia. [3,18]

A característica mais proeminente da SOP é o hiperandrogenismo, caracterizado pela elevação dos níveis séricos de testosterona e um rácio aumentado de testosterona/glicoproteína ligada às hormonas sexuais (SHBG). [20] A SHBG é uma glicoproteína produzida no fígado que liga e transporta especificamente hormonas sexuais e regula a concentração dessas hormonas no sangue. [10]

O hiperandrogenismo surge pela secreção anormal da GnRH, que estimula a hipófise a produzir LH em maior quantidade do que FSH, num rácio de 2:1. A LH estimula as células da teca do ovário, havendo um conseqüente aumento da produção de androgénios. O aumento de estrogénios, que ocorre devido à existência de vários folículos que não ultrapassam a fase folicular, leva a aumento das concentrações de GnRH por inibição da sua degradação,

mantendo este ciclo. [5,9] A manutenção deste ciclo é também conseguida pelo facto da hiperinsulinémia estimular o aumento da secreção de LH e conseqüentemente a produção excessiva de androgénios ováricos e bloquear a maturação de folículos. [21]

A hormona anti-Mülleriana (AMH) é secretada na sua maioria por células da granulosa dos folículos pré-antrais e por pequenos folículos antrais [19] e está associada a testosterona total e androgénios livres. [22] Os níveis séricos de AMH em mulheres com SOP são duas a quatro vezes superiores comparativamente a mulheres sem SOP, e tal elevação também se verifica em mulheres grávidas com SOP em relação a mulheres grávidas sem SOP. [8,22] O nível de AMH não é um indicador diagnóstico de SOP, no entanto, o seu aumento é característico em mulheres com esta síndrome. [8]

Durante a gravidez, as mulheres com SOP têm maior risco de complicações como abortamento, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto pré-termo. [1,8,10-13] A fisiopatologia das complicações na gravidez de uma mulher com SOP não é totalmente conhecida, mas acredita-se que pode estar diretamente relacionada com as características da SOP, como o hiperandrogenismo, a insulinoresistência e a obesidade. [23,24] A obesidade leva à exacerbação do hiperandrogenismo e da hiperinsulinémia e desempenha um papel fundamental no aumento de risco cardiometabólico em mulheres com SOP. [18]

O hiperandrogenismo impede a via metabólica da insulina no endométrio e reduz a absorção de glicose, indicando que os androgénios podem gerar algum grau de insulinoresistência no endométrio. Ao interferir com o metabolismo da glicose, o hiperandrogenismo pode impedir a utilização de glicose no endométrio, assim como inibir a atividade e crescimento das células endometriais. Como consequência vai causar displasia do endométrio, uma diminuição da espessura do endométrio, um bloqueio da decidualização e danifica a recetividade do endométrio. [3]

A gravidez é um estado inflamatório e de hipercoagulabilidade, onde as concentrações de fatores da coagulação aumentam e a fibrinólise e fatores anticoagulantes diminuem. [25] As mulheres com SOP também mostraram importantes mudanças imunológicas nas citocinas durante a gravidez. A SOP é considerada um estado de inflamação crónica de baixo grau associada a um aumento da produção de citocinas específicas e quimiocinas, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as interleucinas (IL) 1 e 6, as moléculas de adesão envolvidas na disfunção endotelial e a PCR. [1,26]

As citocinas e moléculas de adesão também afetam a recetividade do endométrio, juntamente com alguns genes. Atualmente, os genes mais estudados são o HOXA-10 (gene fundamental na implantação do embrião) e o HOXA-11 (inibe o gene da prolactina). Alguns estudos

realizados em amostras e análises de endométrio de mulheres com SOP indicam que a expressão dos genes HOXA-10 e HOXA-11 é reduzida. Consequentemente, a receptividade do endométrio fica afetada, o que leva a infertilidade na mulher. A receptividade do endométrio também se pode encontrar diminuída devido ao hiperandrogenismo, o que pode atrasar ou até mesmo impedir a ativação dos genes. [3]

A gravidez parece ainda potencializar a inflamação de baixo grau tipicamente observada nas mulheres com SOP e está associada a elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade, de triglicerídeos, de radicais livres e de marcadores inflamatórios. Estes elementos atuam na indução da disfunção endotelial, alterando a remodelação das artérias espiraladas, o que resulta na redução da resistência das artérias uterinas e numa placentação anormal. [7]

De acordo com estudos recentes verificou-se que o valor médio da espessura do endométrio de mulheres com o diagnóstico de SOP foi de cerca de 10,2 mm, [23] sendo um valor inferior em relação ao valor médio da espessura do endométrio de mulheres sem SOP. [27] Na presença de um endométrio mais fino, o embrião pode ficar implantado mais próximo das artérias espiraladas da camada basal do endométrio, onde há uma maior vascularização e níveis mais elevados de oxigênio, o que pode resultar na acumulação de radicais de oxigênio e comprometer o embrião. Assim, uma fina espessura do endométrio pode eventualmente levar a uma placentação defeituosa, a que pode estar associado um conjunto de complicações da gravidez. [23]

Além disso, foi observada uma redução da circulação venosa hepática fetal em mulheres grávidas com SOP. O fígado fetal desempenha um papel major na regulação do crescimento fetal e no metabolismo, ou seja, uma redução da circulação venosa hepática fetal afeta negativamente o crescimento fetal. O fígado é o local de síntese do fator de crescimento insulina-like 1 (IGF-1) e foi descrita a existência de uma ligação direta entre a circulação venosa hepática, a síntese do IGF-1 e a subsequente proliferação celular, sendo que a secreção do IGF-1 é dependente da perfusão venosa do fígado fetal. [12]

Nas mulheres com SOP, a placenta é menos pesada, sofre mais alterações na maturação das vilosidades e mais fibrose e tem menor atividade mitótica, além de uma maior taxa de disfunção da placenta, quando comparada com a placenta em mulheres sem SOP. [12]

Estas mulheres podem necessitar de consultas médicas mais frequentes e uma monitorização e vigilância mais apertadas durante a gravidez e parto. [14] As modificações no estilo de vida, tais como uma alimentação equilibrada e prática de atividade física devem ser aconselhadas de forma a otimizar o peso da mulher, tanto para propiciar uma gravidez saudável como para tentar diminuir exacerbações da SOP. [7]

As recomendações internacionais para a monitorização e gestão da SOP recomendam a pesquisa, monitorização e otimização dos fatores de risco no período pré-concepcional e durante a gravidez, estando em concordância com as recomendações para a população em geral. Sugere-se, assim, a avaliação da glicémia, do peso, da pressão arterial, bem como o inquérito sobre os hábitos tabágicos, a ingestão de bebidas alcoólicas, o regime alimentar, a prática de atividade física e os hábitos de sono em mulheres com SOP. [18,28] Recomendam ainda a toma de metformina em conjunto com alterações do estilo de vida para auxiliar no controlo do peso e melhorar os fatores de risco cardiovascular, particularmente nas mulheres com excesso de peso ou obesidade, [9,18] A metformina é um fármaco antidiabético normalmente prescrito na SOP, uma vez que aumenta a sensibilidade à insulina e reduz, indiretamente, as concentrações de androgénios em circulação. [29] De realçar que a metformina, comparada com um placebo, reduziu o risco de abortamento, parto pré-termo e o peso ganho durante a gravidez. [28]

As alterações que demonstraram maior eficácia foram a implementação de conselhos nutricionais individualizados e cerca de 150 minutos de atividade física por semana. A prática de exercício físico durante 30 minutos cinco vezes por semana, de preferência em ambiente aeróbico, demonstrou resultados clinicamente positivos. Quando combinadas, a atividade física e uma alimentação regrada mostraram melhores resultados do que a dieta isolada. [7]

3.2 – Complicações na gravidez associadas à SOP

3.2.1 – Abortamento

O abortamento é o término da gravidez antes das 20 semanas de gestação. Pode ser precoce se ocorrer até às 12 semanas ou tardio se ocorrer após esta idade gestacional. A principal causa de abortamento espontâneo no primeiro trimestre é anomalias cromossómicas e no segundo trimestre é doenças maternas, como trombofilias hereditárias, síndrome antifosfolípídico e anomalias uterinas, entre outras causas. [5,30]

O abortamento pode ser diagnosticado em ecografias de rotina ou quando uma avaliação ecográfica é realizada por sintomatologia referida pela grávida ou possível regressão dos sintomas e sinais da gravidez. [21] Há várias formas de apresentação clínica.

Há um risco acrescido de abortamento em mulheres com diagnóstico de SOP, [3,14,21,28] contudo os mecanismos subjacentes ainda são incertos. Coloca-se como hipótese os abortamentos estarem associados a hiperandrogenismo e insulinoresistência, pois estes podem causar disfunção mitocondrial e alteração no equilíbrio da resposta oxidante-antioxidante. [14,15] A mitocôndria é a principal fonte de espécies reativas de oxigénio que quando produzidas, levam a um desequilíbrio da resposta oxidante-antioxidante, designado por *stress* oxidativo. Esse *stress* resulta no comprometimento das células uterinas, uma alteração que estará envolvida no início do aborto. [15]

As mulheres com SOP também sofrem uma série de processos patológicos, como mudanças nos níveis de expressão de hormonas e dos seus recetores, desequilíbrios na proporção de citocinas, insulinoresistência, inflamação crónica de baixo grau e alterações da morfologia do endométrio. Estas alterações vão danificar a recetividade do endométrio e impedir a implantação e o desenvolvimento embrionário, o que causa eventos adversos como o abortamento. [3]

As células imunitárias que predominam no útero de uma mulher grávida são as células *natural killer* (NK), que frequentemente são disfuncionais em mulheres com abortamentos. Além disso, foram associados anticorpos antifosfolípidicos a abortamentos precoces de repetição. Estas alterações, como a disfunção das células NK e o aumento de anticorpos são mais prevalentes em mulheres com SOP do que em mulheres sem SOP, o que pode ser sugerir uma ligação com a fisiopatologia desta síndrome. [21]

Há ainda dados que mostraram que mulheres com SOP tiveram concentrações mais reduzidas de glicodelina sérica durante o primeiro trimestre de gravidez. A glicodelina está envolvida na resposta imune materna, ou seja, em condições normais diminui a resposta imunitária materna ao embrião e promove a implantação embrionária. Sendo assim, a diminuição desta glicoproteína sugere défices nas condições do endométrio para a implantação do embrião e na manutenção da gravidez. [21]

Uma vez que as mulheres com SOP têm um risco elevado de abortamento, deve-se acompanhar mais de perto estes casos para permitir uma gestão mais precoce. Há estudos que indicam que o risco de abortamento foi reduzido em cerca de 25% nas mulheres com SOP que foram submetidas a tratamento com metformina comparadas com as mulheres que não realizaram o tratamento. Tais resultados estão em acordo com relatos que explicam que o uso contínuo de metformina durante a gravidez diminui significativamente a taxa de abortamento em mulheres com SOP. [21]

3.2.2 – Hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia

A hipertensão gestacional (HG) define-se pela presença de pressão arterial sistólica superior ou igual a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica superior ou igual a 90 mmHg em duas medições com pelo menos quatro a seis horas de intervalo, sem proteinúria concomitante e após a 20ª semana de idade gestacional ou nas primeiras 24 horas pós-parto numa mulher previamente normotensa. Há um risco acrescido se a HG surgir antes das 34 semanas de gestação. No entanto, a pressão arterial normaliza até à 12ª semana pós-parto. [30]

A síndrome de pré-eclâmpsia (PE) define-se por uma hipertensão arterial (HTA) após a 20ª semana ou nas primeiras 24 horas pós-parto numa mulher previamente normotensa, associada a proteinúria “de novo”, ou a disfunção de órgãos maternos (como lesão renal, lesão hepática, complicações neurológicas ou complicações hematológicas) ou a disfunção uteroplacentária. [30,31] Existe proteinúria se a concentração de proteína for superior ou igual a 300 mg/L na urina de 24h (1+ com fita teste), superior ou igual a 1 g/L em colheita casual (2++ com fita teste) ou a relação proteína/creatinina for superior ou igual a 0,3 mg/mg (30 mg/mmol) em colheita casual. Os principais fatores de risco da PE são uma PE prévia e uma HTA crónica, podendo também incluir-se a gravidez múltipla e a existência de diabetes mellitus. [5,30,32]

O risco de uma mulher com diagnóstico de SOP desenvolver HG e PE é três a quatro vezes superior em relação a uma mulher sem SOP. [2,14,24,25,32] No entanto, o exato mecanismo destas complicações ainda é desconhecido.

É colocada a hipótese de a HG e a PE terem como etiologia a invasão anormal das artérias espiraladas pelo trofoblasto durante a placentação e uma remodelação ineficaz dessas mesmas artérias, com isquémia subsequente da placenta e lesões do endotélio. [16,17] O trofoblasto penetra na porção decidual das artérias, o que mantém o segmento terminal das artérias espiraladas muito estreito, com uma grande resistência ao fluxo sanguíneo e com grande sensibilidade aos estímulos vasoconstritores. [30] Estas alterações podem levar a uma vasoconstrição, a uma perfusão uteroplacentária diminuída e à libertação de múltiplos fatores sistémicos na circulação materna em resposta à hipoxemia relativa do feto e ao *stress* oxidativo, sendo este último resultado de níveis baixos de antioxidantes e concentrações plasmáticas elevadas de radicais livres produzidos por processos oxidativos. [2,30]. Durante a gravidez, o trofoblasto extravilositário acumula-se à volta dos vasos e começa a remodelar o endotélio antes da invasão. É sugerido que o aumento do risco de HG e PE é potenciado pela apoptose do trofoblasto extravilositário, o que dificulta a remodelação vascular. [16]

Os mecanismos responsáveis pela HTA em mulheres com SOP podem também ser explicados pelo hiperandrogenismo e pela insulinoresistência. Os níveis elevados de androgénios (como a testosterona) e a elevada expressão de recetores de androgénios pela placenta são característicos, provavelmente devido a uma desregulação dos níveis de aromatase na placenta. A aromatase é uma enzima que induz a conversão de androgénios em estrogénios. [13] Numa gravidez com complicações hipertensivas, a concentração de testosterona sérica está aumentada e a concentração de SHBG diminuída, o que significa que a testosterona livre pode induzir um estado de hiperatividade simpática e vascular. [16]

O aumento da pressão arterial pode estar associado aos estrogénios, pois estes parecem atuar junto da enzima conversora de angiotensina. [33] A enzima conversora de angiotensina (que converte angiotensina I em angiotensina II) está elevada nas grávidas com PE, o que modifica a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre o tónus vascular e a pressão arterial. [30] Tal acontece porque a angiotensina II estimula a libertação de aldosterona, levando à retenção de água e sódio e aumentando a pressão arterial.

A insulinoresistência é acompanhada de hiperinsulinémia compensatória. As células musculares lisas dos vasos e as células do endotélio vascular são sensíveis à insulina, logo são ativadas sob o estímulo da hiperinsulinémia. A hiperinsulinémia pode estimular a libertação de IGF-1, o que pode causar uma proliferação anormal de células musculares lisas dos vasos, uma disfunção do endotélio, uma vasoconstrição, um aumento da resistência vascular e um aumento da pressão arterial. [4,14] Este aumento da pressão arterial também pode ser explicado pela maior reabsorção de sódio a nível renal, o que leva ao aparecimento de HTA devido à vasoconstrição. [14]

Outro estudo sugere que a regulação do sistema imunitário, a inflamação e os antioxidantes podem desempenhar um papel fundamental nos mecanismos fisiopatológicos da PE em mulheres com SOP. Os antioxidantes como a peroxirredoxina (uma enzima antioxidante que controla os níveis de peróxido de hidrogénio) foram percecionados como diminuídos na placenta e noutros tecidos tanto em mulheres com SOP como com PE. Da mesma forma, dado o papel essencial da peroxirredoxina em proteger as células contra os danos induzidos pelo peróxido de hidrogénio e pela apoptose, a diminuição de antioxidantes na placenta pode resultar em *stress* oxidativo, um fator importante no potencial desenvolvimento de PE. [16]

Na PE há aumento do fator anti-angiogénico tirosina quinase-1 solúvel do tipo Fms (sFlt-1), do tromboxano A₂ (um vasoconstritor produzido nas células do trofoblasto e nas plaquetas) e de radicais livres oxidantes. Associadamente, há diminuição dos fatores pró-angiogénicos fator de crescimento placentar (PIGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), de prostaciclina (um vasodilatador produzido no endotélio vascular) e de óxido nítrico (que tem

ação sinérgica com a prostaciclina na vasodilatação). [16] A sFlt-1 liga-se aos recetores do VEGF e do PlGF, logo níveis elevados de sFlt-1 provocam a diminuição dos níveis de VEGF e PlGF. [30] Estas alterações prejudicam a angiogénese, o que leva a lesão ou disfunção endotelial. [16]

Há ainda um fenómeno de suma importância na PE que é o vasospasmo materno, um quadro causado pelo aumento da sensibilidade e da reatividade das arteríolas aos estímulos vasopressores. Uma das causas possíveis para o seu acontecimento é a alteração do equilíbrio entre a prostaciclina e o tromboxano A₂, estando a prostaciclina em menor concentração e o tromboxano A₂ em maior concentração. Uma vez que a ação da prostaciclina é vasodilatadora e a ação do tromboxano A₂ é vasoconstritora, ocorre uma vasoconstrição, o que justifica o vasospasmo. Além disso, também há a diminuição dos níveis de óxido nítrico, um vasodilatador, nas grávidas com PE, o que pode explicar a evolução para vasoconstrição nestas mulheres. [30]

Estas investigações destacaram possíveis oportunidades de prevenção destes distúrbios hipertensivos, como o uso de antioxidantes, de anti-inflamatórios, de vasodilatadores e até da metformina. [17]

3.2.3 – Diabetes gestacional

A diabetes gestacional (DG) é definida como uma intolerância aos hidratos de carbono diagnosticada ou detetada pela primeira vez no decurso da gravidez, sendo o seu diagnóstico estritamente laboratorial. A avaliação da glicémia em jejum é realizada no primeiro trimestre. Se o valor da glicémia em jejum for superior ou igual a 92 mg/dL faz-se o diagnóstico de DG. Se a glicémia em jejum tiver um valor normal (inferior a 92 mg/dL), o próximo passo é a realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) entre as 24 e as 28 semanas. [30]

A PTGO é uma prova de sobrecarga de glicose realizada de manhã, após um jejum de pelo menos oito horas, mas não superior a 12 horas, em que se dilui 75 g de glicose em 300 mililitros de água e se mede os valores da glicémia em jejum (zero horas), uma hora após a ingestão e duas horas após a ingestão. Os valores normais são glicémia inferior a 92 mg/dL em jejum, inferior a 180 mg/dL à uma hora e inferior a 153 mg/dL às duas horas. Se um ou mais doseamentos forem iguais ou superiores então faz-se o diagnóstico de DG. [10] No entanto, como é uma alteração detetada durante a gravidez, seis a oito semanas após o parto faz-se a reclassificação novamente com PTGO para confirmar se o quadro se mantém ou ficou circunscrito à gravidez. [30]

Alguns dos fatores de risco para a DG são a idade materna, a multiparidade, o excesso de peso ou a obesidade, os antecedentes de DG em gravidez prévia e os antecedentes de SOP. A existência da DG na gravidez condiciona riscos gestacionais, tais como macrossomia, complicações neonatais, morte fetal e malformações, havendo evidências de riscos a longo prazo para a mãe e para o filho. [5,30]

O perfil hormonal gerado pela placenta, com produção de progesterona e hormona lactogénica da placenta, que são hormonas hiperglicemiantes, leva a uma progressiva resistência à ação periférica da insulina, que se manifesta especialmente na segunda metade da gravidez. O pâncreas geralmente consegue ultrapassar este estado fisiológico de insulinoresistência normal da gravidez com um hiperinsulinismo compensatório. No entanto, o desenvolvimento de DG ocorre devido a funções insuficientes das células β -pancreáticas, que não permitem ultrapassar o aumento da insulinoresistência. [7,14]

As mulheres com diagnóstico de SOP têm um risco três vezes superior de DG em relação a mulheres sem SOP. [24,27,28,34] O principal mecanismo pelo qual a DG ocorre mais frequentemente em mulheres com SOP do que em mulheres sem SOP é a insulinoresistência. A secreção de hormonas da gravidez, tais como o estrogénio, a progesterona e a prolactina, aumenta após a gravidez em mulheres com SOP, o que leva a

um aumento no grau de insulinoresistência e agrava o risco de distúrbios do metabolismo da glicose nessas mulheres. Na presença de insulinoresistência, a sensibilidade à insulina diminui e, devido ao mecanismo compensatório, há hiperinsulinismo. A insulina é um importante regulador do metabolismo da SHBG, logo, níveis elevados de insulina podem inibir a produção de SHBG pelo fígado, o que leva a que não haja ligação da SHBG à testosterona e ao estradiol, provocando um aumento dos níveis das hormonas sexuais livres. Esta alteração nos níveis de hormonas sexuais causa distúrbios no metabolismo de glicose e da gordura, agravando a insulinoresistência e provocando a ocorrência de DG. Além disso, a hiperinsulinemia interage com o IGF-1, diminuindo-o, e uma vez que o IGF-1 estimula a aromatase, a conversão de androgénios em estrogénios também ficará inibida, levando a um hiperandrogenismo que pode potenciar a apoptose de células β -pancreáticas. [10] O hiperandrogenismo e a insulinoresistência têm efeitos sinérgicos, o que promove ainda mais o desenvolvimento de DG. [35]

Nas mulheres com SOP com fenótipo normoandrogénico, a taxa de DG era superior, sendo ainda mais elevado em mulheres com o fenótipo hiperandrogénico comparativamente com as mulheres sem SOP. Além do mais, foi sugerido que as mulheres com SOP hiperandrogénico têm ainda mais insulinoresistência, o que pode explicar as taxas elevadas de DG. [24,28]

Há ainda evidência que a incidência de DG é superior em mulheres com excesso de peso ou obesidade, [36] pois a acumulação de tecido adiposo intra-abdominal, que é típico em mulheres com SOP, promove a insulinoresistência, o que propicia ainda mais os distúrbios metabólicos nestas mulheres. [35] Além disso, elevados níveis de adipocinas circulantes (como a leptina, a adiponectina e a resistina) e de marcadores inflamatórios, assim como *stress* oxidativo podem explicar, em parte, este fenómeno. [36]

A identificação precoce de DG em mulheres com SOP é vital para prevenir consequências a curto e longo prazo, especialmente para o feto. [10] Como referido previamente, o risco aumentado de DG em mulheres com SOP foi maioritariamente atribuído ao excesso de peso e obesidade. Estes achados fortalecem a importância de um controlo de peso mais rigoroso em mulheres em idade fértil, [35] sendo que a redução do índice de massa corporal no período pré-concepcional pode reduzir a probabilidade de desenvolver DG. [7] Deve, também, ser instituída uma dieta individualizada com o objetivo de manter o bom controlo metabólico, mas evitando as hipoglicémias. Estas mulheres devem ser seguidas em consultas multidisciplinares para uma melhor vigilância. [30]

A metformina é um fármaco muito promissor e é possível utilizá-lo com segurança. A maioria dos estudos comprova a sua elevada segurança e eficácia, sendo que em alguns deles se mostrou que a metformina se associa a uma menor prevalência de macrosomia quando

comparada com a insulina. Apesar de a metformina atravessar a barreira hematoplacentária, ainda assim está documentada a sua segurança nos filhos de mães que foram medicadas durante a gestação. [30] Está recomendada a toma de metformina em conjunto com alterações do estilo de vida para auxiliar no controlo do peso e melhorar os fatores de risco cardiovascular, particularmente nas mulheres com excesso de peso ou obesidade. [9,18]

3.2.4 – Parto pré-termo

O parto pré-termo (PPT) é a causa mais frequente de morbimortalidade perinatal, cujo risco aumenta com a diminuição da idade gestacional. [37] A sua etiologia é multifatorial, com fatores maternos, placentários, infecciosos, cervicais e fetais como possíveis causas. [5,30]

A idade gestacional inferior a 24 semanas é considerada abaixo do limite de viabilidade, limite a partir do qual podemos prever a sobrevivência de 50% dos recém-nascidos. Considera-se, assim, um parto pré-termo aquele que se inicia quando a idade gestacional é superior a 24 semanas e inferior a 37 semanas. [30]

Para o diagnóstico de PPT recorre-se a marcadores clínicos, como a presença de contrações uterinas frequentes e regulares com intervalos iguais ou inferiores a 10 minutos, dolorosas, e um segmento inferior uterino distendido, com apagamento ou dilatação do colo. [26] Pode, ainda, recorrer-se à deteção de sinais precoces de PPT através de marcadores clínicos, bioquímicos e ecográficos. Como marcadores clínicos temos a observação com espéculo e o toque vaginal. Na observação com espéculo avalia-se o tipo de fluxo vaginal e realiza-se eventuais colheitas para exames bacteriológicos e para a pesquisa de fibronectina fetal. O toque vaginal tem como objetivo averiguar as alterações significativas da posição, do comprimento e da consistência do colo do útero, que estará amolecido e encurtado em situações de PPT. O marcador bioquímico utilizado é a fibronectina fetal, uma proteína presente no fluído cervicovaginal que é indicadora de risco de PPT. Quando a sua análise é negativa há a garantia que o parto não ocorrerá na semana seguinte e pode dar-se alta à grávida em segurança. Finalmente, um colo curto abaixo dos 25 mm (inferior ao percentil 10) após as 24 semanas de gestação é o marcador ecográfico que, quando presente, indica um aumento do risco de PPT. [30]

O PPT pode dividir-se em duas categorias: o PPT espontâneo e o PPT induzido. O espontâneo implica alterações cervicais e uma contratilidade uterina espontânea, podendo estas serem causadas por inflamação, infeção e/ou distensão uterina patológica. Já o induzido envolve uma intervenção médica pela existência de patologia materna ou fetal, como distúrbios hipertensivos e condições fetais como a restrição do crescimento intrauterino. [37]

Alguns dos fatores de risco para PPT são a existência de antecedentes de PPT ou tratamentos cervicais, tais como biópsia excisional da zona de transformação, a rotura prematura de membranas pré-termo, a presença de colo curto, o tabagismo materno, as síndromes hipertensivas na gravidez, a infeção do trato genitourinário e a realização de técnicas invasivas. [5,26,30]

As mulheres com diagnóstico de SOP têm um risco duas vezes superior de PPT espontâneo em comparação com mulheres sem SOP, [24-26,37] sendo o risco de parto induzido também superior. No entanto, o mecanismo que causa o PPT em mulheres com SOP ainda não é completamente conhecido.

A SOP é considerada um estado de inflamação crônica de baixo grau com aumento da produção de citocinas e quimiocinas específicas como o TNF- α , as IL-1 e IL-6, a PCR e as moléculas de adesão envolvidas na disfunção do endotélio. [26,37] Palomba *et al.* relatou que o estado inflamatório de baixo grau em mulheres com SOP persiste e até aumenta durante a gravidez. [38]

O hiperandrogenismo, as alterações no metabolismo da glicose e os altos níveis de marcadores inflamatórios são consideradas causas possíveis de PPT em mulheres com SOP. O hiperandrogenismo e a insulinoresistência, características típicas da SOP, estão associadas a distúrbios da coagulação e do sistema fibrinolítico, o que pode resultar em disfunção endotelial e em trombose. Em conjunto com a inflamação crônica de baixo grau, pode ocorrer microvasculopatia e disfunção da placenta, [14] condições que podem aumentar o risco de PPT.

Os níveis de AMH também são fatores de risco para PPT nas mulheres com SOP e excesso de peso ou obesidade, no entanto, o mecanismo biológico exato continua incerto. Vários estudos confirmaram que AMH tem um efeito pró-apoptótico significativo em tecidos com origem no canal de Müller, como é o caso do útero. Assim, níveis elevados de AMH podem levar a uma limitação do aumento do volume uterino e a um risco acrescido de PPT. [8]

Um estudo concluiu que a diminuição da espessura do endométrio era um fator de risco para o PPT, sendo que a incidência de PPT foi significativamente superior em mulheres com um endométrio de espessura inferior ou igual a 8 mm. [23]

Além disso, a mudança do miométrio de quiescente para um estado contrátil é acompanhada por uma alteração na sinalização de vias anti-inflamatórias para vias pró-inflamatórias, que envolvem a quimiocina IL-8, as citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α e as proteínas associadas à contração, como os recetores da oxitocina e das prostaglandinas. [26] O aumento da expressão e atividade das metaloproteinases da matriz (MMP), nomeadamente MMP 8 e 9, também pode ter um papel no processo. As MMP são enzimas proteolíticas que promovem a degradação de componentes da membrana basal e da matriz extracelular. [30] Por outro lado, os níveis mais baixos de progesterona e a disfunção de células NK, que são comuns em mulheres com SOP, podem acelerar a senescência e a perda da tolerância materno-fetal, o que pode induzir o PPT. [26]

Existem também grandes ensaios clínicos randomizados sobre o uso de metformina durante a gravidez *versus* o uso de placebo que mostraram reduções promissoras do PPT. [29]

4. CONCLUSÃO

A SOP é uma das patologias endócrinas mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva, de etiologia multifatorial. O quadro clínico manifesta-se por amenorreia ou oligomenorreia e hiperandrogenismo, acompanhado, por vezes, de infertilidade, estando também associado a insulinoresistência com hiperinsulinemia compensatória, obesidade, inflamação crónica de baixo grau e outras consequências a longo prazo.

Durante a gravidez, as mulheres com SOP têm um risco acrescido de complicações como abortamento, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto pré-termo. O mecanismo fisiopatológico subjacente a este risco na mulher com SOP não é totalmente conhecido, mas acredita-se que pode estar diretamente relacionada às características da SOP, como hiperandrogenismo, insulinoresistência e obesidade. Tal pode ser explicado pelo facto de estes poderem potenciar vários fenómenos, entre os quais disfunção mitocondrial e alteração no equilíbrio da resposta oxidante-antioxidante, isquémia da placenta e lesões do endotélio. Podem também estar associados a distúrbios da coagulação e do sistema fibrinolítico.

Estas mulheres devem ser informadas, ainda no período pré-concepcional, dos possíveis riscos que correm, devendo ser avaliadas e monitorizadas rigorosamente para se poder detetar precocemente qualquer complicação e reduzir o seu impacto.

As modificações no estilo de vida, tais como uma alimentação equilibrada e prática de atividade física, devem ser tidas em conta de forma a otimizar o peso da mulher, tanto para propiciar uma gravidez saudável como para tentar diminuir exacerbações da SOP. As recomendações internacionais para a monitorização e gestão da SOP recomendam a pesquisa, monitorização e otimização dos fatores de risco no período pré-concepcional e durante a gravidez, sugerindo a avaliação da glicémia, do peso, da pressão arterial, bem como o inquérito sobre os hábitos alimentares e a prática de atividade, entre outros. Em conjunto com alterações do estilo de vida também é recomendada a toma de metformina para auxiliar no controlo do peso e melhorar os fatores de risco cardiovascular, particularmente nas mulheres com excesso de peso ou obesidade. De realçar que a metformina, comparada com um placebo, reduziu o risco de abortamento e parto pré-termo, bem como o ganho ponderal durante a gravidez. No entanto, ainda não há consenso sobre a sua utilização nem sobre a dosagem mais indicada, uma vez que há fatores que modificam a dose necessária.

Conclui-se, portanto, que há uma necessidade reforçada de acompanhamento e vigilância de mulheres com SOP grávidas ou que pretendam engravidar, uma vez que as consequências

maternas e fetais são passíveis de prevenir se o aconselhamento for realizado precocemente e de forma correta.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, a Doutora Ana Luísa Areia, e à minha coorientadora, a Doutora Ana Sofia Pais, por toda a disponibilidade, dedicação e ajuda prestadas ao longo da realização deste tão importante trabalho.

Aos meus pais e à minha irmã, pela paciência, pelo carinho, por estarem presentes quando mais preciso e por sempre acreditarem em mim, sem vocês isto não teria sido possível.

Às minhas colegas de curso, pela amizade, pelo companheirismo e por todos os momentos que partilhamos durante os últimos seis anos.

A todos aqueles que fizeram parte desta longa caminhada e que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que esta etapa fosse alcançada.

A todos,

Muito obrigada!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Ryssdal M, Jarmund AH, Steinkjer B, Madssen TS, et al. Changes in Serum Cytokines Throughout Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022 Jan 1;107(1):39-52. doi: 10.1210/clinem/dgab684. PMID: 34529073; PMCID: PMC8684459.
2. Hodgman C, Khan GH, Atiomo W. Coenzyme A Restriction as a Factor Underlying Pre-Eclampsia with Polycystic Ovary Syndrome as a Risk Factor. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 3;23(5):2785. doi: 10.3390/ijms23052785. PMID: 35269927; PMCID: PMC8911031.
3. Bai X, Zheng L, Li D, Xu Y. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021 Aug 6;19(1):122. doi: 10.1186/s12958-021-00802-4. PMID: 34362377; PMCID: PMC8344130.
4. Zhou S, Ji Y, Wang H. The risk factors of gestational hypertension in patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Apr 27;21(1):336. doi: 10.1186/s12884-021-03808-3. PMID: 33906610; PMCID: PMC8080329.
5. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM. Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*. 8th edition. Wolters Kluwer, 2018 Apr 3. ISBN/ISSN: 9781496353092
6. Mohammad BM, Seghinsara MA. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2017 Jan 1;18(1):17-21. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17. PMID: 28240001; PMCID: PMC5563096.
7. McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Women's Health (Lond)*. 2017 Dec;13(3):89-97. doi: 10.1177/1745505717731971. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28934902; PMCID: PMC7789031.
8. Du M, Zhang J, Yu X, Guan Y. Elevated Anti-Müllerian Hormone Is an Independent Risk Factor for Preterm Birth Among Patients With Overweight Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 8;12:788000. doi: 10.3389/fendo.2021.788000. PMID: 34956097; PMCID: PMC8692368.
9. Campos S – Síndrome do Ovário Poliquístico. In Dias MF, et al. – *Lições de Ginecologia*. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2020 Apr 1. <https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3>

10. Li X, Liu X, Zuo Y, Gao J, Liu Y, Zheng W. The risk factors of gestational diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: What should we care. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6;100(31):E26521. doi: 10.1097/MD.00000000000026521. PMID: 34397795; PMCID: PMC8341335.
11. Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2022 Feb 7;20(1):30. doi: 10.1186/s12958-022-00905-6. PMID: 35130922; PMCID: PMC8819934.
12. Grindheim S, Ebbing C, Karlsen HO, Skulstad SM, Real FG, Lønnebotn M, et al. Metformin exposure, maternal PCOS status and fetal venous liver circulation: A randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2022 Jan 28;17(1):E0262987. doi: 10.1371/journal.pone.0262987. PMID: 35089960; PMCID: PMC8797196.
13. Valdimarsdottir R, Wikström AK, Kallak TK, Elenis E, Axelsson O, Preissl H, et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome in relation to second-trimester testosterone levels. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):217-225. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.019. Epub 2020 Sep 26. PMID: 33077357.
14. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, et al. Pregnancy Outcomes of Women With Polycystic Ovary Syndrome for the First In Vitro Fertilization Treatment: A Retrospective Cohort Study With 7678 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 25;11:575337. doi: 10.3389/fendo.2020.575337. PMID: 33101210; PMCID: PMC7546360.
15. Hu M, Zhang Y, Guo X, Jia W, Liu G, Zhang J, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 May 1;316(5):E794-E809. doi: 10.1152/ajpendo.00359.2018. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30860876.
16. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Prepregnancy Endocrine, Autoimmune Disorders and the Risks of Gestational Hypertension-Preeclampsia in Primiparas: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 22;17(10):3657. doi: 10.3390/ijerph17103657. PMID: 32456015; PMCID: PMC7277106.
17. Kelley AS, Smith YR, Padmanabhan V. A Narrative Review of Placental Contribution to Adverse Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019 Nov 1;104(11):5299-5315. doi: 10.1210/jc.2019-00383. PMID: 31393571; PMCID: PMC6767873.

18. Khomami BM, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: an expert opinion. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2022; 97: 227- 236. doi:10.1111/cen.14723
19. Mai Z, Liu M, Pan P, Li L, Huang J, Chen X, et al. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 28;12:724333. doi: 10.3389/fendo.2021.724333. PMID: 34650517; PMCID: PMC8505977.
20. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, Yusuf I, Larsson H, Almqvist C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychol Med*. 2020 Mar;50(4):616-624. doi: 10.1017/S0033291719000424. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30857571; PMCID: PMC7093321.
21. Pan ML, Chen LR, Chen KH. The Risk of Subsequent Miscarriage in Pregnant Women with Prior Polycystic Ovarian Syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 4;18(16):8253. doi: 10.3390/ijerph18168253. PMID: 34444016; PMCID: PMC8394863.
22. Zhou S, Lu D, Wen S, Sheng Y, Kang D, Xu L. Elevated Anti-Müllerian Hormone Levels in Newborns of Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. *Reproductive Sciences*. 2022; 29:301–311. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00652-w>
23. Huang J, Lin J, Xia L, Tian L, Xu D, Liu P, et al. Decreased Endometrial Thickness Is Associated With Higher Risk of Neonatal Complications in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 29;12:766601. doi: 10.3389/fendo.2021.766601. PMID: 34912297; PMCID: PMC8667169.
24. Wilde MA, Lamain-de Ruyter M, Veltman-Verhulst SM, Kwee A, Laven JS, Lambalk CB, et al. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Fertility and Sterility*. 2017 Aug;108(2):333-340. ISSN 0015-0282. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.015>.
25. Arffman RK, Saraswat M, Joenväärä S, Khatun M, Agarwal R, Tohmola T, et al. Thromboinflammatory changes in plasma proteome of pregnant women with PCOS detected by quantitative label-free proteomics. *Sci Rep*. 2019 Nov 26;9(1):17578. doi: 10.1038/s41598-019-54067-4. PMID: 31772271; PMCID: PMC6879536.

26. Pan ML, Chen LR, Chen KH. Prepregnancy Polycystic Ovary Syndrome as a Risk Factor of Subsequent Preterm Labor: A National Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 30;19(9):5470. doi: 10.3390/ijerph19095470. PMID: 35564864; PMCID: PMC9103656.
27. Zhang Q, Bao ZK, Deng MX, Xu Q, Ding DD, Pan MM, et al. Fetal growth, fetal development, and placental features in women with polycystic ovary syndrome: analysis based on fetal and placental magnetic resonance imaging. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 Dec;21(12):977-989. doi: 10.1631/jzus.B2000350. PMID: 33843163; PMCID: PMC7759450.
28. Vanky, E, Løvvik, TS. Polycystic ovary syndrome and pregnancy – From a clinical perspective. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020 Jun 1;12:8-13 Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.01.005>
29. Robinson SL, Yeung EH. Polycystic ovary syndrome and preterm birth-what's going on? *Fertil Steril*. 2021 Feb;115(2):326-327. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.169. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33272639; PMCID: PMC7882017.
30. Graça LM, et al. – *Medicina Materno-Fetal*. 5ª edição. Lidel – Edições Técnicas, Lda, 2017, Aug. ISBN 978-989-752-307-6
31. Brown M, Magee L, Kenny L, Karumanchi S, McCarthy F, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2018;13:291-310. ISSN 2210-7789. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>.
32. Schneider D, Gonzalez JR, Yamamoto M, Yang J, Lo JC. The Association of Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Hypertensive Disorders in a Diverse Community-Based Cohort. *J Pregnancy*. 2019 Jan 1;2019:9847057. doi: 10.1155/2019/9847057. PMID: 30693108; PMCID: PMC6332934.
33. Nielsen JH, Birukov A, Jensen RC, Kyhl HB, Jørgensen JS, Andersen MS, et al. Blood pressure and hypertension during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: Odense Child Cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Oct;99(10):1354-1363. doi: 10.1111/aogs.13914. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32412099.
34. Lo JC, Yang J, Gunderson EP, Hararah MK, Gonzalez JR, Ferrara A. Risk of Type 2 Diabetes Mellitus following Gestational Diabetes Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5250162. doi: 10.1155/2017/5250162. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29423416; PMCID: PMC5750496.

35. West S, Ollila MM, Franks S, Piltonen T, Jokelainen J, Nevalainen J, et al. Overweight, obesity and hyperandrogenemia are associated with gestational diabetes mellitus: A follow-up cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Oct;99(10):1311-1319. doi: 10.1111/aogs.13883. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32333801.
36. Yan Q, Qiu D, Liu X, Xing Q, Liu R, Hu Y. The incidence of gestational diabetes mellitus among women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Apr 29;22(1):370. doi: 10.1186/s12884-022-04690-3. PMID: 35488240; PMCID: PMC9055740.
37. Valgeirsdottir H, Poromaa IS, Kallak KT, Vanky E, Akhter T, Roos N, et al. Polycystic ovary syndrome and extremely preterm birth: A nationwide register-based study. *PLoS One.* 2021 Feb 4;16(2):E0246743. doi: 10.1371/journal.pone.0246743. PMID: 33539479; PMCID: PMC7861420.
38. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Orio F, Tolino A, Colao A, et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014; 99(8):2942–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1214> PMID: 24873996