

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Marina Viola Dias

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

Rio de Janeiro

2016

Marina Viola Dias

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador(a): Selma Majerowicz.

Rio de Janeiro

2016

Marina Viola Dias

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador(a): Selma Majerowicz.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Doutora Selma Majerowicz – EPSJV/Fiocruz

Mestre Leandro Medrado – EPSJV/Fiocruz

Cleide Cristina Apolinário Borges – EPSJV/Fiocruz

Dedico este trabalho à minha família, ao meu primeiro orientador Marquinhos, que infelizmente faleceu antes de ver este trabalho finalizado, a minha orientadora Selma e a todos que me ajudaram e que fizeram tudo isto acontecer. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Iolanda Alves Viola e José Augusto Dias Filho, que me apoiou e auxiliou durante todos esses 4 anos como aluna da EPSJV e, principalmente, nesse período de monografia.

Agradeço também ao Raphael Villela Fernandes, meu amigo e companheiro, pois sem o seu estímulo e apoio as buscas pelos artigos que compõem este trabalho não teriam sido concluídas. Agradeço ainda à Dra. Regina Rocco, por me ajudar com as literaturas para este trabalho de conclusão.

Agradeço, por fim, a minha orientadora Selma que me ajudou muito durante essa caminhada e em todo o aprendizado que tive.

Muito obrigada a todos. Vocês são parte deste todo!

*“Sábio é aquele que conhece os limites da
própria ignorância”.*
(Sócrates)

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença estudada há mais de 300 anos e tem como sintomas o hiperandrogenismo, caracterizado pelo hirsutismo, alopecia, acne e seborreia, infertilidade e anovulação. Pode ocasionar também resistência insulínica, obesidade, concentrações séricas de testosterona, diabetes mellitus e doenças cardíacas. Neoplasias associadas ao aparelho reprodutor feminino e outros efeitos colaterais podem ser provenientes de alguns tratamentos dos sintomas da SOP, uma vez que a Síndrome em si ainda não possui um tratamento. O objetivo geral desse trabalho é estudar os diagnósticos e tratamentos da SOP, apontando sua relevância e seus efeitos colaterais, respectivamente. A metodologia dele se encontrará baseada na abordagem qualitativa e utilizará estratégias de pesquisa por meio de livros e artigos científicos retirados das bases de dados Scielo, BVS, ScienceDirect, PubMed e outros.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Diagnósticos; Tratamentos.

LISTA DE SIGLAS

17-OHP – 17-Hidroxiprogesterona;
ACHO – Anticoncepcional Hormonal Oral;
AVE – Acidente Vascular Encefálico;
Ca – Carcinoma;
cc – Centímetros cúbicos;
CC – Citrato de Clomifeno;
COC – Contraceptivo Oral Combinado;
DCV – Doença Cardiovascular;
DHEAS – Sulfato de Deidroepiandrosterona;
DM – Diabetes *mellitus*;
DPA – Doença Periférica Arterial;
EE – Etinilestradiol;
FSH – Hormônio Folículo Estimulante;
GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofina;
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica;
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio;
IMC – Índice de Massa Corpórea;
INAR – Indutores de Aromatase;
LH – Hormônio Luteinizante;
PP – Progestagênios;
RI – Resistência Insulínica;
SHBG – Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais;
SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos;
SRF – Sistema Reprodutor Feminino;
TA – Trombose Arterial;
TC – Tomografia Computadorizada;
TEV – Tromboembolismo Venoso;
TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose;
TSH – Hormônio Estimulante da Tireoide;

TV – Trombose Venosa;
US – Ultrassonografia;
VR – Valor de Referência.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	11
1.1- JUSTIFICATIVA	12
1.2- OBJETIVOS	12
1.2.1- Objetivos Geral	12
1.2.2- Objetivo Específico	12
1.3- METODOLOGIA	13
2- ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS OVÁRIOS	14
2.1- ANATOMIA DOS OVÁRIOS	15
2.2- FISIOLOGIA DOS OVÁRIOS	17
2.2.1- Ciclo Menstrual	19
3- SOBRE A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)	23
3.1- HISTÓRICO	23
3.2- SINTOMAS	24
3.3- DIAGNÓSTICO	25
3.4- CAUSAS	29
4- TRATAMENTOS	31
4.1- DOS SINTOMAS DA SOP	31
4.1.1- Hiperandrogenismo	31
4.1.2- Irregularidade Menstrual	33
4.2- DA INFERTILIDADE	33
4.2.1- Citrato de clomifeno (CC)	34
4.2.2- Metformina	34
4.2.3- Inibidores de aromatase (INAR)	35
4.2.4- Gonadotrofinas	35
4.2.5- <i>Drilling</i> ovariano	36
4.3- CONSEQUÊNCIAS DOS TRATAMENTOS	37
5- CONCLUSÃO	41
6- REFERÊNCIAS	42

1- INTRODUÇÃO:

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrina que vem sendo estudada há mais de 300 anos. Em 1935, Stein e Leventhal diagnosticaram um quadro clínico em mulheres com quadros próximos à Síndrome, denominando-a Síndrome de Stein-Leventhal, conhecida atualmente como Síndrome dos Ovários Policísticos (GIORDANO, 2009).

Essa Síndrome vem atingindo na sua maior parte mulheres e meninas em idade reprodutiva e seu diagnóstico fundamenta-se nos sintomas da doença, como o hiperandrogenismo¹ (hirsutismo, alopecia, acne, seborreia), infertilidade (anovulação e oligo ou amenorreia), anovulação², associação com a resistência insulínica (REIS et.al., 2004; BADALOTTI et.al., 2014), a obesidade e também concentrações séricas de testosterona total, livre ou de androstenediona³ (CAKIR et.al., 2013).

O estudo sobre a SOP vem sendo de muito interesse nos últimos anos porque essas mulheres portadoras da síndrome “podem apresentar infertilidade e importante morbidade, principalmente por estar associado com um maior risco de desenvolver doença cardiovascular (CAKIR et.al., 2013) e diabetes mellitus” (TEIXEIRA et.al., 2001; BADALOTTI et.al., 2014).

Os exames para diagnóstico da SOP consistem em exames de ultrassonografia, determinação das concentrações séricas de Hormônio Luteinizante (LH) e de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), assim como dos níveis séricos de prolactina, além da necessidade de descartar doenças que possam se assemelhar à SOP (JUNQUEIRA et.al., 2003; FASSOLAS et.al., 2010).

O tratamento da doença e de seus sintomas (hirsutismo, acne, e irregularidade menstrual) se dá por meio da Pílula Anticoncepcional Hormonal Oral (ACHO), principalmente, além de tratamentos com fármacos específicos para alguns desses sintomas. Os exercícios físicos são essenciais para a perda de peso e o tratamento cirúrgico ou o tratamento com fármacos para a infertilidade são ainda estudados como alternativas (JUNQUEIRA et.al., 2003; FASSOLAS et.al., 2010; BADALOTTI et.al., 2014).

Estudos foram realizados para determinar a relação da SOP com as hiperplasias e cânceres do aparelho reprodutor que mais atingem as mulheres, como o câncer de endométrio, o de mama e o de ovário (SPRITZER et.al., 2005).

¹ Distúrbio causado pelo excesso de andrógenos como a testosterona em mulheres;

² Ovulação cessada;

³ Hormônio esteróide de 19-carbonos produzidos nas glândulas supra-renais e nas gônadas, com um passo intermediário na via metabólica que produz a andrógena testosterona e os estrógenos estrona e estradiol.

Atualmente, uma das alternativas recomendadas para tratar mulheres portadoras da Síndrome com infertilidade consiste na utilização do Citrato de Clomifeno (CC) que tem se mostrado eficaz no tratamento da indução da ovulação e de futuras gravidezes em pacientes, embora haja dúvidas por conta dos seus efeitos colaterais. Por isso, outros indutores são estudados. (BADALOTTI et.al., 2014).

1.1- JUSTIFICATIVA

A Síndrome dos Ovários Policísticos é a endocrinopatia que atinge de 6 a 12% mulheres em idade fértil (BADALOTTI et.al., 2014) podendo provocar resistência insulínica, infertilidade, obesidade e dislipidemia, além de algumas morbidades bastante relevantes, como a diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares e as neoplasias (SPRITZER et.al., 2005; BADALOTTI et.al., 2014). Ainda não se sabe ao certo o que a ocasiona, embora estudos tenham chegado à conclusão de que a alimentação e a genética podem estar associadas à Síndrome (GURUVAIAH et.al., 2016) assim como estão relacionadas aos carcinomas relativos à SOP (SPRITZER et.al., 2005). O diagnóstico da SOP deve ser muito bem feito, levando em conta outras doenças que a simule. Os tratamentos dos sintomas da Síndrome devem ser analisados também, pois muitos deles geram efeitos colaterais relevantes (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTTI et.al., 2014). Para isso é necessário estudar ainda mais sobre a doença para que seja possível concretizar todas essas informações obtidas através da literatura.

1.2- OBJETIVOS:

1.2.1- Objetivo geral:

- Estudar os diagnósticos e tratamentos da SOP, apontando sua relevância e seus efeitos colaterais, respectivamente.

1.2.2- Objetivos Específicos:

- Apontar as técnicas de diagnósticos diferenciais entre a SOP e as doenças com clínica semelhante;
- Estudar os tratamentos dos sintomas da SOP e da infertilidade;
- Mostrar os efeitos colaterais dos tratamentos.

1.3- METODOLOGIA:

Este projeto estará baseado na abordagem qualitativa e usará como estratégias de pesquisa revisões de literatura de artigos científicos publicados em revistas especializadas e livros por meio de buscas nas bases de dados Scielo, ScienceDirect, PubMed e BVS.

2- ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS OVÁRIOS:

Para o entendimento da SOP e de como ela modifica o organismo feminino é preciso uma breve apresentação do funcionamento e da composição do Sistema Reprodutor Feminino (SRF).

O SRF é constituído por duas tubas uterinas, dois ovários, um útero e uma vagina, pertencendo aos órgãos internos (**Figura 1**). O SRF é composto ainda pelos pequenos lábios, grandes lábios, clitóris e vestibulo, fazendo parte dos órgãos externos (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013; MOORE, 2014).

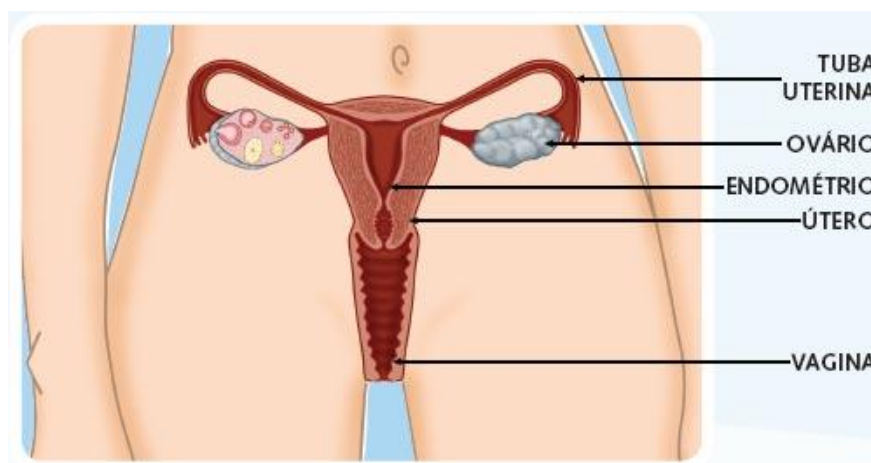


Figura 1- Composição do Sistema Reprodutor Feminino. Fonte: <http://www.gineco.com.br/saude-feminina/o-corpo-da-mulher/aparelho-genital-feminino/>, acessado em: 31/07/2016.

As principais funções do SRF são produzir os ovócitos⁴, manter o ovócito fertilizado durante todo seu desenvolvimento, que são constituídos pelas fases embrionária e fetal até o nascimento do feto, e produzir os hormônios sexuais que regulam tanto os órgãos do SRF quanto os do restante do corpo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Os ovários têm o papel principal quando o assunto é a SOP, pois todas as mudanças que ocorrem anatômica e fisiologicamente durante a Síndrome são derivadas dessas gônadas.

2.1- ANATOMIA DOS OVÁRIOS:

Os ovários são gônadas femininas com tamanho de 3cm x 1,5cm x 1cm (Comprimento x Largura x Espessura) e formato parecido com amêndoas, onde os ovócitos são desenvolvidos.

⁴ Cada uma das células que dão origem ao óvulo por meio da meiose.

Eles são compostos pelo epitélio germinativo, túnica albugínea, cortical e medular (**Figura 2**) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

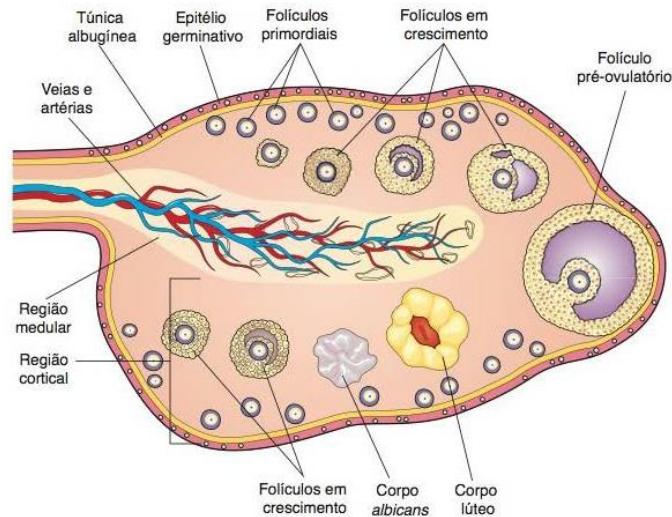


Figura 2- Composição dos ovários. Fonte: JUNQUEIRA & CARNEIRO, *Histologia Básica: Texto e Atlas*, acessado em: 09/08/2016.

O epitélio germinativo cobre a superfície dos ovários, enquanto a túnica albugínea se localiza sob esse epitélio, sendo responsável por dar a cor esbranquiçada aos ovários (**Figura 2**) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Logo abaixo da túnica albugínea há a região cortical, onde os folículos ovarianos são produzidos, juntamente com a região medular, local em que há irrigação da gônada por vasos e artérias, embora não haja muita distinção na separação dessas regiões (**Figura 2**) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Folículos ovarianos são os ovócitos envolvidos por células foliculares (células da granulosa). Os folículos primordiais derivam desses folículos, sendo caracterizado por nunca terem sofrido transformação e são formados durante toda vida fetal por um ovócito primário, que mede cerca de 25 μ m de diâmetro (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013)

As células foliculares se dividem por mitose e o ovócito passa a medir 120 μ m, aumentando de volume e os folículos passando a serem chamados de folículos primários unilaminares, devido à camada única de células que passa a possuir (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O folículo primário multilaminar se forma a partir da proliferação das células foliculares, dando origem a um epitélio granuloso. Ele é composto também pela teca interna e pela zona pelúcida, a qual é composta por várias glicoproteínas, sendo secretada com o intuito de envolver todo o ovócito (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O crescimento folicular (**Figura 3**) acontece proporcionalmente ao aumento das células da granulosa, ocupando os espaços profundos da região cortical. Do mesmo modo, o líquido folicular começa a ocupar as áreas entre essas células foliculares, unindo essas áreas e reorganizando as células da granulosa, formando o antro folicular. Assim, são chamados de folículos antrais ou secundários (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

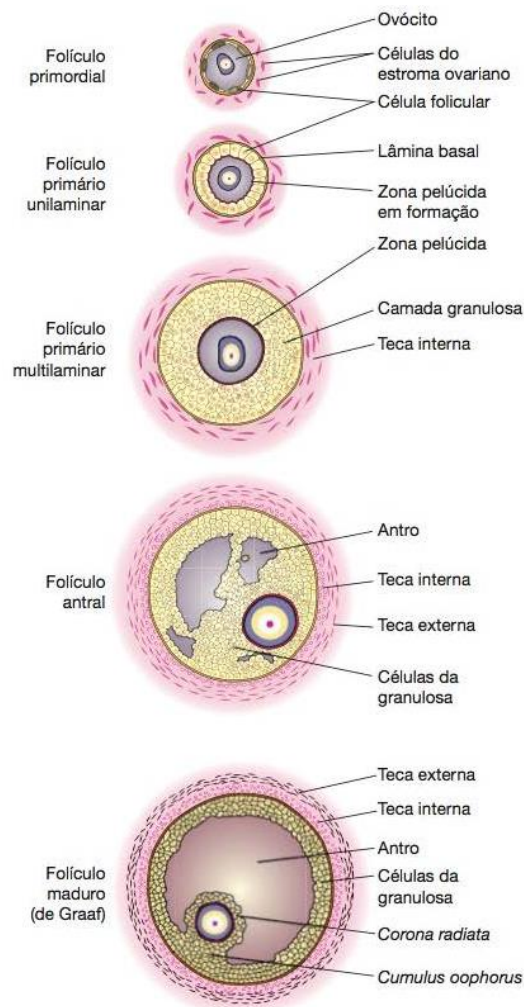


Figura 3 - Crescimento folicular. Fonte: JUNQUEIRA & CARNEIRO, *Histologia Básica: Texto e Atlas*, acessado em: 07/09/2016.

Durante a reorganização dessas células granulosas que formarão o antro posteriormente, essas células formam também uma camada espessa, chamada de *cumulus oophorus*, o qual serve de apoio ao ovócito. Há a constituição ainda de um pequeno grupo de células foliculares que envolvem o oócito, chamada de *corona radiata*, e são liberadas junto dele quando saem do ovário no período da ovulação (**Figura 3**) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O folículo ovariano possui ainda duas tecas: interna e externa (**Figura 3**). A divisão entre elas não é definida, assim como a divisão entre a teca externa e o estroma ovariano. Ao contrário deles, a teca interna e a camada granulosa possuem a lâmina basal dividindo-as (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Os folículos de Graaf (**Figura 3**), ou folículos maduros, são os que precedem a ovulação. Eles medem cerca de 2,5 cm de diâmetro e são detectados ao ultrassom por salientarem a parede do ovário (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Todo esse processo de desenvolvimento do folículo, desde os folículos primordiais até os folículos de Graaf, dura cerca de 90 dias (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

2.2- FISIOLOGIA DOS OVÁRIOS:

Os ovários possuem a função endócrina de produção de hormônios sexuais (estrogênio e progesterona), sendo estimulados pelos hormônios sexuais femininos, FSH e LH da hipófise anterior, secretados em resposta ao Hormônio de Liberação das Gonadotropinas⁵ (GnRH) do hipotálamo (GUYTON & HALL, 2002; MOORE, 2014).

Os folículos ovarianos são produzidos no estroma ovariano mais precisamente, consistindo-se em um conjunto dos ovócitos envolvidos por células foliculares. A maior parte desses folículos são encontrados posteriormente na região cortical (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Quando meninas, os embriões iniciam o seu processo de desenvolvimento dos óvulos a partir de células germinativas primordiais, que já no quinto mês gestacional pode se encontrar 7 milhões dessas ovogônias⁶ no feto. Essas células estagnam sua divisão pouco antes de completarem a fase da prófase I⁷ (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

⁵ Hormônios proteicos secretados pelas células gonadotróficas da glândula pituitária;

⁶ Células germinativas primordiais;

⁷ Primeira etapa da Primeira Divisão Meiótica (Meiose I);

Ao longo da puberdade ocorre o crescimento folicular, que consiste no crescimento dos ovócitos, das células foliculares e dos fibroblastos do estroma, sendo estimulado pelo FSH. O ovócito cresce de 25µm para 120µm (diâmetro) na primeira fase do crescimento folicular (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O líquido folicular que preenche o espaço entre as células é composto por componentes plasmáticos e produtos secretados por células foliculares, sendo encontradas glicosaminoglicanos, diversas proteínas e principalmente esteroides, como estrógenos, progesterona e andrógenos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

A teca interna, que é formada nos folículos ovarianos por conta de altos níveis de FSH secretados pela hipófise⁸, tem a função de produzir esteroides (estrogênio e progesterona), enquanto a teca externa é altamente vascularizada, se tornando ainda “a cápsula do folículo em desenvolvimento” (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Algumas das células da teca interna permanecem mesmo depois da atresia, sendo nomeadas de células intersticiais. Elas têm a função de secretar esteroides induzidas pelo LH e existem desde a infância até a menopausa (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Os folículos de Graaf são formados a partir do desenvolvimento mais rápido de um dos folículos ovarianos, sendo o folículo dominante. O restante dos folículos sofre de um processo chamado atresia, o qual é causado por apoptose⁹ (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

A atresia acontece intensamente em duas etapas da vida:

- Após o nascimento, quando os hormônios da mãe no corpo da criança acabam;
- No início da puberdade e durante a gravidez, quando há modificações hormonais muito acentuadas; (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Não se sabe, no entanto, a causa da atresia, embora tenha hipóteses de que ela ocorra pelo excesso de estrogênio atuante no hipotálamo, diminuindo o estímulo da hipófise ao FSH, bloqueando, assim, o crescimento dos folículos remanescentes e envolvendo-os. Desse modo, o folículo que cresceu mais que os outros continua seu desenvolvimento por meio de *feedback* (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

A atresia, portanto, impede que haja crescimento de mais de um feto durante a gravidez, afinal ela permite que apenas um folículo cresça o suficiente para ser ovulado (GUYTON & HALL, 2002).

⁸ Glândula endócrina, de funções múltiplas, localizada na parte inferior do cérebro;

⁹ Autodestruição celular.

2.2.1- Ciclo Menstrual:

O primeiro ciclo menstrual se inicia por volta dos 11 a 15 anos de idade, pois entre os 9 e 12 anos a hipófise inicia a liberação de Hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo Estimulante (FSH), chamados de hormônios gonadotrópicos (GUYTON & HALL, 2002). Segundo Guyton & Hall (2002), “esse período de modificações é denominado puberdade, e a época em que ocorre o primeiro ciclo menstrual é denominada menarca”.

Em geral, a duração de um ciclo menstrual é cerca de 28 dias, podendo haver ciclos de 20 ou ciclos de até 45 dias, ciclos curtos e longos, respectivamente (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Ao longo dos 28 dias de um ciclo menstrual normal, os hormônios GnRH, estrogênio (estradiol) e progesterona, LH e FSH não são secretados uniformemente durante todas as etapas do ciclo (**Figura 4**):

- Fase folicular;
- Fase lútea;
- Menstruação (GUYTON & HALL, 2002).

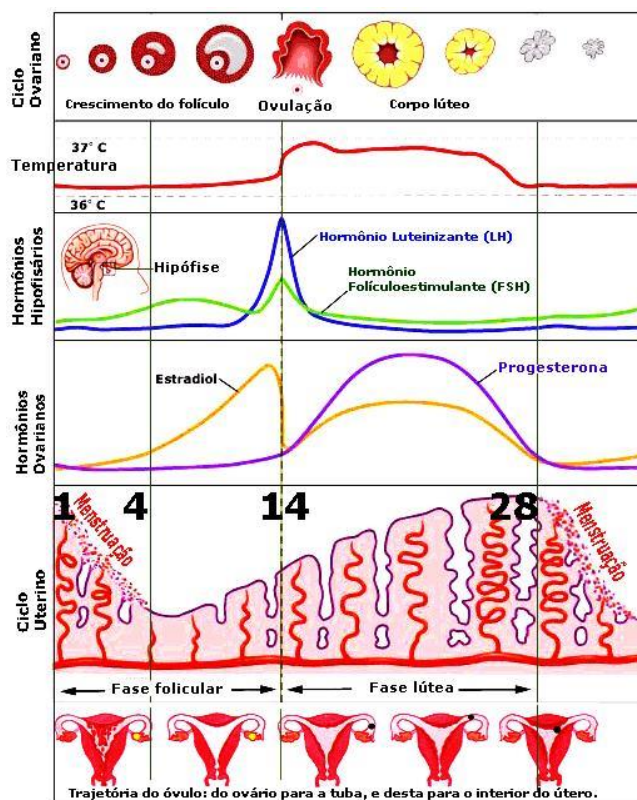


Figura 4 – Ciclo menstrual. Fonte: <http://www.vestibulandoweb.com.br/biologia/teoria/ciclo-menstrual.asp>, acessado em:07/09/2016.

Pouco tempo depois que a puberdade começa, as células germinativas primordiais voltam a crescer por meio do estímulo dos hormônios hipofisários (LH e FSH) gerando os folículos primários (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Nos primeiros dias do ciclo menstrual os níveis de LH e FSH aumentam consideravelmente, embora o aumento do FSH relativo ao do LH seja pouco superior. O FSH, particularmente, acelera o crescimento de 6 a 12 folículos primários por mês (GUYTON & HALL, 2002).

“O crescimento inicial do folículo primário até o estágio do antro é estimulado sobretudo pelo FSH isoladamente” (GUYTON & HALL, 2002). No entanto, após a formação do folículo antral, um folículo começa a desenvolver mais que os outros, que sofrem involução e, posteriormente, atresia. (GUYTON & HALL, 2002, JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Esse folículo que se desenvolve mais torna-se maduro (Folículos de Graaf) e está pronto para a ovulação. Quando chega a aproximadamente metade do ciclo menstrual (14º dia de um ciclo menstrual de 28 dias), esses folículos se encontram na metáfase¹⁰, serão ovulados e permanecerão junto à tuba uterina. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

A ovulação é estimulada pelo LH liberado pela hipófise por conta dos níveis altos de estrogênio. Caso o óvulo seja fertilizado, continua a divisão meiótica; caso não, ele se autodestrói. Pode haver, entretanto, ciclos anovulatórios, àqueles que não têm óvulo sendo ovulado (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O LH tem um papel primordial para os últimos dias de desenvolvimento folicular e para o momento da ovulação, pois mesmo que o FSH esteja em grandes quantidades a ser secretado, o folículo não evoluiria até chegar ao estágio ovulatório. Horas antes da ovulação o LH aumenta de 6 a 10 vezes sua secreção, assim como o FSH eleva a sua de 2 a 3, atuando juntamente com o LH com o objetivo de acelerar o “aumento de volume do folículo durante os últimos dias antes da ovulação” (GUYTON & HALL, 2002).

O Hormônio Luteinizante atua sob as células tecais e granulosas, o que faz com que elas secretem progesterona. Por conta disso, os níveis de estrogênio no dia 13º do ciclo menstrual de 28 dias caem e os de progesterona sobem. Esse processo todo pode ser chamado também de surto pré-ovulatório inicial de LH, e caso ele não ocorresse, a ovulação não aconteceria (GUYTON & HALL, 2002; HALL, 2012).

¹⁰ Segunda etapa da Divisão Meiótica;

Por causa da secreção de LH alta e de progesterona, a teca externa libera enzimas proteolíticas a partir de lisossomos, ocasionando a dissolução da parede capsular e seu enfraquecimento, aumentando o volume de todo o folículo e degeneração do estigma¹¹ conseqüentemente. São secretadas ainda prostaglandinas¹², por conta de vasos sanguíneos que cresceram no interior da parede do folículo (GUYTON & HALL, 2002).

Esses eventos fazem com que o plasma vaze para o interior do folículo o expandindo ainda mais. Essa expansão e a degeneração do estigma rompem o folículo e liberam o óvulo (GUYTON & HALL, 2002).

Algumas horas após a ovulação, as células da granulosa e da teca interna formam as células luteínicas, que consta em uma reorganização delas gerando uma glândula endócrina temporária; e o conjunto das mesmas é chamado de corpo lúteo. Tendo sido estimuladas pelo LH receberam esse nome, e tornam-se amareladas devido às inclusões lipídicas (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Essas células que passarão a compor o corpo lúteo passam a secretar os hormônios progesterona e estrogênio, principalmente. Elas passam a ser chamadas de células granulosa-luteínicas (responsáveis pelos esteroides e pela conversão de parte dos androgênios em esteroides) e células da teca-luteínicas (responsáveis por sua vascularização e pela produção de testosterona e androstenediona: androgênios). As células luteínicas secretam ainda *inibinas*, que como o próprio nome já diz, são hormônios que inibem a secreção da hipófise, principalmente a secreção de FSH (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Quando um período de 10 a 12 dias se passam e não ocorre a fertilização do óvulo, o corpo lúteo involui, perde sua cor amarelada, suas características lipídicas e sua função secretora, passando a ser chamado de *corpo albicans* (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O estrogênio e a progesterona, secretados pelas células luteínicas, atuam sob a hipófise de forma que mantêm baixas as taxas de FSH e LH. A *inibina* secretada pelo corpo lúteo auxilia os esteroides a baixarem os níveis de LH e FSH no sangue, provocando a degeneração total do corpo lúteo. Essa involução do corpo lúteo ocorre, normalmente, no 26º dia do ciclo menstrual (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

¹¹ Pequena área no centro da cápsula folicular;

¹² Hormônios vasodilatadores.

Após a degeneração completa do corpo lúteo, a progesterona, o estrogênio e a inibina param de ser secretados, fazendo com que o estímulo inicial de FSH e LH volte a ocorrer. Eles permitem o desenvolvimento de novos folículos ovarianos, iniciando um novo ciclo. Antes de um novo ciclo começar, no entanto, a diminuição na secreção dos esteroides faz com que a parede do útero descame (menstruação) (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

O organismo tem uma baixa de progesterona ocasionada pela baixa de LH por conta da não fecundação, assim como o excesso de estrogênio faz com que haja um decaimento do FSH comandado pela hipófise, fazendo com que a menstruação ocorra (HALL, 2012; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Depois da degeneração do corpo lúteo, a hipófise é estimulada a liberar mais FSH, por causa do excesso de esteroides no sangue. Isso faz com que um novo ciclo menstrual comece, a partir do crescimento dos folículos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

No decorrer da vida reprodutiva da mulher, que dura aproximadamente 30, 40 anos, são liberados ao todo 450 óvulos, uma vez que somente 1 é liberado a cada 28 dias. Por todo o resto da vida reprodutiva feminina a atresia perdura, o que garante à mulher, por volta dos 45 anos, a menopausa (GUYTON & HALL, 2002; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

3- SOBRE A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP):

3.1- HISTÓRICO:

Houve o primeiro relato da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em 1794 por Antonio Valisneri, quando observou mulheres com quadro clínico de obesidade e infertilidade moderadas, além de ovários hiperplásicos¹³, brilhantes e esbranquiçados, comparados a “ovos de pombas” (GIORDANO, 2009).

Stein e Leventhal, em 1935, descreveram um quadro clínico de mulheres com irregularidade menstrual, infertilidade, obesidade, hiperandrogenismo¹⁴ e ovários policísticos (**Figura 5**), ficando conhecida como Síndrome de Stein-Leventhal (ANDERSON et.al, 1997; GIORDANO, 2009). Posteriormente, conhecida como Síndrome dos Ovários Policísticos.



Figura 5 – Comparação entre ovários normais e policísticos. Fonte: <http://www.mamanandco.com.pt/forum/topic107.html>, acessado em: 10/07/2016.

13 Aumento benigno de um tecido por causa da multiplicação das células do mesmo;

14 Distúrbio causado pelo excesso de andrógenos como a testosterona em mulheres.

Em 1937 foi levantada a hipótese de que o desenvolvimento da SOP podia ter relação com a hiperplasia da adrenal, quando Broster notou-a durante uma cirurgia juntamente com a dos ovários. Ao longo do tempo, a relação entre a função dos ovários e da adrenal com a resistência insulínica (RI) vem sendo estudadas como desencadeadoras da SOP (PINHEIRO & CLAPAUCH, 2001).

3.2- SINTOMAS:

Essa doença vem atingindo na sua maior parte mulheres e meninas em idade reprodutiva e seus sintomas são o hiperandrogenismo, infertilidade, anovulação¹⁵ e também associação com a resistência insulínica, a obesidade e concentrações séricas de testosterona total, livre ou de androstenediona¹⁶ (JUNQUEIRA et.al., 2003; SPRITZER et.al., 2005; CAKIR et.al., 2013; BADALOTTI et.al., 2014).

O hirsutismo¹⁷, a alopecia¹⁸, a acne e a seborreia decorrem do hiperandrogenismo, enquanto a infertilidade da anovulação e da oligomenorreia¹⁹ (BADALOTTI et.al., 2014) ou amenorreia²⁰ (ANDERSON et.al, 1997; TEIXEIRA et.al, 2001; JUNQUEIRA et.al., 2003; REIS et.al., 2004; SPRITZER et.al, 2005).

A obesidade, a resistência insulínica (RI) e o risco de doença cardiovascular também estão envolvidos com a SOP, uma vez que ela é uma endocrinopatia (JUNQUEIRA et.al, 2003; SPRITZER et.al, 2005), inclusive alterações nas taxas dos Hormônios Luteinizantes (LH) e Folículo Estimulantes (FSH) resultando na irregularidade menstrual, já que por sua vez eles atuam no ciclo do mesmo (ANDERSON et.al, 1997; TEIXEIRA et.al, 2001; CAKIR et.al, 2012; BADALOTTI et.al, 2014; GURUVIAIAH et.al, 2015).

A associação das neoplasias relacionadas ao Sistema Reprodutor Feminino (SRF), como o câncer de endométrio, de mama e de ovário, com a SOP vem sendo estudada há alguns anos.

O Câncer de endométrio tem maior chance de se desenvolver quando a paciente apresenta condições como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, nuliparidade²¹, amenorreia ou oligomenorreia, menarca precoce e/ou menopausa tardia e terapias estrogênicas prolongadas. Tendo em vista várias destas causas que também se apresentam como sintomas

15 Sem período ovulatório;

16 Hormônio esteróide de 19-carbonos produzidos nas glândulas supra-renais e nas gônadas, com um passo intermediário na via metabólica que produz a andrógena testosterona e os estrógenos estrona e estradiol;

17 Excesso de pelo em locais que as mulheres não os desenvolveriam;

18 Perda total ou parcial de pelos e/ou cabelos;

19 Menstruação irregular;

20 Ausência de menstruação;

21 Mulher que não teve filhos.

da SOP, esse câncer passou a ser estudado também associado à mesma (SPRITZER et.al., 2005).

Boa parte das mulheres com SOP, no entanto, não apresentam a Síndrome e este Carcinoma (Ca) ao mesmo tempo, o que sugere não haver relação. Para prevenir, de qualquer modo, que este câncer se desenvolva, é preciso a indução dos ciclos menstruais à regulação e controle ecográfico da espessura endometrial feito regularmente (SPRITZER et.al., 2005).

A associação do Câncer de mama com a Síndrome não pode ser confirmada, uma vez que a incidência deste Ca em mulheres com SOP é baixa, por mais que haja fatores de risco a este câncer em mulheres que apresentam sintomas da doença como obesidade, hiperandrogenismo, infertilidade e uso de Anticoncepcionais Hormonais Orais (SPRITZER et.al., 2005).

Segundo Sprizer et.al. (2005), o Câncer de ovário pode ser estimulado “naquelas pacientes com múltiplas ovulações, porém nulíparas/inférteis, com menarca precoce e menopausa tardia”, embora a veracidade dessa afirmação não possa ser confirmada, pois existem poucos estudos sobre essa associação.

3.3- DIAGNÓSTICO:

Desde de 1990 são realizados consensos para propor um padrão de diagnóstico da SOP, seja para confirmação do resultado ou exclusão de outras doenças, além de priorizar o fator mais importante para o mesmo: o histórico da paciente. Segue-se as seguintes etapas:

- Hiperandrogenismo;
 - Disfunção ovariana;
 - Exclusão de outras doenças relacionadas a alterações androgênicas;
- (GIORDANO et.al, 2009).

O diagnóstico inicial se baseia nos sintomas clínicos que as mulheres apresentam, como a escala de hirsutismo de Ferryman-Gallwey (BADALOTTI et.al, 2014) (**Figura 6**), que serve para quantificar o grau de hirsutismo de 1 a 4, somando-os no total das 9 áreas do corpo analisadas. Caso os valores deem entre 1 a 7 não é levado em consideração, pois não é patológico; de 8 a 11 o hirsutismo é leve; de 12 a 19 é moderado; e de 20 em diante grave. Logo, para que o resultado dessa soma seja levado em consideração para o diagnóstico, a soma deve dar acima de 8 (GIORDANO et.al, 2009).

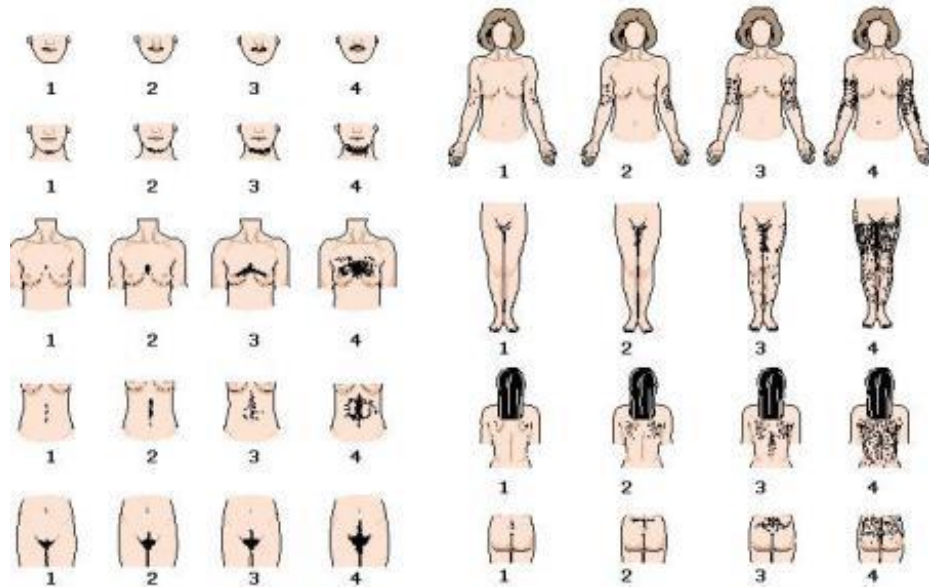


Figura 6 – Ilustração da escala de Ferriman-Galwey. Fonte:

<https://hybridutterance.wordpress.com/2010/09/01/escala-ferriman-y-gallway/>, acessado em: 09/07/2016.

Posteriormente é analisada a presença de oligomenorreia ou amenorreia e realizada uma ultrassonografia (US) dos ovários, mesmo que seja considerada inespecífica (GIORDANO, 2009), uma vez que esses “sintomas” sejam normais nas adolescentes nos primeiros anos da menstruação, afinal os ovários estão no seu período de maturação. Com isso, há anovulação em metade dos casos e aumento do volume das gônadas (JUNQUEIRA et.al, 2003; GIORDANO, 2009). No entanto, para Badalotti et.al. (2014) a US é um exame importante para determinar o diagnóstico da SOP seguindo os critérios para a ultrassonografia abaixo, mesmo que sejam encontrados em apenas um dos ovários (**Figura 7**):

- Ter 12 ou mais folículos;
- Folículos menores que 10mm;
- Volume ovariano maior que 10cc;
- US até o 5º dia do ciclo menstrual nas mulheres que menstruam e a qualquer momento nas que possuem amenorreia;
- Sem utilização da Pílula Anticoncepcional Hormonal Oral (ACHO); (BADALOTTI et.al, 2014).



Figura 7 – Ultrassonografia de um ovário policístico. Fonte: <http://f-utilidades.com/2015/02/26/fim-do-anticoncepcional-e-o-diagnostico-de-sop/>, acessado em: 11/08/2016.

As concentrações séricas de Hormônio Luteinizante (LH) geralmente encontram-se elevadas e de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) normais ou baixas, embora também não sejam determinantes para o diagnóstico da doença (JUNQUEIRA et.al., 2003). O FSH, no entanto, pode causar a falência precoce dos ovários, já que diminui a esteroidogênese²², pois seus valores são inversamente proporcionais ao da 17-OH-progesterona (17OHP)²³ (PINHEIRO & CLAPAUCH, 2001).

A maioria das mulheres com SOP apresentam aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória²⁴, sendo que a determinação laboratorial da resistência à insulina não é essencial para o diagnóstico na prática clínica (JUNQUEIRA et.al., 2003). Para Giordano (2009), no entanto, o TOTG (Teste Oral de Tolerância à Glicose) é um exame simples para descobrir se a paciente possui RI, pois 2 horas após a ingestão de 75g de glicose a glicemia será analisada. Caso dê entre 140 e 199 a paciente possui RI; acima disso, DM tipo II; e abaixo é normal.

As determinações dos níveis séricos de prolactina²⁵ são fundamentais para o diagnóstico da SOP, devido à incidência em 35% dos casos (JUNQUEIRA et.al., 2003; GIORDANO, 2009). A dosagem de prolactina pode ser fundamental para o diagnóstico, juntamente com dosagem do DHEAS²⁶, índices de androgênios livres e da 17OHP, pois dependendo do resultado, podem excluir outras doenças ou apenas confirmar a mesma (GIORDANO, 2009).

²² Produção de esteroides.

²³ Hormônio que produz esteroides tanto adrenais quanto ovarianos.

²⁴ Excesso de açúcar no sangue de forma que compense alguma falta expressa pelo organismo.

²⁵ Hormônio proteico estimulante do corpo-lúteo para a produção de leite pelas glândulas mamárias.

²⁶ Hormônio que é convertido em testosterona no corpo.

Pinheiro e Clapauch (2001) fizeram um estudo com 83 mulheres em idade reprodutiva que apresentavam quadro clínico da SOP (hirsutismo, acne, oligomenorreia ou sangramento vaginal após administração de progesterona), antes de começarem o tratamento. O resultado das análises mostrou que em 67,5% das pacientes a 17OHP (VR:200mg/dL) esteve elevada, sendo a dosagem hormonal mais alterada dentre FSH, DHEAS, LH, LH:FSH (PINHEIRO E CLAPAUCH, 2001). Ainda pôde-se observar neste estudo algumas relações entre essas dosagens:

- Quanto maior for a idade da paciente maiores serão o Índice de Massa Corpórea (IMC) e os níveis de FSH;
- Quanto maior o IMC menor será a razão LH:FSH;
- Quanto maior o nível de 17OHP menor o nível de FSH;
- Quanto maiores os níveis de 17OHP maiores os de DHEAS (PINHEIRO & CLAPAUCH, 2001).

Pinheiro e Clapauch (2001) concluíram, então, que as pacientes possuindo sintomas compatíveis ao da SOP, teriam o diagnóstico confirmado mesmo tendo um discreto aumento da 17OHP, uma vez que há uma relação indireta da dosagem deste hormônio com a dosagem do FSH, deduzindo-se que este seja um marcador sensível para o declínio da esteroidogênese.

As doenças que se assemelham à SOP e devem ser descartadas para um diagnóstico preciso da mesma são:

- Hiperplasia Congênita da Adrenal (forma não clássica);
- Síndrome de Cushing;
- Tumores Secretores de Androgênios;
- Doenças Tireoidianas;
- Hiperprolactinemia (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTTI et.al., 2014).

A Hiperplasia Congênita da Adrenal é também uma doença endócrina que apresenta como alguns dos sintomas o hirsutismo e oligomenorreia. A forma mais comum na qual ela se apresenta é por meio da deficiência da 21-hidroxilase. Neste caso, deve-se medir o nível da 17-OHP pela manhã: < 200mg/dl é normal; > 400 e < 200mg/dl continua a investigação; > 400mg/dl pode-se considerar a Hiperplasia (FASSOLAS et.al., 2010).

A Síndrome de Cushing também se apresenta por meio do hiperandrogenismo e da anovulação crônica, simulando um quadro de SOP, embora seu sintoma característico seja a produção excessiva de cortisol. Só é necessária essa investigação em duas ocasiões: casos SOP que foram tratados e malsucedidos e outros sintomas da Síndrome de Cushing aparentes. Sendo

o caso, administra-se 1mg de Dexametasona às 23 horas e no dia seguinte, às 8horas, verifica-se o nível plasmático de cortisol (VR.: < 7,5mcg/dl) (FASSOLAS et.al., 2010).

Tumores Secretores de Androgênios são mais comumente localizados nas adrenais ou nos ovários, resultando, para Fassolas et.al. (2010), “na perda da silhueta feminina e virilização (engrossamento da voz, hipertrofia da musculatura corpórea e hipertrofia do clitóris).” Para o diagnóstico deve ser realizado a dosagem da testosterona (VR.: < 200mg/dl), a US Transvaginal e a Tomografia Computadorizada (TC) (FASSOLAS et.al., 2010).

As doenças Tireoidianas são: Hipo e Hipertireoidismo. Ambos podem apresentar sintomas como irregularidade menstrual e anovulação crônica. Para o teste deve-se avaliar as dosagens de TSH (VR.:0,3 a 5U/L – hiper e hipotireoidismo respectivamente) e T4 livre (VR.: 0,7 a 1,7U/L – hipo e hipertireoidismo) (FASSOLAS et.al., 2010).

Por fim, a Hiperprolactinemia ocasiona anovulação crônica quando atua na hipófise fazendo-a secretar dopamina e diminuir os níveis de GnRH. Também atua juntamente à 17-OHP diretamente nos ovários, aumentando a secreção de andrógenos. O mesmo acontece quando a adrenal é acometida. Deste modo, em casos de irregularidade menstrual e hiperandrogenismo é necessária a dosagem de prolactina (VR.: <25mg/ml) (FASSOLAS et.al., 2010).

3.4- CAUSAS:

Não se sabe ao certo a causa da SOP, embora ela, assim como a DM2, as doenças cardiovasculares e a síndrome metabólica, pode apresentar o envolvimento de fatores ambientais, como a alimentação, além dos genéticos no seu desenvolvimento (SPRITZER e col., 2005; GURUVAIAH e col., 2016), pois um estudo feito com gêmeos e outros familiares das pacientes de primeiro grau mostrou a presença da herança genética (BADALOTTI et.al, 2014).

Há também algumas explicações plausíveis para a ocorrência de determinados sintomas, como a RI. Acredita-se que esse sintoma aconteça através de uma falha nos pós-receptores de insulina da célula, pois quando ela fosse recepcionada na célula ocorreria a fosforilação da serina²⁷, que bloquearia seus níveis circulantes. O que reforça ainda a hipótese da SOP ser herdada geneticamente, uma vez que a RI é um sintoma da mesma e é herdada do mesmo modo (GIORDANO, 2009).

²⁷ Aminoácido primário que compõe a maioria dos glicolípídeos das células animais;

O aumento dos andrógenos é ocasionado por sua vez pelo aumento do LH, que é elevado, conseqüentemente, através da hiperinsulinemia gerada na RI, produzindo esteroides, estando diretamente relacionada com os andrógenos nas mulheres com SOP (GIORDANO, 2009; BADALOTTI et.al, 2014). Já os ovários policísticos seriam ocasionados pela baixa do FSH, já que atua na fase folicular do ciclo menstrual (BADALOTTI et.al, 2014).

A causa mais provável quanto as morbidades que a SOP pode gerar, a DM e o risco cardiovascular por meio da dislipidemia, é também a hiperinsulinemia (BADALOTTI et.al., 2014).

4- TRATAMENTOS:

Os tratamentos para a Síndrome dos Ovários Policísticos são em grande parte para reduzir seus sintomas, e não para a cura a doença.

Os alvos dos tratamentos da SOP são:

- Diminuir os sintomas do hiperandrogenismo;
- Diminuir as chances de desenvolvimento de DM tipo II e doenças cardiovasculares;
- Prevenir hiperplasia e carcinoma endometrial;
- Indicar o uso de contraceptivos para mulheres que não desejam engravidar;
- Induzir a ovulação em mulheres que desejam engravidar;
- Perda de peso e prática de exercício físico (JUNQUEIRA et.al, 2003; BADALLOTI et.al., 2014).

4.1- DOS SINTOMAS DA SOP:

4.1.1- Hiperandrogenismo:

O tratamento que propõe diminuir os sintomas do hiperandrogenismo (Hirsutismo, Acne e Alopecia) pode ser por meio do Anticoncepcional Hormonal Oral (ACHO), Espironolactona, Finasterida, Flutamida, Metformina junto à perda de peso e Tratamentos tópicos (JUNQUEIRA et.al, 2003; FASSOLAS et.al., 2010).

O ACHO deve ser ministrado durante 6 meses pelo menos, podendo ser usado qualquer tipo de anticoncepcional, embora seja preferível os que são compostos por Acetato de ciproterona e Drospirenona. Eles possuem 21 drágeas e, antes de iniciar a cartela seguinte, deve-se fazer um intervalo de 7 dias para que a menstruação ocorra (FASSOLAS et.al., 2010).

O mecanismo de ação dos ACHOs é a supressão da esteroidogênese ovariana e elevação dos níveis de Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais (SHBG), principal utilização na SOP. Além dessas duas funções outras, como a inibição de FSH e LH, espessamento do muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides, fazem com que o endométrio se torne não receptivo à implantação e alteração da secreção e peristalse²⁸ das Tubas Uterinas. Sendo assim, “diminuem os níveis plasmáticos dos hormônios androgênicos” (FASSOLAS et.al, 2010; BRITO et.al., 2011).

²⁸ Contração;

A Espironolactanona tem efeitos antiandrogênicos, inibindo a produção de androgênios pelos ovários e pelas adrenais, elevando os níveis de SHBG e do clearance²⁹ de testosterona e diminuindo a atividade da 5-alfa-redutase³⁰. Deste modo, a Espironolactanona pode ser usada com o intuito de auxiliar o ACHO, desde que em pacientes magras seja ministrado 100 mg/dia e em obesas 200 mg/dia (FASSOLAS et.al., 2010).

A Finasterida é outro medicamento que pode ser utilizado para tratar do hiperandrogenismo, embora seja preferível nos casos mais graves dele ou em casos que os dois tratamentos anteriores não surtam efeito. Ela é também inibidora da 5-alfa-redutase e deve ser ministrada na dose de 5 mg/dia, podendo o seu tempo de tratamento variar de 3 meses a 1 ano (FASSOLAS et.al, 2010).

Outro medicamento que pode utilizado também nos casos de maiores resistências do hiperandrogenismo é a Flutamida. Ela atua na ação dos androgênios para com os seus receptores, devendo-se ministrar a dose de 125 mg, 2 vezes ao dia, tendo efeito principal sob a acne (FASSOLAS et.al, 2010).

O uso da Metformina associada à perda de peso é um dos tratamentos fundamentais para o tratamento do hiperandrogenismo. Sabendo que a Metformina é uma biguanida³¹ que inibe a glicólise hepática e aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina, conclui-se que ela reduz os níveis plasmáticos da mesma. Sendo assim, este medicamento gera o aumento da SHBG, diminui a produção de androgênios e regula ou restaura os ciclos menstruais ovulatórios. A Metformina deve ser utilizada da seguinte forma: 1 comprimido de 850 mg/dia durante a 1ª semana, via oral; Da 2ª semana em diante, 1 comprimido de 850 mg, 2 vezes ao dia, todos os dias (FASSOLAS et.al, 2010; BADALLOTTI et.al, 2014).

A perda de peso tem papel fundamental também para as pacientes obesas, sendo obtida por meio da prática de exercícios físicos regulares e dieta balanceada. A perda de 5 a 10% do peso já melhora o perfil lipídico das pacientes, diminui a pressão arterial e da RI, podendo diminuir também os sintomas de hiperandrogenismo. Quando esses parâmetros chegam ao normal nessas pacientes, há a restauração dos ciclos menstruais ovulatórios e regulares, assim como da fertilidade (JUNQUEIRA et.al, 2003; FASSOLAS et.al, 2010).

²⁹ Capacidade dos rins ou fígado eliminarem do sangue substâncias derivadas do metabolismo.

³⁰ Enzima conversora da testosterona para a di-hidrotestosterona, sua fração mais ativa.

³¹ Classe de fármacos utilizados como hipoglicemiantes;

Por fim, os tratamentos tópicos são utilizados principalmente para diminuir o hirsutismo e a acne. Nos locais onde há maior crescimento de pelos, o tratamento pode ser feito por meio da aplicação de Hidroclorato de efomitina 13,9%, 1 vez ao dia por no mínimo 6 meses. Para tratar a acne é utilizado derivados do ácido retinóico nos locais onde ela se encontra, associados com antibióticos tópicos à base de Clindamicina ou Tetraciclina (FASSOLAS et.al, 2010).

4.1.2- Irregularidade Menstrual:

Existem três tratamentos para a Irregularidade Menstrual:

- ACHO;
- Progestagênios;
- Metformina (JUNQUEIRA et.al, 2003; FASSOLAS et.al, 2010).

Os Anticoncepcionais e a Metformina, por motivos já explicitados anteriormente, são fundamentais para regular e restaurar o ciclo menstrual ovulatório nas pacientes com SOP.

O uso isolado de Progestagênios (PP), por sua vez, é considerado uma opção importante para regular o ciclo menstrual, já que possui efeito semelhante à progesterona. O agente utilizado é o Acetato de medroxiprogesterona, com dose de 1 comprimido de 10mg/dia, durante 10 dias. Interrompe o tratamento por 3 a 7 dias e em seguida ocorre a menstruação. Após 15 dias do 1º dia da menstruação todo esse procedimento deve ser repetido todos os meses (JUNQUEIRA et.al, 2003; FASSOLAS et.al, 2010).

4.2- DA INFERTILIDADE:

Antes do tratamento da infertilidade ser iniciado, é preciso a análise do sêmen do cônjuge por meio do espermograma e a realização da histerossalpinografia³² na mulher infértil, embora haja contradição se esse exame deve ser feito antes ou depois da utilização do Citrato de Clomifeno (CC). Após o resultado do(s) exame(s) o tratamento começa por meio da perda de peso e da utilização da Metformina, nos casos em que tenha certeza de resistência ao CC, ou seja, mulheres com mais de 35 anos ou que possuem IMC acima de 29. Caso esse tratamento não surta efeito, outros tratamentos podem ser recomendados (FASSOLAS et.al, 2010; BADALLOTTI et.al, 2014).

³² Exame que avalia as condições do útero e das tubas uterinas.

A indução da ovulação pode ser obtida por meio de alguns medicamentos, como o Citrato de Clomifeno (CC), a Metformina, os Inibidores da aromatase (INAR) e as gonadotrofinas, e por meio de procedimentos cirúrgicos, como o *drilling*³³ ovariano (JUNQUEIRA et.al, 2003; FASSOLAS et.al, 2010; BADALLOTI et.al, 2014).

4.2.1- Citrato de Clomifeno (CC):

O Citrato de clomifeno (CC) é o primeiro tratamento indicado para indução à ovulação em mulheres que possuem SOP e desejam engravidar pois, segundo Badalloti et.al (2014), “é considerado um antiestrogênio e tem ação direta no hipotálamo e na hipófise: bloqueia os receptores estrogênicos por ação competitiva e, dessa forma, desfaz o feedback negativo, levando à liberação de gonadotrofinas”.

O índice de ovulação com o uso desse fármaco é de 75 a 80%, com chance de 20% de gravidez por mês. Após 6 meses de tratamento não há aumento cumulativo. Por este motivo, essa é a duração do tratamento (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTI et.al, 2014).

Recomenda-se que o uso do CC inicie a partir do 2º ou 5º dia após a menstruação e termine 5 dias após o seu início, sabendo que a dose inicial empírica é de 50mg/dia ao longo dos dias citados anteriormente. Não havendo ovulação, aumenta-se a cada novo ciclo menstrual 50mg, podendo chegar até os 150mg/dia, o máximo recomendado (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTI et.al, 2014).

A resistência ao CC ocorre em sua maior parte nas pacientes que são mais velhas e possuem IMC e androgenemia³⁴ alta, volume ovariano elevado e oligomenorreia ou amenorreia (BADALLOTI et.al., 2014).

4.2.2- Metformina:

Quando o uso isolado do Citrato de clomifeno não surte efeito algum sobre a ovulação e a gestação, associa-se a Metformina ao CC para obter um resultado melhor, pois segundo Badalloti et.al (2014), “uma revisão sistemática de 30 estudos mostrou 40% de ovulação e 25% de gestação nesses casos”.

³³ Perfurações;

³⁴ Presença de andrógenos no sangue.

De acordo com a função da Metformina já citada anteriormente, confirma-se a potencialidade de ação quando a uni com o CC. A dose que deve ser ministrada é: 1500 a 2000 mg/dia, podendo ser ministrada gradativamente até chegar a essa quantidade recomendada para diminuir os efeitos colaterais (BADALLOTI et.al, 2014).

4.2.3- Inibidores da aromatase (INAR):

As pacientes que não responderam ao tratamento com o CC passam a utilizar os Inibidores da Aromatase (INAR) em seu lugar de forma *off label*, ou seja, diferente da sugerida na bula, mas permitida, no caso do Brasil, pela Anvisa (BADALLOTI et.al., 2014).

Eles atuam “reduzindo a produção de estrogênio, pela inibição da conversão de androgênio em estrogênio, o que determina a liberação fisiológica do hormônio liberador de gonadotrofina e das gonadotrofinas e não bloqueiam os receptores estrogênicos e não tem ação antiestrogênica”, segundo Badaloti et.al (2014).

O INAR é utilizado quando a paciente se mostra resistente ao CC; quando os efeitos colaterais do mesmo são negativos sob o muco e o endométrio; e quando não houve gravidez com o CC em ciclos ovulatórios. A efetividade do INAR em relação às taxas de ovulação e de gestação, no entanto, não são semelhantes as do CC (BADALLOTI et.al, 2014).

As vantagens desse tratamento são:

- Maior taxa de resposta unifolicular (menor chance de gestação múltipla);
- Não possuem efeito antiestrogênico sobre o endométrio;
- Níveis menores de estradiol (mulheres com câncer de mama que induzem a ovulação) (BADALLOTI et.al., 2014).

Os dois indutores mais usados são o letrozol e o anastrozol, sendo o primeiro mais esudado. Os dois Inar são utilizados do mesmo modo, do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual, embora o letrozol na dose de 2,5 a 5mg/dia e o anastrozol de 1 amg/dia (BADALLOTI et.al, 2014).

4.2.4- Gonadotrofinas:

As gonadotrofinas são indicadas em casos que as pacientes não obtiveram resultados positivos com a Metformina, o CC e os INAR, sendo prescrita sua utilização junto aos dois últimos tratamentos ou isoladas. A gonadotrofinas mais recomendada é o FSH, afinal as pacientes que possuem a SOP têm os níveis de LH já elevados (BADALLOTI et.al., 2014).

Essas gonadotrofinas devem ser ministradas a partir do 2º ou 3º dia do ciclo menstrual e sua dosagem deve levar em consideração alguns aspectos, como idade e tipo de tratamento que será realizado: coito programado, inseminação artificial ou fertilização in vitro. A quantidade pode, entretanto, variar entre 37, 5 e 50UI/dia (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTI et.al., 2014).

Alguns cuidados, porém, devem ser tomados:

- Excesso em 50% a dose anterior não irá gerar estímulo excessivo ao ovário;
- Indução da ovulação por gonadotrofinas não deve ultrapassar seis ciclos menstruais;
- Monitoração em excesso a respeito da resposta ovariana para diminuir futuras complicações do medicamento;
- Os critérios de cancelamento do ciclo devem ser previamente combinados com a paciente antes de iniciar o tratamento;
- Uso de análogos do GnRH associado às gonadotrofinas regularmente não aumenta a chance de gravidez;
- Antes de dar início ao tratamento, deve-se fazer a avaliação tubária (histerossalpínografia), afinal ele tem custos elevados, além de ser agressivo (BADALLOTI et.al., 2014).

4.2.5- *Drilling* ovariano:

O *drilling* ovariano consiste no método de perfuração ovariana por meio de um eletrocautério ou laser, através da videolaparoscopia, gerando “dano térmico e necrose na área do estroma que o ovário policístico tem em excesso” (BADALLOTI et.al., 2014).

As perfurações são feitas 6 a 8 vezes ou 4 a 6, com 3 mm de profundidade em cada gônada, descarregando uma energia através da pinça monopolar de 50W (FASSOLAS et.al., 2010; BADALLOTI et.al., 2014).

Este procedimento resulta em ciclos ovulatórios com duração de aproximadamente 6 meses, pois ainda que não resulte diretamente na ovulação ele auxilia em outros procedimentos indutores da mesma, como por exemplo, diminuindo o tempo de tratamento e a quantidade de indutores. Sendo assim, “ela é indicada principalmente nos casos da SOP resistentes ao tratamento habitual” (FASSOLAS et.al, 2010).

Além do *drilling*, pode ser feito também múltiplas biopsias, possuindo o mesmo objetivo que a eletrocauterização (ou diatermia) e o laser *drilling*: criar áreas inativas no córtex e estroma ovariano (BADALLOTTI et.al., 2014).

Esquematisando os dados apresentados acima, este algoritmo sintetiza quais métodos e quando devem ser utilizados (**Figura 8**):

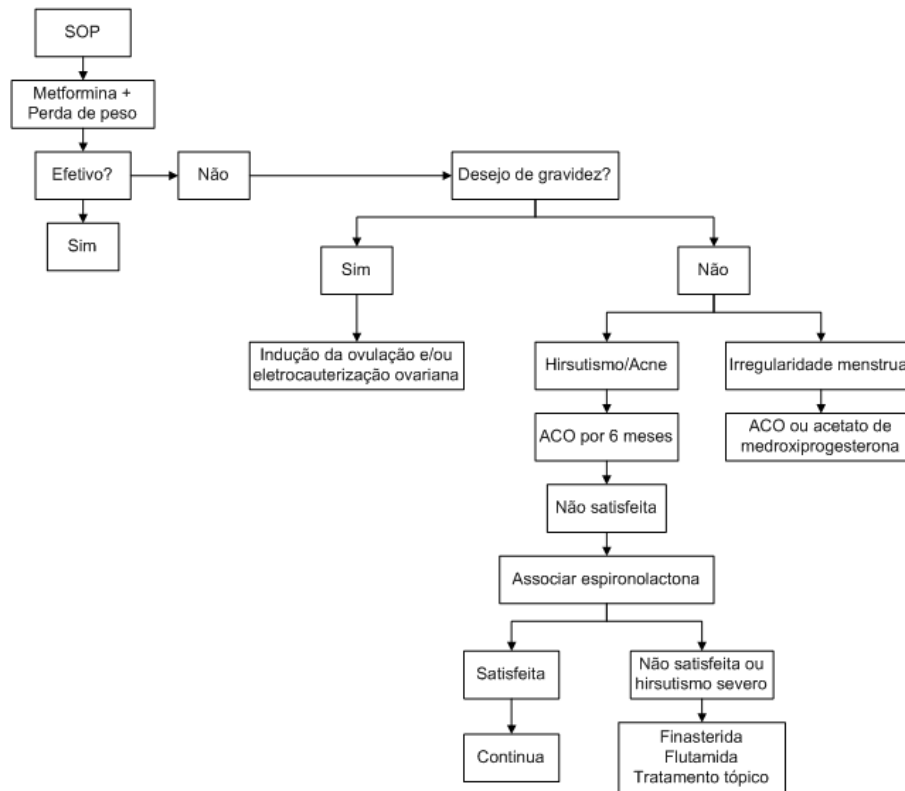


Figura 8 – Esquema para aplicação de medicamentos. Fonte:

http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2873/sindrome_dos_ovarios_policisticos.htm (Fassolas et.al, 2010), acessado em: 08/10/2016.

4.3- EFEITOS COLATERAIS DOS TRATAMENTOS:

Os Anticoncepcionais oferecem alguns problemas relacionados ao Sistema Cardiovascular: Trombose Venosa (TV), Trombose Arterial (TA), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (FULLER et.al., 1994; BRITO et.al., 2011).

Há receptores presentes em todas as camadas dos vasos sanguíneos para os hormônios estrogênio e progesterona, tornando-os alvos dos efeitos dos mesmos (BRITO et.al., 2011).

A dosagem do Etinilestradiol (EE) igual a 0,05mg (50mcg) está relacionada a duas vezes maior risco de Tromboembolismo Venoso (TEV). Apenas ele na composição dos Contraceptivos Orais, no entanto, não oferece tanto risco quando combinado a Progestagênios (PP) (BRITO et.al., 2011).

Em escala (**Figura 9**) de menor risco para mulheres que usam, quando comparados a não usuárias de Contraceptivos Orais Combinados (COC), estão os progestagênios:

RISCO DE TEV POR PROGESTAGÊNIOS

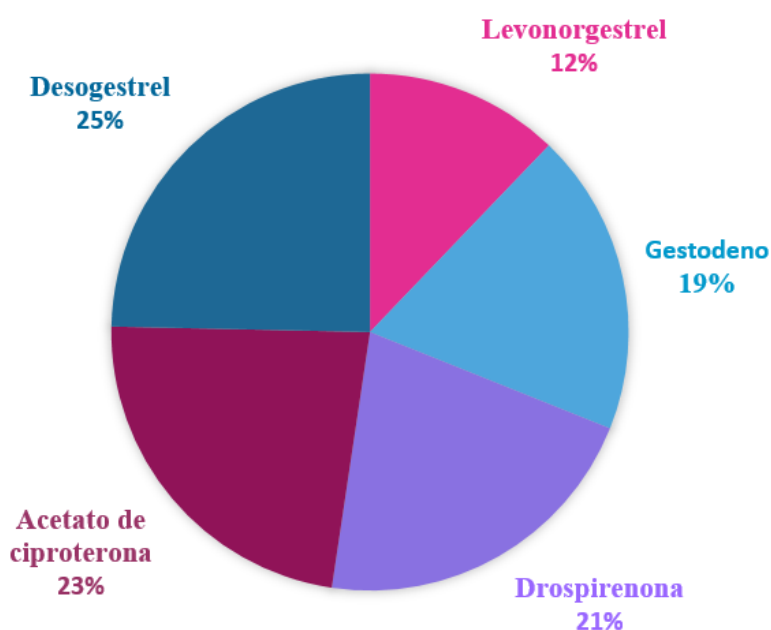


Figura 9 – Gráfico de risco em percentual dos progestagênios. Fonte: Brito et.al., 2011.

A explicação para esses achados é que “progestagênios androgênicos (Levonorgestrel) estão associados a menor resistência à proteína C³⁵ do que os com menor potência androgênica (Gestodeno e Desogestrel) e os antiandrogênicos (Acetato de ciproterona e Drospirenona)”, ainda que somente um, a Drospirenona, seja similar à Progesterona natural (BRITO et.al., 2011).

A utilização isolada de PP não garante risco para TEV, pois não contribuem para alterações significativas na fibrinólise³⁶ ou na coagulação. Sendo assim, nas pacientes que têm tendência a TEV são indicados esses tipos de contraceptivos (BRITO et.al., 2011).

³⁵ Se torna presente no sangue quando há um evento inflamatório ou infeccioso no organismo.

³⁶ Quebra de uma proteína essencial a formação do coágulo (Fibrina);

A proteína C junto com a avaliação global da hemostasia e aumento da geração da trombina são testes que auxiliam na detecção de TV (BRITO et.al., 2011).

A Trombose Arterial (TA) não é comumente encontrada em mulheres em idade reprodutiva, embora àquelas que são obesas, hipertensas, fumantes, diabéticas ou apresentam hipercolesterolemia têm risco aumentado (BRITO et.al., 2011).

O principal componente dos Anticoncepcionais que tem relação direta com a TA é o Etinilestradiol (EE), independente da concentração (\geq ou $\leq 50\text{mcg}/0,05\text{mg}$) e do tipo de Progestagênios (PP) associado (BRITO et.al., 2011).

Os fatores de risco para Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) são os mesmos para Doenças Cardiovasculares (DCV) em geral (diabetes e hipertensão), potencializando os Contraceptivos Orais Combinados (COC), e EE acima 50mcg (BRITO et.al., 2011).

Em casos de Acidente Vascular Encefálico (AVE), o EE acima de 50mcg mostra-se associado ao acidente, enquanto os PPs não interferem (BRITO et.al., 2011).

A Doença Periférica Arterial (DPA), outra complicação ocasionada pelos Anticoncepcionais, pode levar à oclusão vascular, amputação e morte. É gerada por conta dos Progestagênios, diferentemente das outras DCVs de origem arterial (BRITO et.al., 2011).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), apresentando como sintoma pressão arterial elevada, é causada pelo Etinilestradiol presente nos COCs, não havendo grande interferência dos Progestagênios. Como todas as outras doenças do Sistema Cardiovascular, essa também é agravada pelos fatores risco já citados (BRITO et.al., 2011).

A Espironolactanona pode ocasionar polidipsia³⁷, poliúria³⁸, náuseas, cefaleia³⁹, fadiga e hipercalemia, “sendo este o mais preocupante e que deve ser sempre monitorado com dosagens seriadas de potássio plasmático” (FASSOLAS et.al., 2010).

A Flutamida pode gerar efeitos colaterais como por exemplo, falta de apetite, amenorreia, diminuição da libido ou pele seca e hepatotoxicidade, sendo a complicação mais grave, pois pode ser fatal. Desse modo, as enzimas hepáticas devem ser checadas regularmente durante o uso do medicamento (FASSOLAS et.al., 2010).

A Metformina pode causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos e diarreia, ao quais podem limitar sua utilização (FASSOLAS et.al., 2010).

³⁷ Sede excessiva;

³⁸ Grande eliminação de urina num determinado período;

³⁹ Dor de intensidade variada localizada ou difusa na cabeça.

É estudada a relação de indutores de ovulação como o Citrato de Comifeno (CC) e as Gonadotrofinas com o câncer de mama, uma das neoplasias que mais atinge e mata mulheres hoje em dia, embora não tenha ainda nada concreto (SPRITZER et.al., 2005). A associação das neoplasias relacionadas ao SRF com a SOP vem sendo estudada há alguns anos.

Mulheres australianas que utilizaram indutores de ovulação submetidas a esse estudo tiveram 2 vezes maior incidência de aceleração de câncer de mama pré-existente do que, inclusive, as mulheres que já engravidaram e apresentam maior risco de desenvolver este câncer. No entanto, não há dados suficientes para comprovar tal ideia (SPRITZER et.al., 2005).

A associação do câncer de ovário com os indutores citados acima também é estudada, e da mesma maneira não se tem confirmação, pois há poucos estudos sobre, principalmente com o uso do CC (SPRITZER et.al., 2005).

O uso de Indutores da Aromatase (INAR) gera dúvidas quanto seu efeito colateral, pois são necessários mais estudos sobre a segurança do recém-nascido após o uso desse indutor (BADALLOTI et.al., 2014).

Badalotti et.al (2014), observou maior risco de apresentar hiperestímulo ovariano e gravidez múltipla em mulheres com uso de Gonadotrofinas. Nesses casos a monitoração é feita por meio de Ultrassonografias (US) e, quando houver gestações com mais de três folículos o ciclo deve ser cancelado por conta da multiparidade.

5- CONCLUSÃO:

Para garantir um diagnóstico confiável é preciso descartar as outras doenças similares à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e seguir as etapas de cada um dos diagnósticos, ambos já citados. Um exemplo disso é realizar a Ultrassonografia fora do período do pico ovulatório (14º dia de um ciclo de 28), pois os folículos de Graaf podem ser confundidos com os cistos da SOP e mascarar o resultado do exame.

Desse modo, é essencial que todos os exames possíveis sejam feitos para cada uma das doenças semelhantes à Síndrome e que gerem dúvidas acerca da mesma para excluí-los do diagnóstico.

Deve-se priorizar também o histórico da paciente e o conjunto de sintomas apresentado, uma vez que a causa da SOP é desconhecida, mas haja suposições de que a genética possa influenciar.

Além de tudo, SOP sendo conhecida e estudada há mais de 300 anos deveria possuir enfoque na causa e na cura dela em si, e não em tratamentos paliativos visando somente seus sintomas.

Os tratamentos já citados anteriormente, principalmente os Contraceptivos Orais Combinados (COCs), apresentam riscos graves à saúde da mulher. Outras formas de tratamento dos sintomas devem ser estudadas enquanto a cura não é descoberta, com o objetivo de garantir a qualidade de vida feminina tanto para o tratamento dos sintomas da doença quanto para a contracepção. É importante lembrar ainda que deve-se consultar um médico especialista e evitar automedicação.

6- REFERÊNCIAS:

ANDERSON, Kristin E; SELLERS, Thomas A; CHEN, Ping-Ling; RICH, Stephen S; HONG, Ching-Ping; FOLSOM, Aaron R. **Association of Stein-Leventhal Syndrome with the Incidence of Postmenopausal Breast Carcinoma in a Large Prospective Study of Women in Iowa**. Minnesota: American Cancer Society, 1996; 79(3): 494-499.

BADALOTTI, Mariangela; PETRACCO, Alvaro; PETRACCO, Rafaella; ARENT, Adriana. **SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E INFERTILIDADE**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: PROAGO – Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia, 2014; 2(11): 95-118.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. **Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular**. Ribeirão Preto, São Paulo: Arq. Bras. Cardiol., 2011; 96(4): e81-e89.

CAKIR, Evrim; DOGAN, Mehmet; TOPALOGLU, Oya; OZBEK, Mustafa; CAKAL, Erman; VURAL, Mustafa Gokhan; YETER, Ekrem; DELIBASI, Tuncay. **Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic: resume**. Irlanda: Atherosclerosis Elsevier, 2013; 226(1): 291-295.

FASSOLAS, Georges; MASSAGER, Alfonso Araujo; MOTTA, Eduardo Leme Alves da; FONSECA, Ângela Maggio. **Síndrome dos Ovários Policísticos**. São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, 2010.

FULLER, Tarso Piffero; FREDIANI, Alexandre Magno; POLI, Marcelino E. H. **Riscos e benefícios da anticoncepção hormonal oral: resumo**. Porto Alegre: Acta méd; 1994; 15: 277-289.

GIORDANO, Mário Gáspar. **Síndrome dos ovários policísticos na adolescência**. Rio de Janeiro: Adolescência & Saúde, 2009; 6(4): 6-10.

GURUVAIAH, Praveen; GOVATATI, Suresh; REDDY, Tumu Venkat; BEERAM, Himabindu; DEENADAYAL, Mamata; SHIVAJI, Sisinthy; BHANOORI, Manjula. **Analysis of Connexin37 gene C1019T polymorphism and PCOS susceptibility in South Indian population: case-control study: resume**. Irlanda: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Elsevier, 2016; 196: 17-20.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; (10): 869-873.

HALL, John E. **Fundamentos da Fisiologia Médica: Guyton & Hall**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012; (12): 619-620.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013; (12): 428-437.

JUNQUEIRA, Paulo Augusto de Almeida; DA FONSECA, Angela Maggio; ALDRIGHI, José Mendes. **Síndrome dos Ovários Policísticos**. São Paulo: Rev Assoc Med Bras, 2003; 49(1): 13-14.

MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F.; AGUR, Anne M. R. **Anatomia Orientada para Clínica**. Brasil: Guanabara Koogan, 2014; (7): 464-465/484.

PINHEIRO, Solange Alves; CLAPAUCH, Ruth. **Importância da Dosagem da 17OH-Progesterona na Síndrome dos Ovários Policísticos**. Rio de Janeiro: Arq Bras Endocrinol Metab, 2001; 45(4): 361-368.

REIS, Rosana Maria dos; DE ÂNGELO, Alexandre Gonçalves; ROMÃO, Gustavo Salata; SANTANA, Laura Ferreira; DE MOURA, Marcos Dias; FERRIANI, Rui Alberto. **A Síndrome dos Ovários Policísticos Pode Interferir nos Resultados da Fertilização *In Vitro*?** Ribeirão Preto, São Paulo: RBGO, 2004; 26(9): 727–733.

SPRITZER, Poli Mara; MORSCH, Débora Martinho; WILTGEN, Denusa. **Neoplasias Associadas à Síndrome dos Ovários Policísticos**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Arq Bras Endocrinol Metab, 2005; 49(5): 805-810.

TEIXEIRA, Rosimere J; SILVA, Valéria C.G; FREITAS, Josele R; HENRIQUES, Jodélia L.M; GUIMARÃES, Marília M. **OVÁRIOS POLICÍSTICOS EM MENINAS E ADOLESCENTES NORMAIS: UMA AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA**. Rio de Janeiro: Radiol Bras, 2001; 34(4): 217-220.