

Perspectivas Terapêuticas na Síndrome do Ovário Poliquístico



Artigo de Revisão

Joana de Paiva Simões¹, Isabel Torgal²

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

joana.p.simoes@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	5
SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO	9
Diagnóstico	9
Diagnóstico Diferencial	11
Etiopatogenia	11
Apresentação Clínica	14
TRATAMENTO SINTOMÁTICO DO HIPERANDROGENISMO	17
Perda de Massa Corporal	17
Supressão Hormonal	18
Contraceptivos Orais	18
Antiandrogénios	21
Glucocorticóides.....	22
Outras terapias.....	23
TRATAMENTO DA INFERTILIDADE ANOVULATÓRIA	24
Perda de Massa Corporal	24
Citrato de Clomifeno.....	25
Gonadotrofinas e Fertilização <i>In-Vitro</i>	27
Drilling do Ovário por Laparoscopia	30
Metformina.....	33
Inibidores da Aromatase	35
CONCLUSÃO	39
AGRADECIMENTOS.....	41

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 42

RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOPQ) representa, actualmente, a doença endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva e a principal causa de infertilidade anovulatória. Esta síndrome condiciona uma clínica de hirsutismo, acne e oligomenorreia. A síndrome metabólica associada inclui dislipidémia, maior propensão para a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2).

Em geral, os estudos publicados tem evidenciado a obesidade como um factor significativamente negativo sobre a eficácia dos diversos agentes terapêuticos. Como tal, é da maior importância que as doentes com SOPQ iniciem um programa de perda de massa corporal, não só para melhoria do seu perfil hormonal e metabólico, como também para obtenção de melhores resultados. A chave da terapêutica do hiperandrogenismo é a supressão hormonal, com recurso a contraceptivos orais e antiandrogénios. Para o tratamento da infertilidade anovulatória, a bibliografia contemporânea reúne o citrato de clomifeno (CC), as gonadotrofinas, a fertilização *in vitro* (FIV), a metformina e os inibidores da aromatase como opções eficazes. A opção cirúrgica de recurso inclui o drilling do ovário por laparoscopia (DOL).

Ainda não foi possível criar um protocolo definitivo que oriente os clínicos relativamente à abordagem da SOPQ. Apesar das terapêuticas serem promissoras, são necessários mais estudos randomizados que avaliem a sua eficácia relativa, segurança e relação custo-benefício, e que façam uma análise comparativa dos vários tratamentos disponíveis.

Palavras-chave: síndrome do ovário poliquístico, tratamento médico, indução da ovulação, fertilização *in vitro*, drilling dos ovários.

ABSTRACT

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is currently the most common endocrine disorder in reproductive-aged women and the leading cause of anovulatory infertility. This condition is characterized by hirsutism, acne and oligomenorrhea. The patients may develop a metabolic syndrome that includes dyslipidemia and predisposition for obesity and type 2 diabetes.

In general, scientific studies have identified obesity as a major cause for treatment failure. Therefore, women with PCOS usually start the treatment by restructuring their diet and attending to a weight loss program, not only to improve their hormonal and metabolic profiles, but also to achieve better results. The key for approaching hyperandrogenism is to inhibit hormonal secretion, using oral contraceptives and antiandrogens. The most used therapies are clomiphene citrate, gonadotropins, in vitro fertilization, laparoscopic ovarian drilling, metformin and aromatase inhibitors.

Despite the promising therapies, further randomized clinical trials need to be developed so that we can evaluate their relative efficacy, safety and cost benefit ratio, and create accurate guidelines for the treatment of the PCOS.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, medical treatment, ovulation induction, in vitro fertilization, ovarian drilling.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOPQ) foi descrita pela primeira vez em 1935, por Stein e Leventhal. Actualmente, representa a doença endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva e é estimada como a principal causa de infertilidade anovulatória. Apresenta elevada complexidade e uma etiologia multigénica, ainda por esclarecer, que condiciona distúrbios quer endócrinos, quer metabólicos. Na SOPQ existem alterações na libertação de gonadotrofinas pela hipófise anterior, aumento da síntese de androgénios pelas células da teca interna, queda da produção de estrogénios pelas células da granulosa e, em algumas situações clínicas, aumento da resistência à insulina e hiperinsulinismo.

Do ponto de vista endócrino, desenvolve-se uma clínica de hirsutismo, acne, oligoamenorreia e, mais tardiamente, hiperplasia do endométrio, com possível transformação neoplásica. As alterações metabólicas condicionam dislipidémia, maior propensão a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), que potenciam o surgimento de Síndrome Metabólica.

Compete ao médico estudar estas doentes sob as várias vertentes desta síndrome, atendendo aos problemas específicos de cada uma delas, de modo a realizar uma terapêutica dirigida e adequada. Deve ainda considerar-se comorbilidades, como o risco cardiovascular ou endocrinopatia de base, bem como a pretensão de engravidar. Existem diversas abordagens possíveis, desde a simples mudança de estilo de vida, tratamento sintomático e terapêuticas de indução ovulatória, quer farmacológicas, quer cirúrgicas. É inquestionavelmente importante que seja aplicado um protocolo terapêutico adequado a cada doente e que, para tal se conheçam as variáveis em questão e os vários métodos possíveis, para que se obtenham melhores resultados.

O artigo de revisão pretende apresentar uma exposição das diversas abordagens terapêuticas da SOPQ referenciadas na bibliografia contemporânea, desde o tratamento dos sintomas de hiperandrogenismo ao tratamento da infertilidade anovulatória.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ao longo da elaboração do trabalho final foram realizadas várias pesquisas através da base de dados Pubmed (*US National Library of Medicine, National Institutes of Health*). Para a pesquisa inicial foram usados os termos: *polycystic ovary syndrome treatment, hyperandrogenism, laparoscopic ovarian drilling, oral contraceptives*. A investigação inicial foi complementada com pesquisas por lista de referências e autores. Para alguns temas foram ainda realizadas novas pesquisas pela necessidade de informação complementar não abrangida pela pesquisa inicial.

SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO

Diagnóstico

O diagnóstico da SOPQ requer um conjunto seriado de critérios, tendo em conta que ainda não existe nenhum marcador patognomónico da patologia. Estas premissas foram primordialmente estabelecidas em 1990, pela *National Institute of Health*, considerando-se a existência de uma SOPQ na presença de anovulação crónica e sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo.¹

Mais tarde, em 2003, foram publicados os Critérios Actualizados de Rotterdam, que definiam a SOPQ como uma síndrome de disfunção ovárica com características cardinais de hiperandrogenismo e morfologia poliquística dos ovários, em que deviam ser identificados, pelo menos, dois dos seguintes factores discriminativos: oligomenorreia/oligovulação (menos de 10 menstruações/ano ou interlúnios superiores a 35 dias), hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e/ou ovários de morfologia poliquística, visualizados em ecografia. Os critérios são, no mínimo, 12 folículos antrais de 2 a 9 mm ou 10 cm³ de volume em pelo menos um dos ovários.^{2,3}

Em 2006, a *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* criou novos critérios diagnósticos (tabela 1), em que é mandatório a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico associado a oligomenorreia/oligovulação e/ou ovários poliquísticos visualizados em ecografia, de acordo com o predefinido em 2003.

Os critérios mais recentes são os de Rotterdam para Adolescentes, estabelecidos em 2012 pela *European Society of Human Reproduction and Embryology e a American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) (tabela 1), que consideram o diagnóstico de SOPQ quando se verifica uma oligomenorreia com menos de 10 menstruações/ano ou com interlúnios superiores a 35 dias ou amenorreia por mais de dois anos após a menarca ou

amenorreia primária aos 16 anos; hiperandrogenismo clínico e bioquímico; e um ovário com volume superior a 10 cm³ definido ecograficamente.⁴ O hiperandrogenismo clínico caracteriza-se, principalmente, por hirsutismo, acne e alopecia androgénica. O hiperandrogenismo bioquímico equivale a uma hiperandrogenémia com elevação da testosterona livre, do FAI (do inglês, *free androgen index*, representa a relação entre a testosterona total e a SHBG) e/ou da delta-4-androstenediona, verificando-se ainda diminuição da SHBG (do inglês *sex-hormone binding globulin*). O sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHEA, do inglês *dehydroepiandrosterone sulfate*) pode também estar aumentado na SOPQ, embora tenha sobretudo origem supra-renal.⁵

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de SOPQ mais recentes.

Critérios da ESHRE/ASRM de Rotterdam para Adolescentes, 2012	Critérios da <i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society</i>, 2006
<ul style="list-style-type: none"> ❶ Hiperandrogenismo clínico e bioquímico ❷ Oligomenorreia (<10 menstruações/ano ou interlúnios >35 dias) ou Amenorreia ≥ 2 anos após a menarca ou Amenorreia 1^{ária} aos 16 anos ❸ Ovário >10 cm³ em ecografia <p>DIAGNÓSTICO: 3 Critérios</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❶ Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico ❷ Oligomenorreia/oligovulação (<10 menstruações/ano ou interlúnios >35 dias) ❸ Ovário com >12 folículos 2-9 mm / >10 cm³ em ecografia <p>DIAGNÓSTICO: Critério ❶ + Critérios ❷/❸</p>

Pensa-se na possibilidade de envolvimento genético no aparecimento desta síndrome. Contudo, perante ausência de evidência científica, é importante reconhecer os factores de risco em mulheres adolescentes que poderão vir a desenvolver uma SOPQ, nomeadamente, baixo peso à nascença, pubarca prematura, puberdade central precoce, recém-nascido grande para a idade gestacional com mães com excesso de peso, síndromes de obesidade, traços de insulinoresistência, antecedentes maternos de SOPQ, obesidade central ou Diabetes Mellitus e irregularidades menstruais associadas à obesidade.⁴

Diagnóstico Diferencial

É também muito importante excluir outras patologias através de exames de imagem (figura 1), para distinguir tumores secretores de androgénios; ecografia transvaginal com avaliação endometrial; análises sanguíneas para exclusão de hipotireoidismo e hiperprolactinémia, que são causas de anovulação; quantificação dos níveis séricos de testosterona, que estão muito mais elevados nos tumores produtores de androgénios da supra-renal e do ovário; doseamento da 17-OH progesterona, que estaria aumentada em decorrência do défice da 21-hidroxilase, no contexto de uma hiperplasia congénita da supra-renal; cortisol das 24 horas ou teste de supressão da dexametasona nocturna para despiste de uma Síndrome de Cushing também causador de irregularidades menstruais e infertilidade; e, por fim, doseamento da corticotropina, importante numa eventual Doença de Cushing.⁶



Figura 1 – Ovário poliquístico visualizado em ecografia.⁷

Etiopatogenia

Num ovário normal, o processo de foliculogênese inicia-se com níveis baixos de FSH através de um estímulo desconhecido capaz de activar os folículos dependentes de FSH. Após 70 a 80 dias, formam-se os folículos primários, que se desenvolvem, sucessivamente, em folículos secundários e folículos pequenos antrais com 2 a 5 mm de diâmetro. Na

puberdade, com a maturação do sistema hipotálamo-hipófise, elevam-se os níveis de FSH, marcando o início dos ciclos ovulatórios. Apenas alguns folículos são recrutados e escapam ao processo de atresia, atingindo diâmetros de 9 a 10 mm e, subsequentemente, as células da granulosa adquirem receptores de LH. Elevando-se os níveis desta hormona, ocorre a ovulação. O folículo dominante, LH dependente, aumenta a sua produção estrogénica, desencadeando um retrocontrolo negativo sobre a FSH. Com a diminuição dos níveis de FSH, ocorre atresia dos restantes folículos FSH-dependentes.

Na SOPQ, apesar de um número normal de folículos primordiais e de um desenvolvimento folicular independente da FSH normal (fase inicial), os folículos escapam ao processo de atresia natural, permanecendo na fase de folículo antral. Por conseguinte, os ovários possuem um maior número de folículos primários, secundários e pequenos antrais, com 2 a 9 mm de diâmetro.

Pensa-se que a patogénese central da anovulação da SOPQ seja o excesso de produção androgénica pelos ovários com uma esteroideogénese anormal. Contudo, desconhece-se se esta será causa ou consequência de um distúrbio na foliculogénese.

Estão descritas diversas hipóteses explicativas para uma foliculogénese anormal, nomeadamente, o défice de FSH, devido a uma secreção aumentada de inibina B pelos pequenos folículos antrais e uma elevada produção de estrogénios a nível ovárico e periférico, promovidas pelo excesso de testosterona; a hiperestimulação da LH, uma vez que o hiperinsulinismo leva a uma aquisição prematura de receptores de LH pelas células da granulosa dos pequenos folículos antrais (diâmetro de 4 mm), dando início a uma fase de diferenciação, com supressão do crescimento das células da granulosa e falência da dominância folicular; e ainda a alteração de factores de crescimento, com diminuição do *growth differentiation factor 9* (GDF-9) e factores pro-apoptóticos e aumento do *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor* (TGF- α), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) e factores anti-apoptóticos.

A esteroidogénese anormal poderá ter como base uma mutação genética que origine hipersecreção de androgénios ou a hiperinsulinémia, com elevação da LH e aumento da actividade da aromatase das células da granulosa dos pequenos folículos antrais e, conseqüentemente, da produção de estrogénios.

Efectivamente, o conjunto de processos fisiopatológicos inerentes à SOPQ origina um aumento da pulsatilidade da GnRH pelo hipotálamo e, conseqüentemente, aumenta a relação LH/FSH, levando os ovários a sintetizar preferencialmente androgénios. Em suma, ocorre um retrocontrolo positivo sobre a LH e negativo sobre a FSH, provocando alterações na foliculogénese, esteroidogénese e secreção de gonadotrofinas.⁸

Teoriza-se que a disfunção dos adipócitos verificada na SOPQ, permite explicitar algumas alterações metabólicas e reprodutivas que ocorrem nesta doença. A modificação na libertação das adipocitocinas, particularmente, o aumento da leptina e diminuição da adiponectina, leva a um aumento da gordura visceral, dislipidémia e aumento da resistência à insulina. Como ambas apresentam receptores na hipófise, suspeita-se também da sua implicação na libertação da LH e FSH.⁶

Os principais processos fisiopatológicos envolvidos na SOPQ encontram-se esquematizados na figura 2.

Foi ainda identificada uma produção anormalmente elevada da Hormona Anti-Mulleriana (AMH) pelas células da granulosa dos folículos em desenvolvimento. A AMH é uma glicoproteína dimérica da família do TGF- β que inibe o citocromo P450 – CYP450 (estimulado pela FSH) e com actividade de aromatase nas células da granulosa, levando a um aumento dos níveis de androgénios. No entanto, os níveis de AMH encontram-se igualmente elevados em mulheres ovulatórias com ovários aparentemente poliquísticos, o que sugere que a hormona tem uma ligação independente com o hiperandrogenismo ovárico e ovário poliquístico. Conclui-se, portanto, que não poderá ser usado como marcador da PCOS.⁶

Apresentação Clínica

A SOPQ é caracterizada por uma disfunção ovárica expressa por irregularidades menstruais (80%), sendo mais comum a oligomenorreia relativamente à ocorrência de amenorreia e resultante da hemorragia disfuncional do endométrio após um longo período sem ovulação para produzir progesterona endógena. Consequentemente, existe uma associação da SOPQ com infertilidade.

A disfunção metabólica é também marcada e frequente, verificando-se obesidade (65-75%) e insulinoresistência (50-70%). O aumento da resistência tecidual à insulina aumenta substancialmente a produção da hormona, levando a um estado de hiperinsulinemia, intimamente relacionado com o estado de hiperandrogenismo clínico e bioquímico típico nesta síndrome. No fígado, fica inibida a secreção de SHBG, bem como os seus níveis na corrente sanguínea, permitindo um aumento dos androgénios livres; na hipófise, aumenta a produção de LH, aumentando, por conseguinte, a produção de androgénios pelos ovários (figura 2).⁹ Assim, é característica uma clínica de hirsutismo (70%), padrão de distribuição pilosa androgénica, na face, peito, abdómen inferior, coxas e dorso,⁶ acne, alopecia androgénica e acantose *nigricans*.¹⁰ A acantose *nigricans* ocorre mais frequentemente em mulheres obesas e caracteriza-se por hiperqueratose e hiperpigmentação cutânea localizada à região do pescoço, axilas, pregas e regiões de fricção. Prevê-se que a hiperinsulinemia aumente a estimulação dos receptores do factor de crescimento insulina-like (IGF1R, do inglês *insulin-like growth factor 1 receptor*), presentes na epiderme.¹¹

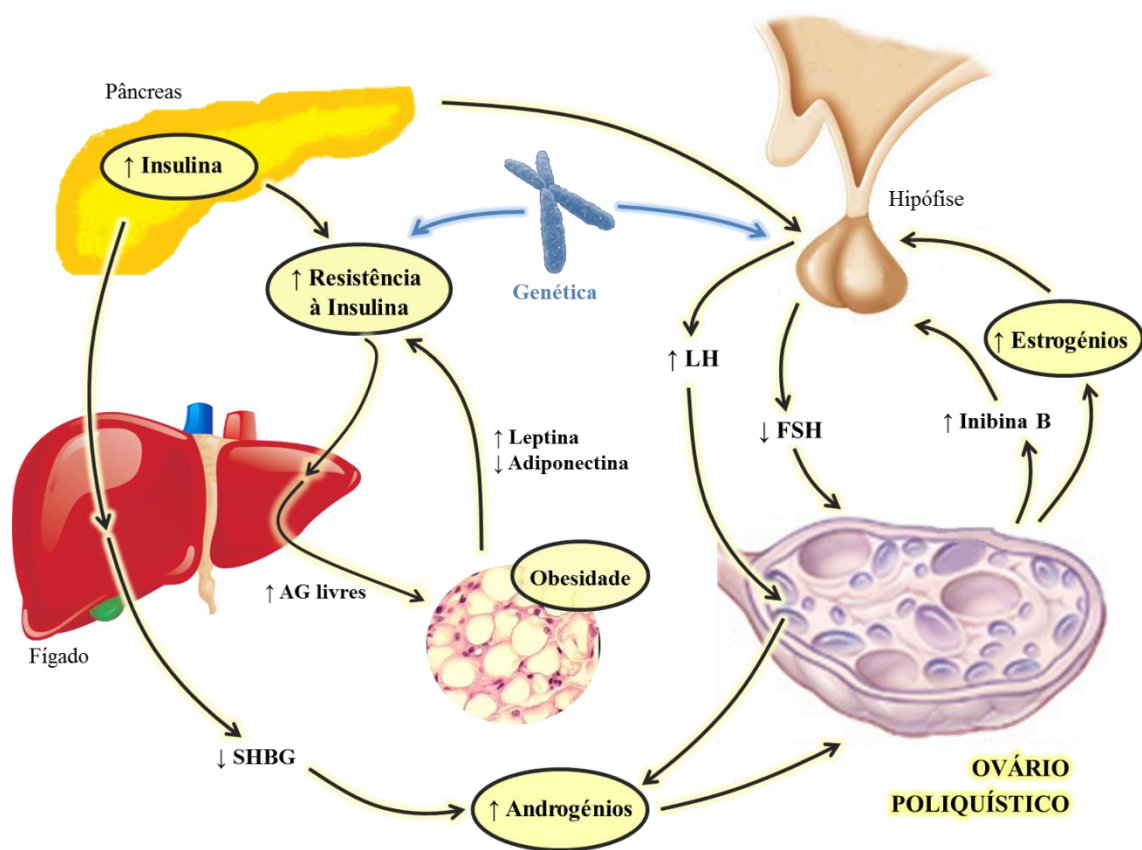


Figura 2 – Fisiopatologia da SOPQ. SHBG – *Sex-hormone binding globulin* ; AG – Ácidos gordos ; LH – Hormona luteínica.

A SOPQ pode evoluir para uma Síndrome Metabólica em 30 a 40% dos casos. De facto, a insulinoresistência e a dislipidémia encontradas nas doentes com SOPQ aumentam significativamente o risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (alguns autores referem que será 3 a 7 vezes superior) e doença cardiovascular.² Os critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica na SOPQ estão apresentados na tabela 2,² destacando-se a obesidade como o principal factor de risco¹².

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica na SOPQ.²

Perímetro abdominal (cintura)	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 50 mg/dL
Colesterol HDL (<i>high density lipoprotein</i>)	< 50 mg/dL
Tensão arterial	≥ 130/85 mmHg
PTGO às 2h	Glicémia 140 – 199 mg/dL

Diagnóstico: 3 em 5 critérios presentes.

É de salientar que surgem também questões psicológicas associadas à SOPQ, como ansiedade, depressão e diminuição da qualidade de vida, pelo que estes são aspectos a considerar na avaliação das doentes.¹³

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DO HIPERANDROGENISMO

Perda de Massa Corporal

A obesidade tem um impacto fortemente negativo nas mulheres com SOPQ, sendo responsável por aumentar a insulinoresistência intrínseca pré-existente, bem como por reduzir a eficácia das terapêuticas subsequentes.¹³ Assim, a perda de massa corporal torna-se importante nas mulheres com SOPQ prévia ou em simultâneo com outra abordagem terapêutica mais específica.

A prática de exercício físico e mudança de hábitos alimentares são as duas principais formas de perda de peso. Estudos indicam que a prática de 92 minutos de actividade física por semana permitem uma diminuição de 5% do IMC e a normalização dos ciclos menstruais em 60% dos casos.⁸ Cerca de 5 a 10% das mulheres restabelecem os ciclos menstruais e atingem níveis inferiores de hirsutismo, hiperandrogenismo e insulinoresistência.⁶

A dieta óptima para as doentes com SOPQ permanece por esclarecer. Estudos indicam que diferentes regimes dietéticos (baixa em hidratos de carbono, baixa em gorduras saturadas, baixo índice glicémico, elevada em proteínas, com contagem de hidratos de carbono e gorduras, ou dieta saudável convencional) apresentam resultados antropométricos, reprodutivos, metabólicos e psicológicos semelhantes (as dietas mais restritivas são mais difíceis de manter e comportam maior ansiedade depressiva).¹³ Assim, o aconselhamento dietético deve ser individualizado e de acordo com as necessidades de cada doente, tendo em vista qual o tipo de dieta que trará melhores resultados não só a curto como também a longo-prazo.¹⁴

Algumas publicações apresentam uma maior frequência de ovulações e menstruação espontânea com a prática de exercício físico do que com uma dieta hipocalórica hiperproteica.

Contudo, foram obtidos resultados idênticos em ambos, quando avaliadas as variáveis perda de peso, insulinoresistência, níveis séricos de SHBG, androstenediona e S-DHEA.⁶

A **cirurgia bariátrica** tem conseguido cerca de 15 a 30% de resultados positivos de perda de peso a longo prazo na população geral.^{12,15} Poderá ser uma alternativa para a SOPQ nas mulheres obesas com IMC igual ou superior a 35 kg/m² que não obtêm resultados com programa estruturado de alteração dos hábitos alimentares e de actividade física.¹⁶

Supressão Hormonal

A supressão hormonal é o método indicado para o tratamento dos sintomas inerentes à SOPQ, nomeadamente as irregularidades menstruais, o hirsutismo, o acne e a alopecia androgénica.^{6,17} É exclusivamente usada em mulheres que não pretendam engravidar, com a segurança de, futuramente, não interferir no seu estado de fertilidade, tal como assegura a ESHRE/ASRM.⁶ As classes de fármacos utilizadas são os contraceptivos orais e os antiandrogénios.

Contraceptivos Oraís

Os contraceptivos orais (CO), combinados ou progestativos, constituem a 1ª linha de abordagem dos sintomas da SOPQ,^{4,6,17} na medida em que a reversão da hiperandrogenémia é essencial para uma melhoria clínica.

A chave do seu mecanismo de acção (tabela 3) é a inibição da foliculogénese, através da supressão da secreção de gonadotrofinas pela hipófise, com diminuição da produção ovárica de estrogénios mediada pela LH,¹⁷ e do aumento da produção hepática de SHBG, com diminuição da actividade biológica dos androgénios.^{3,6} Considera-se que os CO influenciem

também a esteroidogênese adrenal, uma vez que alteram os níveis de S-DHEA, estrogénio produzido no córtex das glândulas supra-renais.^{3,17}

Tabela 3 – Mecanismos de Acção dos Contraceptivos Orais Combinados (COC).¹⁸

Componente Estrogénico (etinilestradiol)
Supressão da FSH
Estabilização do endométrio
Potenciação da acção da progestina
Aumento da SHBG
Diminuição dos androgénios livres
Componente Progestativo (variável de acordo com a preparação)
Supressão da LH
Inibição da secreção de LH
Inibição da receptividade do endométrio
Muco cervical hostil
Diminuição da secreção dos androgénios ováricos
Efeitos antiandrogénicos (alguns contraceptivos combinados)

Os efeitos metabólicos dos CO na SOPQ permanecem algo incertos, existindo um número limitado de estudos publicados. Teoriza-se a possibilidade de reduzirem a sensibilidade à insulina e agravarem a tolerância à glicose, quer nas mulheres saudáveis, quer nas doentes com SOPQ, sobretudo em doentes com obesidade. Contudo, não existem evidências de que os CO modifiquem, positiva ou negativamente, o risco de Diabetes Mellitus ou doença coronária. Mulheres saudáveis, com idade inferior a 35 anos, sem factores de risco cardiovascular, sem hábitos tabágicos e com tensão arterial monitorizada previamente à terapêutica com CO não apresentam risco absoluto aumentado para desenvolver patologia coronária. Note-se que estes estudos apenas revelaram influência no metabolismo das mulheres com IMC superior a 30 kg/m², com história familiar de DM 2, antecedentes pessoais de intolerância à glicose ou alterações da acção da insulina já diagnosticado.¹⁷

Os CO parecem apresentar um papel protector do endométrio, prevenindo o desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma, pela sua capacidade de diminuir a hiperandrogenémia e, possivelmente, a hiperinsulinémia. De facto, o desenvolvimento de uma

neoplasia do endométrio na SOPQ parte de longos períodos de anovulação em que, durante este período, a hiperandrogenemia promove hipersecreção de receptores androgênicos endometriais e a hiperinsulinemia leva à hiperativação de vias de sinalização, nomeadamente P13K/Akt e Ras/MAPK. Consequentemente, atingem-se níveis aumentados de IGF1 (do inglês, *insulin-like growth factor*) e expressão de IGFBP (do inglês, *insulin-like growth factor binding protein*), que potenciam o desenvolvimento de hiperplasia endometrial, que pode evoluir para atipia (lesão pré-neoplásica) e a mitogénese de células neoplásicas endometriais.¹⁹

Estão ainda referenciadas alterações no perfil lipídico das doentes após terapêutica prolongada com CO, nomeadamente aumento do colesterol total e colesterol LDL (do inglês *low density lipoprotein*) e diminuição do colesterol HDL (do inglês *high density lipoprotein*). Contudo, estes efeitos dependem do fármaco em questão e acabam por não apresentar grande significância, uma vez em que não alteram as relações colesterol total/colesterol HDL e colesterol LDL/colesterol HDL, nem ultrapassam os valores de referência.¹⁷

Existe uma vasta gama de fármacos disponíveis no mercado.¹⁸ O CO de 1ª linha deverá apresentar, preferencialmente os dois componentes, estrogénios (<50 µg) e progesterona. O **etinilestradiol (EE)** deverá ser administrado, preferencialmente, na dose de 30 a 35 µg.¹⁷ Relativamente ao tipo de progestativo, é importante que apresente actividade anti-androgénica fraca, com capacidade para antagonizar os receptores dos androgénios ou inibir a enzima 5α-redutase, destacando-se a **drosperinona** na dose de 3 mg e o **acetato de ciproterona** na dose de 2 mg.^{3,18} O **acetato de clormadinona** na dose de 2 mg tem capacidades idênticas, mas está fundamentalmente associado a um tratamento eficaz do acne.²⁰ As pílulas monofásicas são ainda preferíveis pela maior facilidade de transição para um regime contínuo, altura em que a redução dos níveis de testosterona é mais notória.¹⁷ Note-se que a drosperinona é um análogo da espironolactona com actividade

mineralocorticóide, estimulando a diurese. Assim, não se aconselha a sua utilização em doentes com risco de hipercaliémia, como pode ocorrer na insuficiência renal aguda, acidose, hipoaldosteronismo, rabdomiólise, entre outros.³

Estima-se uma melhoria de 30 a 60% do acne num período de 3 a 6 meses de tratamento, mas são necessários 6 a 9 meses para que se verifique uma melhoria do hirsutismo, dependendo do IMC das doentes.^{3,18} Estudos têm demonstrado que a obesidade está associada a um menor impacto dos CO sobre os níveis de testosterona. Poderá ser benéfico associar um programa de perda de massa corporal, que trará também melhoria no perfil metabólico das doentes.^{3,17}

Antiandrogénios

Os antiandrogénios são usados como terapêutica de 2^a linha, pois embora apresentem eficácia equivalente sobre o hirsutismo, é discutível o resultado sobre os restantes sintomas da SOPQ.⁶ Os mecanismos de acção incluem inibição competitiva dos receptores dos androgénios e diminuição da sua produção.³ Qualquer fármaco desta classe implica o recurso simultâneo a um meio contraceptivo, uma vez que comportam risco de teratogenicidade para os fetos do sexo masculino, inibindo o desenvolvimento dos genitais.²¹

A **espironolactona** é um antagonista da aldosterona que inibe por competição, dose-dependente, os receptores de androgénios, assim como a 5 α -redutase. Quando administrada em alta dose, 100 a 200 mg/dia, adquire efeitos antiandrogénicos moderados e pode desencadear fadiga, hipotensão postural e irregularidades menstruais. Assim, é muitas vezes administrada com um CO.³

O **finasteride** inibe a enzima 5 α -redutase tipo 2, responsável pela produção de dihidrotestosterona. Como se pensa que o hirsutismo envolva também aumento da actividade

da enzima tipo 1, a sua eficácia não será a ideal. A dose terapêutica é de 5 mg por dia,⁶ podendo associar-se um COC com acetato de ciproterona.

O **acetato de ciproterona** é um antiandrogénio progestativo que inibe a ligação da testosterona e da 5 α -dihidrotestosterona aos respectivos receptores. Poderá, eventualmente, ter maior eficácia que o Finasteride, se administrado em alta dose, 50 a 100 mg, em regime sequencial nos primeiros 10 dias do ciclo menstrual, e combinado com EE (para assegurar a regularidade dos ciclos). É geralmente bem tolerado, mas pode causar cefaleias, náuseas, aumento de peso, sensibilidade mamária, diminuição da libido e hepatotoxicidade (rara). O seu efeito é maximizado após 9 a 12 meses de tratamento.³

A **flutamida** é um antiandrogénio selectivo não esteróide sem propriedades progestativas, amplamente usado na terapêutica do carcinoma da próstata.⁶ Relativamente ao hirsutismo, apesar de eficaz, apresenta significativas desvantagens, na medida em que comporta elevado risco de hepatotoxicidade e apenas iguala a eficácia de 100 mg de espironolactona com 500 mg diários.³

A espironolactona na dose de 25 a 100 mg 2 id é o antiandrogénio mais frequentemente utilizado, por ser seguro, acessível e de baixo custo.²¹ No entanto, um estudo comparativo de 40 mulheres concluiu que o finasteride é igualmente eficaz na terapêutica do hirsutismo, não se verificando diferença significativa.^{21,22} Em suma, os antiandrogénios devem ser administrados por um período mínimo de 6 meses,⁶ para obtenção de um efeito máximo após 9 a 12 meses de tratamento.

Glucocorticóides

Os glucocorticóides, como a **dexametasona**, constituem também uma alternativa terapêutica dos sintomas de hiperandrogenismo, na medida em que inibem a secreção de androgénios pela supra-renal. Estes fármacos são utilizados principalmente nas doentes com

hiperplasia congénita da supra-renal, obtendo-se uma melhoria ligeira do hirsutismo. A administração prolongada só deverá ser ponderada em doentes com SOPQ e androgénios adrenais aumentados, uma vez que as reacções adversas são consideráveis: atrofia da supra-renal, aumento de peso e diminuição da densidade mineral óssea.³

Outras Terapias

Os **tratamentos de cosmética** constituem uma alternativa, embora possam causar irritações cutâneas e vermelhidão.^{10,21} Pode optar-se por terapias tópicas para redução do aparecimento de novos pêlos, como a **eflornitina** (indicada para o hirsutismo facial) e o **hidroclorido**, como também técnicas de remoção por **laser** e **electrólise**.^{6,21}

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE ANOVULATÓRIA

Perda de Massa Corporal

O sucesso de qualquer terapêutica de indução ovulatória é afectado pelo excesso de peso, aumentando o tempo de concepção em 2 a 4 vezes, bem como os riscos na gravidez. Deste modo, é imprescindível que mulheres com SOPQ e IMC superior a 30 kg/m², antes de iniciarem a terapêutica farmacológica específica para o tratamento da infertilidade, realizem um programa de emagrecimento de quatro²³ a seis meses⁶, com aconselhamento dietético e prescrição de exercício físico, com o intuito de perder 5 a 10% da massa corporal.²³

Relativamente à melhoria do estado reprodutivo, mantém-se alguma controvérsia. Algumas publicações revelam menor resistência à terapêutica com citrato de clomifeno (100 mg por 5 dias) com a prescrição do exercício físico.⁶ Contrariamente, outros estudos afirmam que o exercício físico não intervém na regulação dos ciclos ovulatórios.^{14,23} Tal como a actividade física, as normas dietéticas de forma individualizada e adequada a cada doente.

Infelizmente, apenas uma minoria das doentes consegue uma diminuição significativa da massa corporal, apenas com as modificações do estilo de vida, pelo que tem sido mais amplamente usada a metformina como adjuvante, embora permaneçam algumas reservas quanto à sua eficácia.⁸ Terapêuticas como orlistat ou cirurgia bariátrica, quando consideradas, devem cingir-se a mulheres com obesidade mórbida.^{6,8,15}

A **cirurgia bariátrica** pode ser alternativa nas mulheres obesas com IMC igual ou superior a 35 kg/m² com SOPQ que permanecem com ciclos anovulatórios apesar da modificação de estilo de vida e farmacoterapia adjuvante.¹⁶ Embora a maioria dos estudos não abordem os resultados referentes ao estado de fertilidade das doentes, estão referenciadas algumas vantagens sobre esta vertente, nomeadamente uma diminuição dos riscos materno-fetais.¹⁵ Segundo uma revisão sistemática de 2009 sobre os resultados reprodutivos de

mulheres da população geral após cirurgia bariátrica, obtém-se não só uma melhoria da fertilidade, como também uma redução das complicações obstétricas como a Diabetes Gestacional, macrossomia e distúrbios hipertensivos da gravidez. Há alguns casos publicados que apontam para um aumento da incidência de restrição de crescimento intra-uterino^{12,15}, mas sem constatação do risco de parto pré-termo e abortamento espontâneo.¹⁵

A Sociedade Britânica de Fertilidade recomenda que mulheres com obesidade mórbida desenvolvam uma gravidez, apenas após um tratamento prioritário para perda de massa corporal, até que se atinjam valores de IMC inferiores a 35 kg/m².¹⁵ Aconselha-se também que a gravidez seja adiada no mínimo por um ano após a cirurgia devido ao grande emagrecimento inicial, sendo mandatório uma monitorização do crescimento fetal ao longo da gravidez.¹²

Citrato de Clomifeno

O CC corresponde, globalmente, ao tratamento de 1ª linha da anovulação da SOPQ desde 1967,^{8,16,24,25} sendo fácil de usar, eficaz, com baixo custo e segurança relativa. É um fármaco sintético, semelhante ao dietilestilbestrol, com propriedades maioritariamente anti-estrogénicas e fraca actividade estrogénica⁸, que modula selectivamente os receptores de estrogénio hipotalâmicos, inibindo o retrocontrolo negativo do estradiol (estrogénio endógeno) sobre a secreção de GnRH. Assim, aumenta a amplitude do pulso de GnRH e a secreção hipofisária de gonadotrofinas, com conseqüente aumento da FSH, desencadeando um ciclo ovulatório no ovário.^{8,23}

O esquema terapêutico baseia-se na administração de uma dose inicial de 50 mg de CC na fase folicular precoce (primeiros 2 a 6 dias do ciclo) por 5 dias.^{6,8,16,21,23} A dose atingida deve ser mantida durante 6^{6,16,25} a 12 meses, não ultrapassando os 12 ciclos, uma vez que é atingido um *plateau* da taxa de concepção.^{6,8} Ao longo do tratamento, deverá ser

monitorizado o crescimento folicular e despistar desenvolvimento multifolicular, diminuindo, assim, o risco de gravidez múltipla. Pode também ser pedida a concentração sérica de progesterona da fase luteínica intermédia, que deverá estar acima de 25 nmol/L para confirmar a existência de ovulação.⁸

Os efeitos adversos do CC consistem em cefaleias, afrontamentos, náuseas, síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)^{8,21,25} (condição rara) e acção anti-estrogénica em outros tecidos dependentes de estrogénios, como o útero e a mucosa vaginal. Com a utilização prolongada superior a 12 ciclos, embora aumentem os níveis de ovulação, diminui a taxa de gravidez, ocorre maturação atrasada do endométrio, diminui a qualidade do muco cervical, ocorrem alterações do fluxo sanguíneo uterino e aumenta o risco tumores *borderline* do ovário.⁸ O diagnóstico destes tumores é histológico, implicando a observação de proliferação celular epitelial, estratificação do epitélio com hiperplasia, actividade mitótica elevada e atipia nuclear sem invasão do estroma.²⁷

Os resultados são positivos, verificando-se sucesso na indução de ovulação em 60 a 85% dos casos,⁸ com uma taxa de 30 a 40% de gravidez, em que o risco de gravidez múltipla é superior ao da população geral. Contudo, 20²¹ a 40% das mulheres que engravidam sofrem abortamento espontâneo. Os casos em que não se desenvolve uma gravidez ao fim de 6 a 12 meses após ter ocorrido ovulação são classificados como falência do tratamento, e verificam-se principalmente nas mulheres de idade avançada (maiores de 41 anos têm uma taxa de fecundidade inferior a 4%⁶) e com infertilidade prolongada. As doentes que nunca ovulam classificam-se como resistentes ao CC, e apresentam geralmente amenorreia, IMC elevado, hiperandrogenémia marcada e resistência à insulina.⁸

Têm sido efectuados alguns estudos sobre a terapêutica combinada do CC com a metformina e o seu efeito aditivo em algumas mulheres com SOPQ anovulatória. Nestler e col. desenvolveram um ensaio com 60 mulheres com obesidade (\bar{x} (IMC) = 32,3), às quais foram administrados 500 mg de metformina, 3 i.d., seguidos de 50 mg de CC, por 5 a 7 dias,

às que não ovularam com a metformina em monoterapia, obtendo-se uma taxa de 90% de sucesso na ovulação no grupo metformina + CC e apenas 8% no grupo CC + placebo.^{6,23,28} Um estudo multicêntrico desenvolvido pelo *National Institute of Health*^{6,23,29}, com uma amostra de 600 mulheres com SOPQ, compara 6 meses de CC em monoterapia com metformina em monoterapia e CC com metformina adjuvante, tendo concluído que as taxas de nados-vivos são semelhantes entre o CC e o CC + metformina (22,5% vs. 26,8%) e que o CC é que deve ser usado em 1ª linha. Meta-análises recentes, a taxa de ovulação, gravidez e nados-vivos é superior quando o tratamento com CC é precedido por 3 meses de metformina^{6,23,24,30} mas segundo a Cochrane Database de 2012, não existe vantagem da terapêutica combinada de CC com metformina comparativamente ao CC em monoterapia.²⁴

Gonadotrofinas e Fertilização *In-Vitro*

As gonadotrofinas são usadas por muitos centros como terapêutica de indução da ovulação após falência do CC^{8,16,25} através da indução de níveis apropriados de FSH para despoletar o desenvolvimento folicular.²³ Foram introduzidas na SOPQ na década de 60¹⁶ sob a forma de **gonadotropina menopáusica humana (hMG)**⁸ (Menopur®), uma preparação de FSH, LH e proteínas urinárias altamente purificadas em elevada concentração. Entre a década de 80 e 90, surgiu a **FSH urinária (uFSH)**, inicialmente urofolitropina e depois urofolitropina altamente purificada (Bravelle®), sem LH na sua constituição e com quantidade decrescente de proteínas urinárias. Em 1995, foram introduzidas no mercado a folitropina alfa (Gonal-F®) e beta (Puregon®), formadas por **FSH recombinante (rFSH)** altamente específica e semelhante à gonadotrofina hipofisária.³¹

Em teoria, a FSH pura seria preferível, na medida em que as mulheres com SOPQ já possuem níveis endógenos de LH aumentados. Contudo, a hMG tem-se mostrado igualmente eficaz no desenvolvimento folicular.^{8,32} Segundo um estudo Cochrane em 2001, não foi

demonstrada diferença estatisticamente significativa nas variáveis eficácia e segurança entre a rFSH e uFSH. A rFSH é uma preparação mais dispendiosa, sem a garantia estatística de maior eficácia como indutor da ovulação nas mulheres com SOPQ resistente ao CC.³¹

Na SOPQ existe um maior número de pequenos folículos antrais sensíveis à FSH. Assim, é importante que as doses de FSH utilizadas não sejam demasiado elevadas e sofram um aumento gradual, de modo a diminuir o risco inerente de recrutamento multifolicular e hiperestimulação ovárica, com eventual gravidez múltipla.^{8,23,31}

Estima-se uma incidência de nascimentos de 60% após 6 ou mais ciclos terapêuticos, com uma taxa de gravidez múltipla de 16%. No entanto, o custo elevado constitui uma notória desvantagem desta terapêutica, assim como a necessidade de monitorização por ecografia e níveis séricos de estradiol, para ajuste da dose eficaz de estimulação folicular. A interrupção do tratamento deverá ser considerada nos casos de SHO²⁵ e níveis de estradiol superiores a 1000 ou 2500 pg/mL,³³ ocorrendo em cerca de 16 a 40% dos casos.²⁵

A **fertilização *in vitro* (FIV)** (do inglês *in-vitro fertilization*, IVF) é uma técnica de reprodução medicamente assistida que consiste na fertilização de gâmetas, previamente extraídos, em ambiente laboratorial, e posterior implantação dos embriões na cavidade uterina da doente.²⁵ A anovulação não constitui, por si só, uma indicação para FIV/microinjecção intracitoplasmática de espermatozoides (do inglês *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), pelo que o tratamento com FIV/ICSI da SOPQ anovulatória só está recomendado após falência do CC, tentativa de estimulação com gonadotrofinas, ou na presença de outros factores de infertilidade, como lesões tubares, endometriose ou infertilidade masculina.^{15,33}

O tratamento inicia-se pela estimulação ovárica com gonadotrofinas (hMG ou rFSH) com eventual administração prévia de um **análogo da GnRH** (0,5 mg de acetato de buserelina ou 0,1 mg de acetato de leuprolida), para diminuir o risco de hiperestimulação.³⁴ Quando o tamanho dos folículos e espessura do endométrio atingirem condições ideais,

desencadeia-se administrando uma injeção intramuscular de **hCG**,³² que deverá actuar por 36 horas antes da recolha dos oócitos, para assegurar uma maturação ovocitária adequada.²⁵ Procede-se, por fim, à fertilização *in-vitro*.³² Existem alguns protocolos em que se administram **antagonistas da GnRH**²⁶ (0,25 mg de acetato de cetrorelix ou acetato de ganirelix)³⁴ e desencadeia-se com análogos da GnRH, também com o objectivo de diminuir o risco de hiperestimulação.²⁶

As taxas de sucesso têm melhorado ao longo dos anos e em 2005, 34% dos ciclos resultaram no desenvolvimento de uma gravidez e 28% em nados-vivos, embora os resultados variem com a idade das doentes (taxas mais elevadas para mulheres abaixo dos 35 anos de idade).¹⁵

O principal risco é a **síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)**, que é significativamente superior na SOPQ relativamente à população em geral (1 a 10% e 0,5 a 4%, respectivamente). A SHO, é classificada em ligeira, moderada ou grave, de acordo com parâmetros clínicos e laboratoriais. As formas mais ligeiras caracterizam-se apenas por náuseas e vómitos, enquanto as mais graves apresentam ovários com diâmetro superior a 12cm³⁵ e aumento da permeabilidade capilar, com possível sequestro de líquido para o terceiro espaço.²⁶ Assim, podem surgir sinais de dificuldade respiratória por derrame pleural, disfunção hepática com ascite, hiperbilirrubinémia e hipoalbuminémia, falência renal aguda e um estado de hemoconcentração com risco aumentado de tromboembolismo.³⁵

O risco de SHO é superior quando ocorre uma elevação súbita dos níveis de estradiol, concentração sérica de estradiol superior a cerca de 2500 pg/mL ou número elevado de folículos de tamanho intermédio.²⁶ No caso de suspeita de SHO durante a terapêutica com as gonadotrofinas, estas devem ser suspensas, passando a administrar-se diariamente apenas um análogo de GnRH até à injeção de hCG.³² Como já referenciado anteriormente, existem protocolos combinados com antagonistas da GnRH para diminuir o risco de SHO.²⁶

Comparando o risco de gravidez múltipla, pode concluir-se que é mais controlado na FIV do que nas gonadotrofinas, uma vez que é possível transferir-se apenas um ou dois embriões e proceder à criopreservação dos restantes embriões de boa qualidade.^{15,25,36}

Drilling do Ovário por Laparoscopia

O drilling do ovário por laparoscopia (DOL) é actualmente recomendado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)^{37,38} como uma opção terapêutica no tratamento da infertilidade anovulatória na SOPQ, em mulheres com resistência ou falência do tratamento com CC.^{6,8,23}

A técnica cirúrgica primordial, proposta em 1935 por Stein e Leventhal, consistia numa ressecção em cunha do ovário por laparotomia, em que eram excisados 25 a 75% de tecido de cada ovário. Apesar da elevada eficácia na indução da ovulação e gravidez (95% e 86,7%, respectivamente), as doentes adquiriam, com frequência, aderências anexiais (em 90% dos casos) e dor pélvica e, por vezes, diminuição da função ovárica, pelo que o CC e as gonadotrofinas passaram a ser opções de 1ª e 2ª linha de tratamento para a infertilidade na SOPQ. Perante resultados igualmente insatisfatórios com os avanços cirúrgicos da laparoscopia, em 1984, *Gjønnaess* descreve pela primeira vez o DOL, também classificado como electrocauterização ovárica laparoscópica ou electrocoagulação laparoscópica, com o objectivo de eliminar as reacções adversas da anteriormente usada ressecção do ovário, mantendo a sua eficácia terapêutica.³⁸

O DOL utiliza a destruição térmica do estroma ovárico, por laser ou electrocoagulação (a mais utilizada),²³ de modo a reduzir os níveis circulantes de androgénios⁶ e LH em apenas 5 dias³⁸ e converter o ambiente intrafolicular num meio com dominância estrogénica que permita o recrutamento folicular, maturação e subsequente

ovulação.³⁹ Primeiramente fazem-se portas de entrada abdominais para introdução dos trocares. Depois processa-se à electrocoagulação monopolar com agulha na superfície do ovário tentando distanciá-la do hilo ovárico, pelo risco de necrose do ovário, e da trompa uterina, pelo risco de infertilidade tubar (são conhecidas outras fontes de energia nomeadamente corrente bipolar, dióxido de carbono, fosfato de potássio e titânio (KTP), árgon e laser Nd:YAG).^{38,39} Esta penetra a cápsula a uma profundidade de 6 a 8 mm, em 4 a 10 locais, em um ou ambos os ovários. sendo aplicados, durante 2 a 5 segundos, 150 J de energia a uma potência de coagulação de 30 a 40W. Por fim, arrefece-se o ovário com a solução de Hartmann e instila-se uma solução cristalóide.^{38,39} Tendo em conta que os valores exactos de optimização do DOL ainda não estão estandardizados, cabe ao médico especialista avaliar cada caso individualmente, optando por um número de perfurações e condições técnicas, que garantam o restabelecimento dos ciclos ovulatórios, com o mínimo de risco de aderências e diminuição da reserva ovárica.³⁸ De acordo com os últimos estudos prospectivos realizados, quatro será o número mínimo de perfurações necessárias ao rebate da testosterona sérica.^{38,40} Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre o drilling por laser e electrocoagulação, no que respeita a taxas de ovulação, gravidez, nados-vivos ou abortamento espontâneo³⁹.

Os mecanismos exactos de actuação não foram ainda demonstrados. A hipótese explicativa prevalente assenta no dano focal sobre as células da teca interna do estroma ovárico responsável por diminuir a produção intra-ovárica de androgénios. Os níveis sistémicos de androgénios diminuem rapidamente, fornecendo menos substrato para a aromatização periférica em estrogénios, que também diminuem a nível sistémico. Por conseguinte, restaura-se o mecanismo de retrocontrolo negativo no hipotálamo, normalizando a secreção das gonadotrofinas FSH e LH. O DOL unilateral é suficiente para restabelecer o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, resolvendo a desregulação hormonal da SOPQ. Teoriza-se também que a diminuição dos níveis de inibina B verificada após o drilling, com

normalização da sua pulsatilidade, origina uma melhor sinalização ovárica, permitindo que a FSH estimule um crescimento folicular adequado. Outros estudos apontam para o envolvimento de factores de crescimento ou fenómenos de neovascularização.³⁸

O drilling é uma terapêutica segura, em que as complicações são raras e com pouca significância clínica, resumindo-se a aderências e outros riscos cirúrgicos e ao risco teórico de falência ovárica por excesso de lesão.^{8,23,38} Constitui uma terapêutica com especial interesse nos casos de resistência ao CC, mas também utilizado por questões económicas ou por inacessibilidade a um centro especializado, essencial à monitorização da terapêutica com gonadotrofinas.^{6,39} As duas terapêuticas são igualmente eficazes na regulação dos ciclos menstruais (2/3 dos casos),⁸ apresentando taxas equivalentes de indução de ovulação (50% a 80%), de desenvolvimento de gravidez no primeiro ano de tratamento (50 a 60%),^{8,23,38,39} e de abortamento espontâneo (4 a 9% após DOL vs. 3 a 12% após outra terapêutica de 2ª linha)³⁹, sem evidência de melhoria da sensibilidade à insulina.^{8,23} No entanto, o DOL apresenta inúmeras vantagens sobre as restantes terapêuticas de 2ª linha, de entre as quais o baixo custo e a possibilidade de testar em simultâneo a competência das trompas uterinas e anatomia pélvica, ajudando no diagnóstico diferencial de causas de infertilidade. Os níveis anormais de LH e androgénios característicos da SOPQ são corrigidos sem o risco de hiperestimulação ovárica, assim como o desenvolvimento dos folículos se processa de forma única, evitando o risco acrescido de gravidez múltipla presente noutras terapêuticas. Além disso, o DOL não requer monitorizações complexas, permite desencadear, através de um único tratamento, ciclos ovulatórios ao longo de muitos meses (em cerca de 50% dos casos ao longo um ano ou mais)⁸ e pode ainda aumentar a taxa de sucesso da indução da ovulação em terapêuticas subsequentes.^{38,39} O sucesso do tratamento está associado a IMC inferiores a 30⁶ e níveis séricos de LH pré-operatórios superiores a 10 IU/L,^{6,38} pelo que se deve considerar outra opção terapêutica de 2ª linha em mulheres com IMC ≥ 35 Kg/m²,^{8,23} hiperandrogenismo marcado ([Testosterona] sérica $\geq 4,5$ nmol/L ou Índice de androgénios livres ≥ 15) e/ou

infertilidade prolongada por mais de 3 anos.^{8,38,41} Alguns autores realçam outros marcadores de insucesso do DOL, nomeadamente, um ratio LH/FSH < 2.^{38,42}

Apesar de todas as suas vantagens, o DOL não está indicado como indutor ovulatório de 1ª linha, pois o CC demonstrou ser o tratamento mais eficaz.^{6,37}

Metformina

A metformina é uma biguanida sensibilizadora de insulina, isto é, actua como anti-hiperglicemiante sem o risco de hiperinsulinémia e decorrente hipoglicémia.⁸ Foi primeiramente retratada como possível terapêutica da SOPQ em 1994¹⁶ e é, actualmente, utilizada como adjuvante do CC, geralmente com o intuito de reduzir a insulinoresistência e o excesso de peso das doentes,^{6,8,23,25,33} facilitando, à *posteriori*, a indução da ovulação pelo CC.^{8,23,30} Como terapêutica de 1ª linha em monoterapia não está recomendado.^{23,30,33}

Os mecanismos de actuação da metformina na SOPQ continuam algo incertos.⁸ Teoricamente, sendo um sensibilizador da insulina, aumenta a recaptação periférica de glucose com estimulação a nível do pós-receptor de insulina, corrigindo a hiperinsulinémia associada à SOPQ, bem como os níveis elevados de LH. Como a hiperinsulinémia é responsável pela hipersecreção de androgénios ováricos, obter-se-ia uma diminuição da produção de androgénios com conseqüente melhoria do microambiente ovárico, levando à normalização do desenvolvimento do folículo.^{6,8,43}

O protocolo de utilização da metformina na SOPQ ainda não define uma dose ideal de eficácia, estipulando, contudo, uma dose inicial de 500 mg 2 i.d. ou 850 mg 1 i.d., às refeições, com aumento de 500 mg por semana ou 850 mg a cada 2 semanas, até uma dose alvo entre 1500 mmg/dia^{6,25,44} e 2550 mg/dia no máximo.^{6,8,44} Deve optar-se pela metformina de libertação prolongada ou formulação líquida,^{6,43} na tentativa de diminuir os efeitos secundários a nível gastrointestinal, nomeadamente diarreia (~50%), náuseas/vómitos

(≈25%), flatulência (12%), indigestão (7%) e desconforto abdominal (6%), que em 5% dos casos, são causa de abandono da terapêutica.^{6,8,43} São também relatadas queixas de cefaleias (5%)⁸ e casos de acidose láctica, uma situação muito rara (0,003%) mas de grande gravidade, que ocorre por acumulação de metformina em contexto de insuficiência renal, patologia hepática,^{6,8,43} insuficiência cardíaca congestiva ou ingestão excessiva de álcool (potenciador do efeito da metformina sobre o metabolismo do lactato).^{8,43} A prescrição de metformina deve não só ser evitada ou devidamente ajustada nestas situações, como também temporariamente suspensa antes de uma cirurgia com restrição alimentar ou hídrica ou exames radiológicos com contrastes iodados endovenosos.^{6,8,43} O risco de hipoglicémia apenas é colocado em casos de elevada redução do aporte calórico ou de exercício físico muito intenso (sem compensação na ingestão).⁸ A reavaliação da terapêutica será feita ao fim de 3 meses de tratamento, sendo importante monitorizar as funções hepática e renal.^{8,43}

Alguns estudos indicam que cerca de metade das mulheres com SOPQ anovulatória adquirem ciclos menstruais regulares após 6 meses de terapêutica com metformina^{6,44} De acordo com a revisão de Cochrane de 2012 que avaliava, em 38 estudos randomizados controlados, a capacidade de indução de ovulação pela metformina, não ficou provado para o fármaco e que aumentasse a taxa de nados-vivos, quer em monoterapia, quer em combinação com o CC.^{21,23,24} Contudo, um estudo controlo randomizado recente concluiu que 3 meses de metformina seguidos de 6 meses de CC não só faziam diminuir significativamente o peso das doentes, como também melhoravam a incidência de nados-vivos, comparativamente ao grupo placebo.^{23,30} Contraditoriamente, há autores que referem uma taxa de sucesso na indução da ovulação com a metformina em 1ª linha da ordem dos 30 a 45%.²¹⁸ Relativamente à redução dos níveis séricos de insulina e testosterona, a revisão de Cochrane concluiu ainda que o fármaco tem um impacto significativamente positivo, embora este seja mais notório em mulheres não obesas.²⁴

Outros agentes sensibilizadores de insulina são também alvo de estudo, nomeadamente as **tiazolinidionas**, que constituem ligandos selectivos das PPAR γ (receptores activados por proliferador de peroxissomas γ), actuando como factores de transcrição nuclear. São exemplo a **rosiglitazona**, **pioglitazona** e **troglitazona** (retirada do mercado pela FDA – *Food and Drug Administration* em 2000 pelo elevado risco associado de insuficiência hepática), inicialmente usados como antidiabéticos orais e, mais recentemente, em estudo como terapêutica da SOPQ. De acordo também com a revisão Cochrane de 2012, não existem dados suficientes para retirar conclusões sobre as taxas de ovulação e desenvolvimento de uma gravidez, e os resultados referentes aos parâmetros endócrinos e metabólicos foram minimamente positivos. Além disso, ambos os fármacos têm associado um risco de restrição de crescimento intra-uterino de grau de evidência Classe C.²⁴ Encontra-se ainda publicado numa meta-análise de seis ensaios clínicos com amostra de 278 mulheres com SOPQ, que a Pioglitazona reduz mais eficazmente os níveis de insulina rápida, enquanto que a metformina é mais eficaz na redução da massa corporal.^{21,45}

Inibidores da Aromatase

Os inibidores da aromatase (IA) foram desenvolvidos primariamente para o tratamento do cancro da mama nas mulheres pós-menopáusicas e só em 2001 foram propostos como indutores ovulatórios na SOPQ. A aromatase, pertencente à família enzimática do CYP450, é responsável pela conversão de androgénios em estrogénios (testosterona em estradiol e androstenediona em estrona),⁴⁶ estando expressa em vários tecidos do organismo humano, nomeadamente, células da granulosa ováricas (níveis mais elevados em mulheres pré-menopáusicas), sinciciotrofoblasto, células de Leydig do testículo, tecido adiposo, cérebro e fibroblastos da pele.⁴⁷

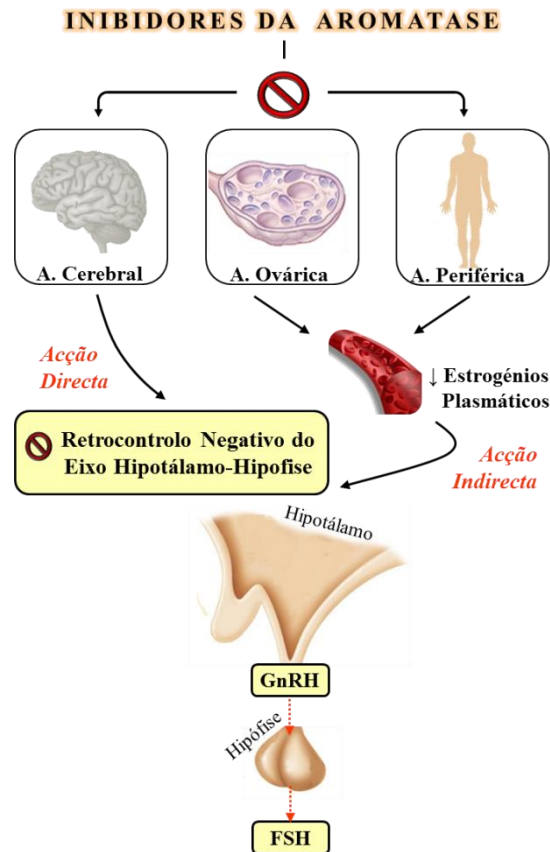


Figura 3 – Mecanismos de acção dos inibidores da aromatase.

Nas mulheres pré-menopáusicas, os IA actuam sobre a enzima ao nível do ovário, tecidos periféricos e cérebro, diminuindo a biossíntese de estrogénios pelo organismo. Pela sua acção no ovário e tecidos periféricos, conseguem libertar, indirectamente, o eixo hipotálamo-hipófise do retrocontrolo negativo exercido pelos níveis elevados de estrogénios plasmáticos na SOPQ. A inibição da aromatase cerebral bloqueia directamente o mesmo retrocontrolo, permitindo a libertação de GnRH pelo hipotálamo e a decorrente secreção de FSH pela hipófise, o que promove o desenvolvimento folicular no ovário.^{46,47} (figura 3)

São comercializadas três gerações de IA (tabela 4), mas apenas os fármacos de 3ª geração são utilizados nas doentes com SOPQ anovulatória, pois são os mais selectivos, reversíveis, potentes e com menos efeitos secundários (cefaleias e artralguas ligeiras).⁴⁷ O

letrozole e o **anastrozole** são os mais utilizados, não apresentando diferenças estatísticas significativas na taxa de gravidez evolutiva.⁴⁶

Tabela 4 – Inibidores da aromatase – gerações, selectividade e reacções adversas.

Fármacos IA		Acção	Reacções Adversas
1ª Geração	Aminoglutamida	Não selectiva (Adrenalectomia iatrogénica médica)	Elevadas (Rash, Letargia, Náuseas)
2ª Geração	Fadrozole Formestano	Mais selectiva	Moderadas
3ª Geração	Letrozole Anastrozole Exemestano	Selectiva (Potente e Reversível)	Ligeiras (Cefaleias e Artralgias)

A grande maioria das publicações é referente ao letrozole. É aplicado um esquema terapêutico de curta duração, com administração de 5 mg/dia durante 5 dias, ou um algoritmo de longa duração com administração de 2,5 mg/dia durante 10 dias, que parece estar associado a um maior número de folículos maduros⁴⁸ e melhores resultados na concepção, mas sem diferenças relativamente à indução da ovulação ou ocorrência de aborto espontâneo.⁴⁶

Apesar de não diminuírem a qualidade do muco cervical nem levarem ao estreitamento do endométrio, como pode suceder com o CC, os IA estão apenas indicados para as doentes com resistência ao CC,⁴⁷ uma vez que os estudos não têm sido conclusivos relativamente à sua segurança, apontando a hipótese de teratogenicidade, com malformações cardíacas e ósseas.⁴⁶ Segundo uma meta-análise de 2012, os estudos comparativos da eficácia do letrozole com o CC são inviáveis ou inconclusivos. Um estudo randomizado de 2010 define também igual eficácia entre os IA e o DOL.⁴⁷

O letrozole tem sido estudado também na perspectiva de adjuvante das gonadotrofinas injectáveis, usadas frequentemente nos tratamentos FIV. O facto de ser um

agente sem efeitos secundários significativos, com possível administração oral e sem risco de SHO, torna-o atractivo como agente de indução da ovulação. Constituem vantagens dessa terapêutica combinada a necessidade de um menor número de injeções por ciclo de tratamento, o que se torna muito menos penoso para as doentes; a curta semi-vida (45h) do letrozole, que permite que esteja fora da circulação na altura em que o blastocisto é transferido, evitando o risco de teratogenicidade; e como é capaz de induzir o desenvolvimento de um número de folículos adequado ao das gonadotrofinas, podendo diminuir os custos do tratamento com gonadotrofinas.⁴⁸

CONCLUSÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença complexa e de etiologia desconhecida, em que um diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para prevenir ou retardar o surgimento de complicações endócrinas, metabólicas, psicológicas e cardiovasculares. Uma terapêutica dirigida e individualizada é fulcral para uma correcta abordagem das doentes, atendendo às suas necessidades, comorbilidades e pretensão de engravidar. A obesidade é um factor com impacto negativo sobre a eficácia dos diversos agentes terapêuticos, pelo que é da maior importância a elaboração de um programa de exercício físico e higiene dietética.

A chave da terapêutica do hiperandrogenismo é a supressão hormonal, com recurso a contraceptivos orais e antiandrogénios, podendo ainda recorrer-se a terapias tópicas ou de cosmética.

Para o tratamento da infertilidade anovulatória, a bibliografia contemporânea reúne o citrato de clomifeno, as gonadotrofinas, a fertilização *in vitro*, a metformina e os inibidores da aromatase como opções eficazes.

O citrato de clomifeno é unanimemente considerado terapêutica de primeira linha, sendo eficaz no restabelecimento dos ciclos ovulatórios e no desenvolvimento de uma gravidez.

As gonadotrofinas, fertilização *in vitro* e drilling do ovário por laparoscopia são geralmente utilizadas nas doentes com resistência ao citrato de clomifeno. A grande vantagem do drilling é o facto de não apresentar risco de síndrome de hiperestimulação ovárica. Além disso, as gonadotrofinas e a fertilização *in vitro* são terapêuticas com custos elevados.

Nas hipóteses de terceira linha incluem-se a metformina, cuja eficácia como indutor ovulatório ainda se encontra em estudo, e o letrozole, o inibidor da aromatase mais utilizado e estudado.

A cirurgia bariátrica é um recurso apenas nas doentes que sofrem de obesidade mórbida.

A elaboração de um protocolo definitivo de abordagem da Síndrome do Ovário Poliquístico é ainda impossível de realizar. Apesar das terapêuticas mais recentes serem promissoras, são necessários mais estudos randomizados que avaliem a sua eficácia relativa, segurança e relação custo-benefício, e que façam uma análise comparativa dos vários tratamentos disponíveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Isabel Torgal pela acessibilidade e prestabilidade.

Agradeço também aos meus pais, reconhecendo o apoio permanente e incondicional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. 2012;1–14.
2. ESHRE/ASRM R. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). 2004;19(1):41–47.
3. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25–35.
4. Nicandri KF, Hoeger K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6):497–504.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1–13.
6. Bates GW, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):495–506.
7. Bates GW, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):495–506.
8. Amer S. Reproductive consequences of polycystic ovarian syndrome. *Curr Obstet Gynaecol*. 2006;16(5):273–280.
9. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome : a Cochrane review. 2007;22(5):1200–1209.
10. Bode D, Seehusen D, Baird D. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):373–380.
11. Madnani N, Khan K, Chauhan P, Parm G. Polycystic ovarian syndrome. 2013;(3):310–321.

12. Escobar-Morreale HF. Surgical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4):312–6. doi:10.1016/j.steroids.2011.12.004.
13. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(4):520–45.
14. Nybacka A, Carlström K, Stahle A, et al. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96:1508–1513.
15. Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):277–291.
16. Nader S. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. 2007;22(2):317–322.
17. Nasir M, Khan G, Arif R, et al. Gynecologic Oncology Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: Could metformin help? *Gynecol Oncol*. 2014;132:248–253.
18. Vázquez MG, Amayuelas R, Lamarca M, et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(1):13–9.
19. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome. A review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *Pharm Ther*. 2013;38(6):336 – 355.
20. Studen KB, Pfeifer M, Prez J. Influence of spironolactone treatment on endothelial function in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:389–395.
21. Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6):505–11.

22. Costello MF, Ledger WL. Evidence-based management of infertility in women with polycystic ovary syndrome using surgery or assisted reproductive technology. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012;8(3):291–300.
23. Costello MF, Misso ML, Wong J, et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(4):400–3.
24. Tang T, Lord J, Norman R, Yasmin E, Balen A. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Review). *The Cochrane Library*. 2012;(5).
25. Aubuchon M, Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current infertility management. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):675–84.
26. Orvieto R. Ovarian hyperstimulation syndrome - an optimal solution for an unresolved enigma. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):1.
27. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):151–66.
28. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(26):1876–1880.
29. Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med*. 2007;356(6):551–566.
30. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1492–500.
31. Van Wely M, Bayran N, Van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with

- polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1143–1149.
32. Turkcapar AF, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human menopausal gonadotropin versus recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization. *Int J Fertil Steril.* 2013; 6(4): 238-243.
 33. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(3):505–22.
 34. Choi MH, Lee SH, Kim HO, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. 2012;39(4):166–171.
 35. Nawroth F, Heinrich J, Bruns U, Wood WG. Severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and icterus. *Hum Reprod.* 1996;11(11):2441–2.
 36. Lin K CC. In vitro fertilization in the polycystic ovary syndrome patient: an update. *Clin Obs Gynecol.* 2007;50(1):268–276.
 37. Rautio K, Tapanainen JS, Ruukonen a, Morin-Papunen LC. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):269–75.
 38. Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2011;29(2):138–46.
 39. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome (Review). *The Cochrane Library.* 2012;(9):1–84.
 40. Malkawi H, Qublan H. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome? *J Obs Gynaecol Res.* 2005;31(2):115–119.

41. Amer S, Li T, Ledger W. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1719–24.
42. Van Wely M, Bayram N, Veen der van F, Bossuyt M. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(4):900–5.
43. Duleba AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):306–11.
44. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obs Gynecol.* 2003;101(4):785–793.
45. Du Q, Wang Y-J, Yang S, Wu B, Han P, Zhao Y-Y. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):723 – 730.
46. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(3):301–12.
47. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1838–44.
48. Lee VCY, Ledger W. Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(5):537–46.