



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL**

BIANCA TAMÁRA HENRIQUES HORTA

**SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO NA MENOPAUSA**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:  
DRA. ANA CAROLINA MORENO VARELA DOS SANTOS  
PROF. DRA. MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

FEVEREIRO/2023



## Índice

Lista de abreviaturas .....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
1. Introdução .....	7
2. Materiais e Métodos .....	9
3. Menopausa .....	10
4. Diagnóstico .....	12
5. Idade de Menopausa.....	14
6. Hiperandrogenismo e Distúrbios Hormonais .....	15
7. Distúrbios Metabólicos e Saúde Cardiovascular.....	18
8. Risco Neoplásico.....	21
9. Saúde Óssea .....	23
10. Distúrbios Psicológicos .....	25
11. Tratamento .....	28
12. Conclusão.....	30
Bibliografia .....	32

## Lista de abreviaturas

SOP – Síndrome de Ovário Poliquístico

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2

FSH – *Follicle Stimulating Hormone*

LH - *Luteinizing Hormone*

A4 - Androstenediona

THS - Terapia Hormonal de Substituição

AHM - Hormona Anti-mulleriana

DHEA - Dehidroepiandrosterona

DHEAS – Sulfato de dehidroepiandrosterona

T - Testosterona

DHT – Dehidrotestosterona

SHBG – *Sex Hormone-binding Globulin*

ACTH - Corticotrofina

HTA - Hipertensão Arterial

IMC- Índice de massa corporal

HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

HDL - *High Density Lipoprotein*

LDL - *Low Density Lipoprotein*

TG - Triglicérides

CT - Colesterol Total

PCR - Proteína C Reativa

WML - *White Matter Lesions*

SCI - *Silent Cerebral Infarction*

DMO – Densidade mineral óssea

## Resumo

O SOP é uma doença metabólica, endócrina e reprodutiva. A sua prevalência chega a cerca 20% na população feminina e trata-se da principal causa de hiperandrogenismo na mulher. O diagnóstico realiza-se essencialmente na adolescência ou em jovens adultas. Contudo, é uma doença crónica que prolongar-se-á em toda a extensão da vida, incluindo na pós-menopausa.

Como consequência para a saúde, destacam-se, metabolicamente, a obesidade, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e repercussões cardiovasculares. Também neoplasias, patologia óssea e psicológica são reconhecidas sequelas da síndrome. Igualmente, a menopausa implica alterações em vários sistemas do organismo, nomeadamente a nível hormonal e metabólico, com algumas delas análogas ao SOP.

Os objetivos com esta revisão são conhecer as características e consequência do SOP na menopausa, para uma adequação dos cuidados, seguimento e aconselhamento às doentes.

Em suma, a idade de menopausa pode ser mais tardia para mulheres com SOP. Muitos atributos, como hiperandrogenismo e efeitos metabólicos, permanecem após a menopausa e devem ser acompanhados de perto pelos profissionais de saúde. Porém, a hipótese de agravamento do risco cardiovascular é ainda controversa. O cancro endometrial deve ser, efetivamente, uma preocupação na saúde da mulher na menopausa. A saúde óssea, em semelhança ao risco cardiovascular, concerne uma problemática incerta. A avaliação psicológica da mulher pós-menopausa com SOP está ainda fortemente escassa.

Persistem muitas lacunas na informação acerca o SOP na menopausa em vários níveis e é fundamental a busca por informação concisa e incontestável. Além do mais, a dinamização de informação de modo a obter maior literacia na saúde será benéfico quanto a áreas incomumente abordadas na população em geral.

**Palavras-chave:** Síndrome de Ovário Poliquístico, Menopausa, Síndrome Metabólica, Hiperandrogenismo

## **Abstract**

*PCOS is a metabolic, endocrine, and reproductive disease. Its prevalence reaches about 20% in the female population and it is the main cause of hyperandrogenism in women. The diagnosis is essentially made during adolescence or in young adults. However, it is a chronic disease that will last throughout life, including postmenopause.*

*The metabolic health consequences are obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular repercussions. Neoplasms, bone and psychological pathologies are also recognized as sequelae of the syndrome. Likewise, menopause implies changes in several systems of the organism, namely at the hormonal and metabolic levels, with some of them analogous to PCOS.*

*The objectives with this review are to know the characteristics and consequences of PCOS in menopause, for an adequacy of care, follow-up and counseling to patients.*

*The age of menopause may be later for women with PCOS. Many attributes, such as hyperandrogenism and metabolic effects, remain after menopause and should be closely monitored by health care professionals. However, the hypothesis of cardiovascular risk worsening is still controversial. Endometrial cancer should effectively be a concern in menopausal women's health. Bone health, similar to cardiovascular risk, is an uncertain issue. The psychological assessment of postmenopausal women with PCOS is still very scarce.*

*There remain many gaps in information about menopausal PCOS at various levels, and the search for concise and incontrovertible information is essential. In addition, streamlining information in order to achieve greater health literacy will be beneficial in areas uncommonly addressed in the general population.*

**Keywords:** *Polycystic Ovary Syndrome, Menopause, Metabolic Syndrome, Hyperandrogenism*

## 1. Introdução

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma doença metabólica, endócrina e reprodutiva. Ainda de etiologia desconhecida, na qual influenciam fatores pré-natais, genéticos e ambientais, é uma síndrome heterogênea e complexa (1,2).

Originalmente denominado Síndrome de *Stein-Leventhal*, foi descrito em 1935 o conjunto de sinais e sintomas que hoje é reconhecido como SOP. Apenas em 1990, o *National Institute of Health* promoveu uma conferência, da qual resultaram os primeiros critérios de diagnóstico. Mais tarde, 2004, foram revistos tais parâmetros e, pela primeira vez, foi incluída a imagiologia como novo critério de diagnóstico, nascendo assim os critérios de Roterdão. Em 2006, a *Androgen Excess and PCOS Society* publicou um novo conjunto de critérios de diagnóstico. Contudo, atualmente continuam a ser mais utilizados os critérios de Roterdão (2–4).

Através da presença de dois dos três parâmetros (hiperandrogenismo, disfunção menstrual e alterações imagiológicas) realiza-se o diagnóstico de SOP, após exclusão de outras patologias com sintomatologia semelhante (2,3). A prevalência da síndrome varia com a escolha dos critérios utilizados para diagnóstico, sendo maior para os critérios de Roterdão, em que quase 20% das mulheres sofrem do síndrome (5). O SOP é a principal causa de hiperandrogenismo e hirsutismo na mulher (2).

Embora não sejam utilizados como critério de diagnóstico, a prevalência de patologias como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e síndrome metabólica entre mulheres com SOP é elevada (2,5). Todas estas são precipitantes de doença cardiovascular, uma das grandes preocupações na saúde de mulheres com SOP. Outras patologias também associadas com o SOP incluem alterações a nível ósseo, neoplasias e distúrbios psicológicos como ansiedade, depressão, problemas de imagem corporal e do sono.

O cerne do SOP ocorre muito com a adolescência, quando iniciam os primeiros sintomas, e com a idade adulta, na qual a fertilidade pode ser fortemente abalada com dificuldade na concepção. Assim também converge as suas opções de tratamento, em que se utiliza anticoncepção oral para obter equilíbrio hormonal e recorre-se a terapias adjuvantes com intuito de permitir uma gravidez. Outras prescrições *off-label* podem ser também opções a debater (2,3).

No entanto, é imperioso atentar a esta síndrome como uma doença vitalícia, com a qual a mulher combate toda a sua vida.

A menopausa inicia-se sensivelmente à quinta década de vida da mulher e com ela chegam grandes mudanças hormonais e metabólicas. Com a modificação do ambiente hormonal, desenvolve-se maior suscetibilidade para algumas patologias como aumento do risco cardiovascular e desmineralização óssea. Além destes, com o envelhecer, ocorre naturalmente aumento do risco de patologia neoplásica e influencia a saúde psicológica feminina (2,6).

A história natural da SOP ao atravessar a menopausa é ainda pouco conhecida e estudada. Existem condições que são comuns e frequentes tanto no SOP como na menopausa. De ambas, salientam-se fatores de risco cardiovasculares, alterações hormonais e suas consequências para a saúde física e psicológica da mulher.

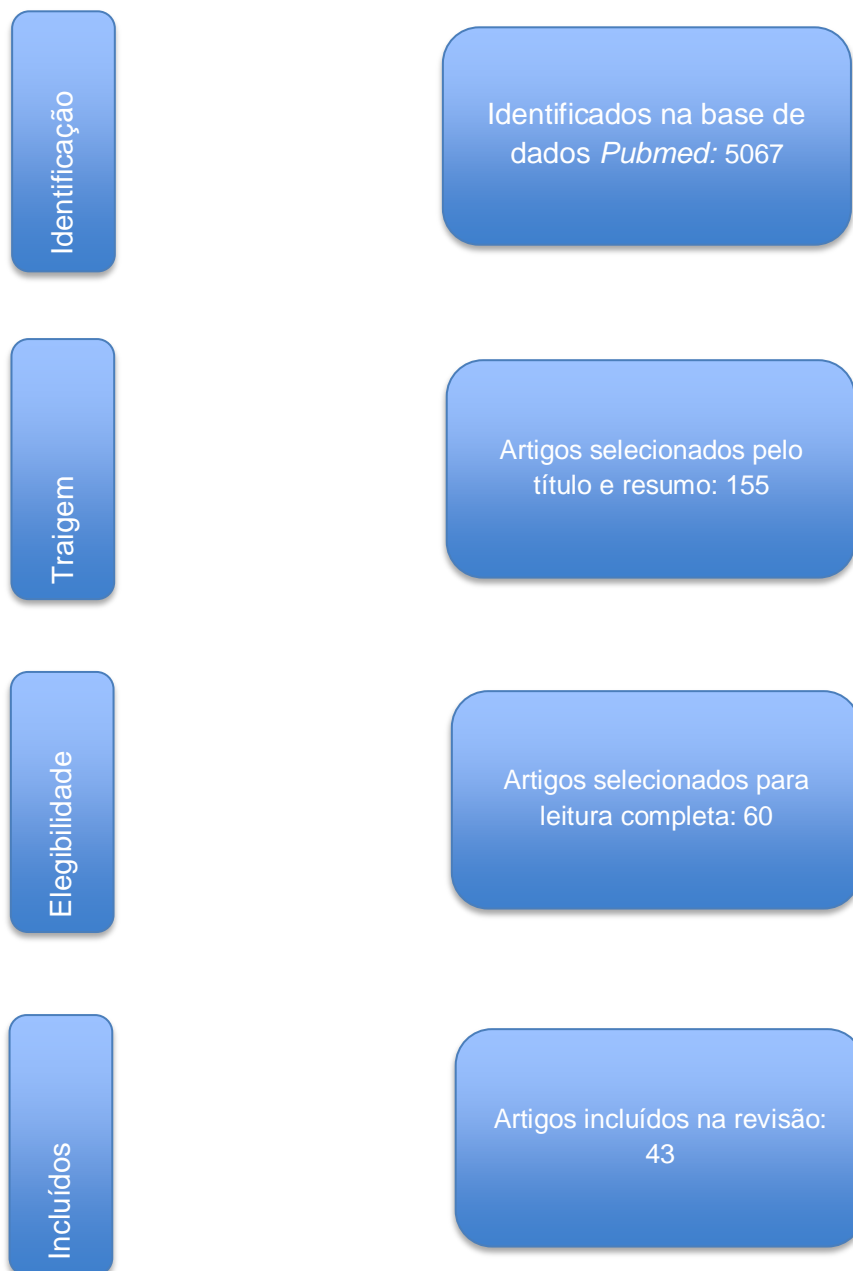
Esta revisão tem como objetivo compreender as particularidades e consequências do SOP aquando da menopausa, de forma a melhor abordar a evolução temporal, adequar o aconselhamento e tratamento da mulher.



## 2. Materiais e Métodos

Para a realização da revisão, foi consultada informação em livro, guidelines e artigos científicos publicados maioritariamente entre 2017 e 2022. A pesquisa, realizada na base de dados da *Pubmed*, utilizou combinação dos seguintes termos: ‘*polycystic ovary syndrome*’, ‘*menopause*’, ‘*hyperandrogenism*’, ‘*eating disorders*’, ‘*sexual fuction*’, ‘*sleeping disorders*’, ‘*body image*’ e ‘*cardiovascular*’.

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa



### 3. Menopausa

Menopausa designa o processo fisiológico com o qual termina o período reprodutivo da mulher. Com o aumento da esperança de vida, a menopausa pode chegar a ocupar até 1/3 da vida feminina. A idade média para atingir o fim do ciclo reprodutivo é de 51 anos, variando entre os 44 e 54 anos (2,6).

À nascença, a mulher tem um número limitado de folículos ovários. Ao longo da sua vida, gradualmente, por influência hormonal hipofisária intercalada entre a *follicle stimulating hormone* (FSH) e *luteinizing hormone* (LH), alguns destes folículos maturam, provocando ovulação e eventualmente menstruação, caso a gravidez não se verifique. A ação da FSH em seus recetores no oócito é de maturação e segregação de estrogénios. Já a LH estimula as células circulantes do oócito, células da teca, à produção androgénica (2).

Com o envelhecer do organismo, os folículos são cada vez menos recetíveis ao sinal hormonal hipofisário. Nesta fase, a produção de estrogénio diminui, condicionando por mecanismo de feedback, aumento da FSH. Quanto à ação da LH, os níveis hormonais de androgénios estão diminuídos após a menopausa. O principal estrogénio na mulher no pós-menopausa é a estrona e tem origem extra-gonadal no tecido adiposo, por conversão da androsteniona (A4) (2).

Fatores genéticos e estilos de vida (como tabaco e dieta) são conhecidos influenciadores da idade de menopausa. Já a idade da menarca, gravidez, utilização de contraceptivo hormonal, etnia, estado socioeconómico e peso não tem papel interveniente na menopausa (2,6).

São necessários 12 meses de amenorreia para afirmar a entrada na menopausa (para mulheres que realizaram histerectomia, apenas o climatério é tido em conta). Por rotina, não são utilizadas medições laboratoriais endócrinas (2,6).

Perimenopausa denomina o período transitório da instalação da instabilidade e flutuação hormonal capaz de produzir sinais e sintomas, ao que o seu conjunto se designa climatério (tabela 1). O climatério é provocado pelo declínio da produção de estrogénio. 8 em cada 10 mulheres apresentam sintomatologia nos primeiros 4 anos de menopausa e, numa pequena percentagem, pode mesmo prolongar-se até uma década depois (2,6).

Tabela 1 – Climatério (2)

Vulva e vagina	Atrofia, prurido, dispareunia, suscetibilidade à infecção
Uretra, bexiga e pavimento pélvico	Urgência, frequência, incontinência e prolapso
Pele e mucosas	Secura, prurido, perda de resistência e pilosidade, queda de cabelo
Sistema Cardiovascular	Doença coronária e dislipidemia
Esqueleto	Osteoporose e fraturas
Mama	Redução de volume e consistência
Psicológicos	Cansaço, depressão, labilidade emocional, apatia e irritabilidade
Metabólicos	Calores, afrontamentos e sudorese

Uma seleção de mulheres pode beneficiar de terapia hormonal de substituição (THS), sendo imperioso primeiramente averiguar o risco de algumas complicações. Mulheres com antecedentes pessoais de risco para cancro da mama e eventos tromboembólicos são exemplos de situações em que a terapia hormonal não é recomendada. Para alívio de sintomatologia geniturinária são os fármacos de ação tópica os indicados. Relevante é ainda menção a adoção de estilos de vida saudáveis (2,6).

#### 4. Diagnóstico

O diagnóstico do SOP, segundo os critérios de Roterdão, é realizado com base em hiperandrogenismo, disfunção ovárica e utilizando ecografia para estudo imagiológico do ovário. Dois destes três critérios devem estar presentes para confirmação do diagnóstico. Contudo, é considerado um diagnóstico de exclusão, sendo necessário descartar patologia tiroideia, hiperprolactinemia e hiperplasia congênita da supra-renal, forma não clássica (2,3).

Na disfunção androgénica, podemos diferenciar o hiperandrogenismo clínico e bioquímico. Hirsutismo (avaliado pela escala de *Ferriman-Gallwey* modificada), alopecia (avaliada pela escala de *Ludwig*) e acne são as manifestações clínicas típicas hiperandrogénicas no SOP. O diagnóstico bioquímico implica realização de análises laboratoriais, por exemplo, de testosterona total e livre. É necessário um período de 3 meses sem contraceção oral para a realização destas medições (3).

A disfunção ovárica baseia-se em irregularidade menstrual, sejam ciclos inferiores ou superiores ao habitual 28 dias, oligomenorreia (número total de menstruações menor que 8 ao ano) ou amenorreia. Os valores de referência podem diferir tendo em conta o tempo desde a menarca (3).

Quanto à imagiologia, é descrito como critério, em pelo menos um ovário, o número de folículos igual ou superior a 20 ou volume superior a 10ml, excluindo presença de folículos dominantes, corpo lúteo ou quistos (3).

Combinando os 3 critérios anteriormente descritos, é possível obter 4 diferentes fenótipos. A importância destes fenótipos advém da diferente prevalência de complicações futuras.

Tabela 2 – Fenótipos do SOP

Fenótipos	Hiperandrogenismo	Disfunção Ovulatória	Morfologia do ovário
A	Presente	Presente	Presente
B	Presente	Presente	Ausente
C	Presente	Ausente	Presente
D	Ausente	Presente	Presente

A alteração da morfologia do ovário é a componente com maior frequência (5,7). Os fenótipos considerados clássicos, A e B, acompanham-se com maior frequência de disfunção metabólica, com obesidade, insulinoresistência e dislipidemia. Logo, são de maior risco para desenvolvimento de síndrome metabólica e, como tal, consequências cardiovasculares. O fenótipo D, também denominado de não-hiperandrogénico, é aquele em que existe menor disfunção metabólica (7,8).

Atualmente, não existem quaisquer critérios que permitam diagnóstico para o SOP no pós-menopausa. Os parâmetros utilizados nos critérios de Roterdão não são aplicáveis à menopausa. Não é possível avaliar disfunção ovulatória numa mulher em menopausa. Igualmente, a avaliação imagiológica deixa de ser fiável pois com a idade o aparecimento de formações quísticas é habitual. Também a influência fisiológica da menopausa provoca declínio sobre os níveis androgénicos e, novamente, invalida a avaliação laboratorial de hormonas.

Um diagnóstico presuntivo de SOP pode ser equacionado se existir histórico documentado de oligomenorreia, amenorreia ou infertilidade e hiperandrogenismo durante o período reprodutivo da mulher. É improvável um diagnóstico de SOP na idade pós-menopausa, se não existirem manifestações prévias. Aquando início ou agravamento da sintomatologia hiperandrogénica na menopausa, deve-se suspeitar de outro tipo de patologia, como neoplasia produtora de androgénios (3).

## 5. Idade de Menopausa

O SOP pode ter influência na idade em que se atinge a menopausa, na medida em que mulheres com SOP parecem ter menopausas mais tardias.

Através de um estudo em *follow-up* de mulheres diagnosticadas com SOP em idade jovem, observou-se que, em relação aos controlos, estas iniciavam menopausa 4 anos mais tarde. Enquanto o grupo controlo teve uma idade média de menopausa de 49.3, para o grupo SOP este mesmo parâmetro foi de 53.3 (9).

A Hormona anti-mulleriana (AHM) para estimar a idade de menopausa foi já alvo de estudo. A estimativa da idade de menopausa foi mais tardia em mulheres com SOP, no entanto de apenas 2 anos (51 para o grupo SOP e 49 para o grupo controlo). Através da medição da AHM, observaram que, embora mulheres com SOP apresentem elevação desta ao longo da sua vida, o decréscimo ao atingir a menopausa decorre com maior declive (10).

AHM é produzida no ovário pelas células granulosas dos folículos pré-antrais tardios e antrais, libertada para a corrente sanguínea, podendo ser quantificada laboratorialmente. Tem grande aplicação científica tanto no SOP como na menopausa. Os folículos atrésicos não produzem AHM, daí poder ser utilizado como marcador estável para a menopausa. Não sofre grande variação inter e intra-ciclo menstrual e pode desempenhar, no futuro, benefício para o diagnóstico do SOP (3,11).

A influência genética, tanto na menopausa como no SOP, adquire um papel curioso e ainda não totalmente conhecido. Um estudo observou que variações genéticas associadas a idade de menopausa tardia estavam sobre representadas no SOP, quando comparadas a outras variantes para idade mais precoce (12).

Esta disparidade entre idade de menopausa em mulheres com SOP pode ser tida em conta como vantagem na medida que a coloca a mulher durante mais tempo no ambiente protetor do estrogénio. Bem conhecidas são as implicações e o risco cardiovascular que advém após a diminuição da produção de estrogénio. Além disso, será interessante perceber o possível ganho de anos de fertilidade.

## 6. Hiperandrogenismo e Distúrbios Hormonais

A produção androgénica, na mulher, tem 3 diferentes origens: ovários, glândulas suprarrenais e tecido adiposo. Podemos diferenciar, igualmente, vários tipos de androgénios. Dehidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma isoforma sulfatada, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), são produzidas essencialmente pela suprarrenal e são um fraco androgénio. A4, também um fraco androgénio, é fabricado na supra-renal e no ovário. A protagonista para ação androgénica é a testosterona (T) e tem sua produção no tecido adiposo por conversão da androstenediona. Pode ainda ser convertida em dihidrotestosterona (DHT), tornando sua ação mais potente. Na corrente sanguínea, encontramos a testosterona sob duas formas: livre ou ligada ao transportador, *Sex hormone-binding globulin* (SHBG). Apenas a forma livre da testosterona é capaz de atuar nos recetores. A produção hepática de SHBG é estimulada por estrogénios (2).

Tabela 3 – Androgénios na mulher (2)

Androgénio	Produção	Ação
DHEA e DHEAS	Supra-renal	Androgénio Fraco
A4	Supra-renal e ovário	Androgénio Fraco
T e DHT	Tecido adiposo	Androgénio Forte

Estes mecanismos de produção androgénica são regulados pelo eixo hipotálamo-hipófise, na supra-renal através da corticotrofina (ACTH) e no ovário pela LH. Já no tecido adiposo, depende essencialmente da produção nos restantes sítios. Assim, desde défices enzimáticos na cascata de produção esteróide da supra-renal, aumento mantido de LH até à obesidade, são vários os fatores envolvidos para possíveis disrupções androgénicas (2).

A literatura atual aponta para, ao que se refere ao ambiente hiperandrogénico no pós-menopausa, à persistência após o período reprodutivo da mulher com SOP. A produção de testosterona adota um padrão de pico na jovem adulta, que vem reduzindo ao aproximar-se da perimenopausa e torna-se depois estável. Embora diminua a disparidade entre a população geral, em mulheres com SOP no pós-menopausa, perdura o hiperandrogenismo pois os níveis séricos nunca atingem o limiar normal para a mulher (13,14).

Quanto ao hiperandrogenismo bioquímico, no pós-menopausa, SHBG está baixa na mulher com SOP. Ainda que os níveis de T sejam similares entre mulheres com e sem SOP, devido

ao facto do seu transportador estar diminuído, a fração de androgénio livre é maior. O A4 prosseguiu mais elevado no pós-menopausa SOP. Tanto o rácio A4/estrogénios como o T/estrogénios estão aumentados, fundamentando então a hipótese de persistência do hiperandrogenismo. DHEAS também se manteve elevado no pós-menopausa. Já o DHEA tem valores equivalentes nos dois grupos (13,15,16).

Utilizando ACTH para avaliar a resposta adrenal, no grupo SOP pós-menopausa, a resposta permanece semelhante ao esperado na idade fértil. O contrário é observado na mulher sem SOP, em que com a idade, a resposta à estimulação está diminuída. Este facto sugere que, no período pós-menopausa, na mulher com SOP, perpetua-se a capacidade de secreção e produção de androgénios adrenais (15).

Com a estimulação através da gonadotrofina coriônica humana, a produção de A4 no ovário estava diminuída tanto no grupo controlo como no SOP. No entanto, no SOP mantém-se sempre um padrão mais elevado no pós-menopausa (16).

Da mesma forma, o hiperandrogenismo clínico continua após a menopausa, com o hirsutismo conservando a sua maior prevalência em mulheres com SOP (14).

Também alterações endócrinas tiroideias afetam a mulher no pós-menopausa. A diminuição da capacidade de resposta por parte da glândula leva ao desenvolvimento de hipotiroidismo. A etiologia mais frequente para este distúrbio é auto-imune, com a presença de anticorpos anti-peroxidase e anti-tiroglobulina. Além do doseamento destes, encontram-se diminuídos os níveis de tiroxina e, por *feedback*, ocorre aumento da hormona hipofisária estimulante da tiróide. A gênese da manifestação sintomatológica do hipotiroidismo é uma diminuição geral do metabolismo, afetando diversos sistemas e órgãos, com obstipação, depressão, sensibilidade ao frio, entre outros sintomas (6,17).

Num *follow-up* de mulheres com SOP, as quais diagnosticadas com hiperandrogenismo persistente após a menopausa, demonstraram padecer menos de hipotiroidismo. Este facto não foi explicável por diferenças na auto-imunidade, sendo os níveis de anticorpos anti-peroxidase semelhantes com a população feminina (14,18).

A desregulação no hipotálamo do centro de controle da temperatura leva a sintomatologia denominada de afrontamentos, com vasodilatação na região da face e pescoço. Pode afetar a mulher em qualquer altura do dia, incluindo durante o sono, e ocorre com várias intensidade



e, por isso, interfere fortemente com a qualidade de mulher (2,6). Num estudo *follow-up* de mulheres diagnosticadas com SOP, aquelas na idade da menopausa, tinham menos queixas de afrontamentos (14). Posterior a este estudo, outra avaliação não identificou relação entre SOP e aumento de afrontamentos. O fator associado aos afrontamentos, com *odds ratio* de 2, foi o tabagismo (19).

É consensual que o hiperandrogenismo não termina pela idade adulta e é um distúrbio que persegue a mulher bem após a menopausa. Vai muito além das consequências estéticas, com a influência hormonal que advém em todo o organismo. Não obstante, é importante atentar para outras possíveis modificações hormonais menopáusicas, como o hipotireoidismo, na qual o SOP também parece influenciar.

## 7. Distúrbios Metabólicos e Saúde Cardiovascular

Os distúrbios metabólicos frequentemente presentes no SOP são de maior importância para a saúde cardiovascular das mulheres.

Utilizando informação obtida por meta-análise, concluiu-se que a prevalência de hipertensão arterial (HTA) em mulheres pós-menopausa com SOP é superior à população geral. Todavia, é de notar que não é a menopausa o *trigger* para o desenvolvimento da HTA. O risco relativo de HTA é maior enquanto a mulher está no período fértil (um aumento de cerca 1,7). No entanto, na população pós-menopausa com SOP, não havia diferenças significativas (20). Não obstante, após o seu desenvolvimento, é importante controlar e medicar para prevenir morbidades futuras.

O desenvolvimento de DM2 no pós-menopausa do SOP está associada à obesidade abdominal no período fértil da mulher. Utilizando controlos com idade e peso semelhantes, mulheres com SOP apresentam maior rácio *hip-to-waist*, resultado da maior deposição de gordura a nível abdominal. Índice de Massa Corporal (IMC) é também mais elevado no grupo SOP. A produção pancreática de insulina está aumentada no SOP, conseqüente de uma maior insulinoresistência, demonstrada pelo *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR). Complementar a esta avaliação é o index MATSUDA, que avalia a sensibilidade à insulina, diminuído no caso do SOP, que utiliza dados obtidos na prova de tolerância oral à glicose (14,16,21).

As alterações lipídicas no SOP manifestam-se com a diminuição da *high density lipoprotein* (HDL) e aumento de *low density lipoprotein* (LDL), triglicéridos (TG) e colesterol total (CT) (8,22). Alterações estas que são comuns aquelas observadas na menopausa fisiologicamente (2,6).

Os níveis de proteína C reativa (PCR) demonstram-se mais elevados na mulher com SOP, quando comparado ao grupo controlo. Este facto é verdade seja qual for a idade da mulher, tanto pré como pós-menopausa (16,23). A PCR é o exemplo clássico de marcador de inflamação e está fortemente relacionado com a disfunção endotelial, logo capaz de influenciar a saúde cardiovascular (24).

Com todas as alterações metabólicas acima mencionadas, era de esperar que, de um risco cardiovascular numa menopausa saudável já elevado, adicionado o SOP e sua exposição crônica aos fatores desfavoráveis, fosse observado um acréscimo ameaçador à saúde da mulher. Contudo, a literatura atual é ainda controversa acerca tal observação, com alguns estudos a demonstrarem que não seja tão correta assim (25,26).

A mortalidade e morbidade por eventos cardiovasculares (incluindo enfarte agudo do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório) não foi mais elevada no grupo pós-menopausa com SOP, quando comparado a uma população feminina geral da mesma idade, sendo os valores de eventos cardiovasculares de 38 e 41% para os respetivos grupos (25). Quanto à insuficiência cardíaca, os dados não são robustos de forma a ser possível obter conclusões (26).

Com toda a problemática, modelos animais foram utilizados numa tentativa de clarificar a evolução cardiovascular na menopausa. O antecedente de SOP não foi considerado fator de risco na diminuição da contratilidade ou tolerância à lesão cardíaca e não foram observadas diferenças hemodinâmicas entre os dois grupos (27).

Contudo, um estudo avaliando a prevalência de *White Matter Lesions* (WML) e *Silent Cerebral Infarction* (SCI) em mulheres pós-menopausa com SOP apresenta resultados alarmantes. 40% das mulheres com SOP demonstravam WML, comparando a 20% do grupo controlo. A gravidade das WML corticais profundas era também maior para o grupo SOP. Quanto a SCI, 18% das pacientes com SOP revelam lesões à ressonância magnética, comparado a 7% do grupo controlo. Estes danos ao tecido nervoso cerebral não se exprimem com os sinais e sintomas típicos de acidente vascular cerebral. Não obstante, podem manifestar-se com ligeiros défices cognitivos, físicos e contribuir para risco de demência e eventual patologia vascular grave (28).

Com intuito de avaliar os efeitos de SOP na aterosclerose subclínica em mulheres não diabéticas, um estudo *cross-sectional* conclui que a rigidez arterial é maior em mulheres com SOP (29). Também para avaliação aterosclerótica subclínica, tendo como base a calcificação coronária, demonstra diferenças entre o grupo controlo e as mulheres pós-menopausa SOP, respetivamente 41% e 63,1% (22).

Como grande órgão metabólico, o fígado também é afetado por distúrbios de variadas origens. Uma disfunção metabólica, que tem como fator de risco tanto o SOP como a menopausa, é a

cirrose hepática não alcoólica. O hiperandrogenismo, dislipidemia, hiperglicemia e inflamação crônica são agravantes para esta doença, todos estes presentes no SOP. A evolução da cirrose começa com esteatose e, após a instalação de inflamação, desenvolve-se então a fibrose. Usualmente assintomático até grande envolvimento hepático, por vezes é possível observar alteração de marcadores bioquímicos como transaminases. Embora existam algumas alternativas não invasivas imagiológicas, a biópsia continua a ser o padrão para o diagnóstico definitivo (30).

Existem poucos dados que relacionam SOP no pós-menopausa e cirrose hepática não alcoólica. Enquanto em idade jovem parece ser mais prevalente no SOP, no pós-menopausa iguala-se com o grupo controlo. Sugerem estes resultados a influência que o envelhecimento adquire para desenvolvimento de cirrose não alcoólica. Especificando aos fenótipos de SOP, aqueles em que está presente hiperandrogenismo demonstram maior deposição de gordura no fígado (31).

Através de modelos animais femininos expostos a hiperandrogenismo crónico, de modo a mimetizar o envelhecimento com SOP, estudou-se a hipótese de ocorrer dano renal. Na verdade, ocorreram francas diminuição da função renal, com redução de 60% da taxa de filtração glomerular e aumento da proteinúria nos murinos expostos aos androgénios. A partir destes modelos, pode-se prever um risco de patologia renal no SOP (32). A área da nefrologia não está estudada na mulher pós-menopausa com SOP.

Em qualquer idade, o SOP demonstra ser um grande influenciador para a saúde, provocando alterações importantes no metabolismo glicídico e lipídico. Embora o risco observado na menopausa não seja concordante ao esperado, continua importante a busca por informação mais concisa na área da saúde cardiovascular, não esquecendo outros sistemas e órgãos com possíveis patologias também associadas ao SOP.

É fundamental um acompanhamento próximo das doentes. Devem ser realizadas avaliações de peso anualmente, ou em cada visita se possível, e a medição da altura, de forma a obter o IMC. A circunferência da cintura é também um parâmetro a quantificar. Além destes, é aferida a presença de HTA e dislipidemias. O rastreio de risco cardiovascular deve incluir fatores modificáveis, como sedentarismo, tabagismo e álcool, incentivando à sua correção (2,3).

## 8. Risco Neoplásico

Enquanto o risco metabólico e cardiovascular associado ao SOP é bem reconhecido, o mesmo não é verdade para a patologia neoplásica. A desinformação por parte de profissionais de saúde implica também um desconhecimento das pacientes do SOP como fator para desenvolvimento tumoral maligno.

Sendo habitualmente patologias associadas ao avançar de idade, neoplasias são de relevante importância para o período pós-menopausa. A patologia neoplásica ginecológica engloba tanto tumores benignos como malignos, sendo exemplos malignos o carcinoma da mama, do ovário e endometrial (2).

À data, destes três tipos de tumor mencionados anteriormente, o cancro endometrial é o que mais evidência em relação ao SOP demonstra. O risco de carcinoma do ovário e mama não está significativamente alterado em relação à população geral. Relativamente ao carcinoma endometrial, existe risco de desenvolvimento em qualquer idade em mulheres com SOP, com uma probabilidade três vezes superior (33).

O carcinoma endometrial é a neoplasia do trato genital feminino mais frequente e a 5<sup>o</sup> mais comum mundialmente, sendo de maior incidência em países desenvolvidos. Pode ser assintomático ou manifestar-se principalmente através de hemorragias uterinas anormais. O diagnóstico é feito com recurso a ecografia e biópsia (2,3,34).

O desenvolvimento de carcinoma endometrial resulta essencialmente da exposição crónica a estrogénio, seja endógeno ou exógeno, sem oposição progestativa. Consequentemente, são diversos os possíveis intervenientes na etiopatogenia desta neoplasia, desde idade, genética, disfunção menstrual até alterações metabólicas como DM2. Uma fonte endógena extra-gonadal é o tecido adiposo, onde por ação da aromatase, é convertido A4 em estrona. Outra alteração por parte do mesmo tecido é o facto da obesidade interferir com a produção de SHBG, diminuindo-a. Com menor quantidade do seu transportador circulando, o estrogénio está livre para atuar nos recetores. É exemplo de fonte exógena a THS através da utilização de estrogénios isolados (2).

Existe ainda um tipo de carcinoma endometrial que é independente da ação de estrogénios, sendo este menos frequente, associado ao biótipo magro da mulher pós-menopausa e evoluem de um endométrio atrófico (2).

No caso do SOP, são os estados anovulatórios que possibilitam a ação hiperplásica do estrogénio no endométrio e, eventualmente, displasia glandular. No entanto, existem possíveis confundidores que, sendo frequentes acompanhantes no SOP, são por si só fatores de risco. São exemplos a DM2, síndrome metabólica e insulinoresistência. Adicionalmente, o uso contraceção oral com pílula combinada é considerada protetora em relação ao carcinoma endometrial. Este tipo de fármacos é muitas vezes implementado como tratamento para disfunção ovulatória no SOP em idade jovem. (2)

Não está recomendado, por rotina, rastreio de cancro endometrial em mulheres com SOP. Deve ser realizado de acordo com a sintomatologia e risco individual de cada paciente (3).

Enquanto os dados à data parecem apontar um risco neoplásico elevado no SOP, estão longe de serem robustos e existem confundidores difíceis de desassociar. No futuro, novos estudos devem ser conduzidos para permitir melhor abordagem diagnóstica.

## 9. Saúde Óssea

A saúde óssea é também outro tema em que a associação com o SOP não é frequentemente mencionada. Existem vários fatores no SOP que alteram, tanto positiva ou negativamente, a homeostasia do osso. A favor da mineralização e diferenciação de tecido ósseo, o SOP apresenta o hiperandrogenismo, níveis de insulina elevados e a resistência mecânica oferecida às articulações de carga ao suportarem maior pressão pelo excesso de peso. Contudo, o ambiente inflamatório crônico do SOP é um agressor ao osso, permitindo a diferenciação de osteoclastos e consequente reabsorção óssea (23,35).

Estudos em mulheres pré-menopausa evidenciam, para o grupo SOP, níveis de densidade mineral óssea (DMO) mais baixos, tanto a nível lombar como femoral. Dentro do grupo SOP, comparativamente às normo-androgênicas, aquelas que apresentam hiperandrogenismo exibem uma maior DMO em ambas as localizações, o mesmo acontece para um maior IMC. Estudando a relação com níveis de insulina, o HOMA-IR está positivamente correlacionado com a DMO, enquanto a sensibilidade à insulina, avaliada através do *index* MATSUDA, negativamente correlaciona-se (35).

Para avaliar a dualidade do SOP como influenciador no tecido ósseo, constatou-se que o fator da inflamação era mais prevalente no rádio do que no fêmur. Concluiu-se, assim, que para as articulações de carga, o efeito dominante do peso oculta sequelas inflamatórias (23).

Por si só, a menopausa também afeta a qualidade do tecido ósseo. Está bem estabelecido o risco de osteoporose no pós-menopausa após cessação da função ovárica na produção de estrogénios (2).

Assim, depreende-se o deteriorar da saúde óssea numa mulher com SOP quando atinge a menopausa. No entanto, num *follow-up* de 21 anos, não se constatou diferenças significativas na DMO ou na incidência de fraturas por fragilidade entre os grupo pós-menopausa SOP e o grupo controlo. Observou-se, para o grupo SOP, a prevalência de 45, 35 e 20% para as 3 categorias avaliadas da densitometria óssea (DMO normal, osteopenia e osteoporose respetivamente). As mesmas avaliações para o grupo controlo foram 39, 39 e 21%. Quanto a fraturas, 56% das mulheres com SOP sofreram, em comparação com 41% no grupo controlo, não havendo diferenças entre os tipos de fratura nos dois grupos. Nenhuma correlação foi encontrada no grupo SOP entre DMO, fatores hormonais ou idade (36).

Existem outras patologias ósseas associadas ao envelhecimento no qual o SOP pode deter influência negativa. A osteoartrite do joelho é caracterizada pela degeneração da cartilagem articular entre o fémur, a tíbia e a patela. Sendo geralmente sintomática, pode provocar diminuição da qualidade de vida dos doentes com limitação da funcionalidade e movimentação. Para sua patogénese contribuem fatores de risco como sexo, idade, IMC e inflamação crónica. Partilha, assim, características com o SOP, desde disfunção hormonal, obesidade, síndrome metabólica e disfunção endotelial (37). De facto, uma prevalência de 35% de SOP no grupo de mulheres pós-menopausa com osteoartrite foi identificada. Além de um *odds ratio* de 2,7 para o SOP, o progredir do IMC também efetua-se com incremento de risco, chegando até um *odds ratio* de 9,2 para a obesidade classe I (38).

Osteoporose pode ser combatida com recurso a consumo adequado de cálcio, vitamina D e exercício físico moderado. Fármacos como bifosfonatos podem ser aliados a um estilo de vida equilibrado. Foi desenvolvido um modelo matemático, o *fracture risk assessment tool*, que permite avaliar o risco de fraturas com base em diversos fatores de risco (2,6).



## 10. Distúrbios Psicológicos

O sofrimento psicológico das pacientes com SOP é de especial atenção. Todos os problemas antes mencionados impactam a vida das pacientes, seja pelas comorbilidades e necessidade de apoio de profissional de saúde contínuo, seja pela afeção da qualidade de vida no que toca a estética e desenvolvimento de perturbações psicológicas.

Não existem estudos que avaliem psicologicamente a mulher pós-menopausa com SOP. Apenas foram incluídas até a idade pré-menopausa.

A prevalência de ansiedade em mulheres com SOP aumenta para o dobro, em relação com a população geral. Igualmente, a sintomatologia depressiva era maior para o grupo SOP. Com o passar do tempo, observou-se uma diminuição do *score* para a ansiedade e depressão, exceto para o grupo com hirsutismo. Curiosamente, o IMC não se relacionou com aumento do sofrimento psicológico (39).

Ao atingir a meia-idade e a caminho da menopausa, sucedem-se várias alterações corporais capazes de provocar transtornos pessoais. Na verdade, a aparência feminina e a satisfação pessoal com o seu corpo são fortemente abaladas, especialmente no que se refere ao peso e a mama (40).

Com obesidade e alterações cutâneas como é o hirsutismo, também prosperam problemas de imagem corporal. Novamente, os estudos apenas atingiram mulheres com SOP até a idade pré-menopausa. Com a aplicação de questionários, concluiu-se que existe maior sofrimento devido à imagem corporal com mulheres com SOP, as quais indicavam maior desproporção entre a imagem ideal e a imagem percebida do próprio corpo. A maior preocupação com o corpo estava relacionada com ansiedade e depressão (41).

A sexualidade após a menopausa ainda é um assunto pouco debatido, no entanto, de forte importância. O conceito de atração está fortemente relacionado com a autoperceção do corpo e satisfação que cada um entende sobre si. Com menor contentamento pessoal com a constituição física, advém menor interesse e desejo sexual. Esta é uma queixa muito comum em mulheres na menopausa. Além do elemento psicológico, a componente física de desconforto devido a má lubrificação e atrofia provocam dispareunia (2,6,40).

No SOP também as adversidades relativamente à vida sexual se debatem. Num estudo realizado em adultas jovens, grandes diferenças em relação ao grupo controlo revelaram-se. Enquanto

pequeno prejuízo para a função sexual foi observado, o sentimento de inadequação é severamente maior para o grupo SOP, correlacionando-se com o nível de hirsutismo que afeta a mulher (42).

Assim, é presumível uma interatividade negativa a nível sexual da mulher com SOP ao atingir a menopausa. Não existem estudos na população pós-menopausa no SOP.

Insatisfação corporal e pobreza de estratégias de *coping* para sofrimento psicológico são gatilhos para muitos problemas alimentares. A hipótese de distúrbios de alimentação ocorrerem no SOP foi já demonstrada. Em meta-análise, concluiu-se associação significativa para a bulimia nervosa e *binge eating* em jovens com SOP. Quanto à anorexia nervosa, não foi encontrada associação. No entanto, esta é uma patologia que pode ser sub-diagnosticada no SOP devido a estar mais associada ao baixo IMC e daí instalar-se viés (43).

Este tipo de patologia tem maior incidência na adolescência e adulta jovem. No entanto, são, por vezes, mentalidades difíceis de desestruturar e o seu impacto pode permanecer bem após a sua resolução. Mulheres pós-menopausa demonstram ainda prevalência importante de comportamentos alimentares preocupantes, como restrição e compulsão (44). A má nutrição coloca em causa a saúde geral da doente, exemplificando com menor mineralização e risco de osteoporose aumentado (2). Não existem estudos de *follow-up* de patologia alimentar em grupos de SOP pós-menopausa.

O sono adquire um papel essencial no psicológico do ser humano, em que a sua interação próxima e mútua com distúrbios do humor, torna-o um pilar para o bem-estar do paciente. O obstáculo ao bom descanso, em mulheres com SOP, foi frequentemente a dificuldade tanto em adormecer como em retornar ao sono após acordares noturnos, explicados em grande parte pela afeção humoral depressiva. Também evidenciam uma menor qualidade de sono e redução do sono *rapid eye movement* (45). Os mesmos problemas de latência do sono afetam a mulher peri e pós-menopausa (2,6).

Além destas alterações, o risco de apneia era também superior para o grupo SOP, com 35% das mulheres a sofrerem de dificuldades de respiração durante o sono. No subgrupo de mulheres com obesidade, há maior prevalência. A apneia do sono é uma patologia considerada atualmente como fator de risco cardiovascular. Assim, o organismo da mulher com SOP é impactado por estas perturbações do sono, demonstrando incremento nas anormalidades metabólicas e endócrinas, mais concretamente, no hiperandrogenismo. Constataram-se correlações positivas entre o sofrimento respiratório noturno com parâmetros como circunferência da cintura, TG, T e HTA (46,47).

O conhecimento da perpetuação de dificuldades psicológicas no pós-menopausa SOP carece fortemente de estudos. Existem vários fatores que permitem inferir continuação ou mesmo agravamento de problemas psíquicos, sexuais e de sono presentes de base no SOP, com a mudança de período de vida.

A mulher pode beneficiar de acompanhamento de profissionais da área da psiquiatria e psicologia de modo a habilitar-se de conhecimento acerca as alterações da psique, suas consequências e adquirir melhores métodos de resposta e/ou tratamentos para suavizá-las.

Na presença de sintomatologia depressiva ou ansiosa, existem questionários a aplicar, como o *Patient Health Questionnaire* ou *Generalised Anxiety Disorder Scale*, que ajudam na detecção destas patologias e eventual referenciação à consulta especializada. As *guidelines* recomendam a aplicação do score *index* de função sexual feminina no caso de suspeita de distúrbio. Igualmente, os profissionais de saúde devem estar atentos para possíveis comportamentos e atitudes prejudiciais, em relação a imagem corporal e alimentação (2,3).

## 11. Tratamento

O foco do tratamento do SOP, em idade fértil, é essencialmente o controle hormonal através do uso de contraceção oral. A pílula permite regulação menstrual e atenuação do hiperandrogenismo através da supressão de LH, conseqüentemente diminuição de T e A4. Além desta ação, a pílula tem também atividade na prevenção do cancro endometrial (2,3).

Efetivamente, um *follow-up* de 10 anos demonstra o benefício da contraceção oral no SOP. A doentes às quais apenas medidas dietéticas foram prescritas, houve um agravamento do quadro metabólico, com tolerância à glicose e hiperinsulinémia a intensificar-se e mantiveram um IMC mais elevado. Enquanto isso, quando prescrita a pílula, não foi deteriorada a função metabólica e constatou-se aumento da SHBG e de HDL (48).

Pode ser importante implementação de terapia adjuvante para comorbilidades comuns na SOP, como DM2 e dislipidemia. Independentemente do tipo de terapia medicamentosa utilizada, mudanças de estilo de vida dietéticas e exercício físico são pilares imprescindíveis para impedir deterioração do estado de saúde (2,3).

Existem abordagens terapêuticas que utilizam hormonas na menopausa, sendo exemplo a THS. Conforme a hormona utilizada, empregam-se diferentes tipos de formulações e forma de administração, seja estrogénio isolado ou combinado com progesterona. A THS pode ser discutida com a doente quando suas queixas de afrontamentos são moderadas a severas e incapacitantes para a vida diária, tendo sempre em conta outros fatores que impeçam a sua utilização, particularmente o risco cardiovascular e neoplásico. Não constituem indicações desta terapêutica qualquer forma de prevenção, seja óssea, neurológica ou cardiovascular. Embora haja alguma evidência da melhoria nestas mesmas áreas, torna-se imperioso o debate entre benefício e riscos da TSH. Para patologia vaginal, como atrofia e dispareunia, é recomendado aplicação tópica de estrogénios (2,6).

Não existem diretivas específicas de como abordar o tratamento do SOP após a menopausa. Existem alguns ensaios clínicos ainda em fase precoce que utilizam modelos animais para estudar tratamentos possíveis do SOP no pós-menopausa.

A utilização crônica de análogo do peptídeo *glucagon-like-1* no modelo animal de SOP pós-menopausa obteve um benefício cardiovascular e metabólico significativo, com atenuação da resistência à insulina, melhoria do perfil lipídico, diminuição do peso e da produção de leptina.

Quanto ao hiperandrogenismo e aos níveis de angiotensina, renina e pressão arterial média, não foram observadas alterações (49).

Em outro estudo, utilizando um modelo animal androgenizado, após ooforectomia, constatou-se igualmente melhorias metabólicas e nos marcadores de stress oxidativo (50).

A inibição de atividade neuronal de *kisspeptin* através da ativação de recetores *kappa* demonstrou como possível alvo terapêutico no futuro com ação concomitante na supressão androgénica e nos afrontamentos climatéricos. Em modelos murinos ooforectomizados bilateralmente, houve diminuição da temperatura corporal. Noutro modelo animal semelhante ao SOP, a testosterona circulante diminuiu e regressou a normalidade da ciclo ovário (51).

O zinco é mineral essencial a todos os tecidos do organismo humano e está presente em vários grupos alimentares. A sua depleção nutricional é um problema menos comum no mundo ocidental, no entanto, existem grupos os quais em risco de déficit, como adolescentes e idosos. Especificamente no SOP, o zinco pode também estar diminuído. Além do papel homeostático celular, demonstra atividade antioxidante e é crítico na manutenção do equilíbrio *redox*. A atuação do mineral no metabolismo da insulina é conhecida, de modo que o seu papel benéfico no SOP pode ser evidenciado com a diminuição de resistência à insulina, avaliado pelo HOMA-IR. Também no metabolismo lipídico notam-se melhorias fenotípicas, com diminuição de TG, CT e LDL. Igualmente acontece com o padrão hiperandrogénico de SOP, pela sua ação inibitória na alfa-5-reductase. Quanto a atividade pós-menopausa, permanece uma matéria mais obscura, com possível benefício nos sintomas vulvovaginais (52).

O tratamento do SOP é largamente desconhecido para a menopausa, além das terapias adjuvantes direcionadas a comorbilidades metabólicas e manutenção de um estilo de vida saudável. Torna-se crucial explorar novas hipóteses de desenvolvimento e progresso na abordagem terapêutica.

## 12. Conclusão

O SOP, como patologia multidimensional, conserva muitas das suas características e consequências aquando da chegada ao pós-menopausa.

Não é possível realizar um diagnóstico pós-menopausa de SOP através dos critérios diagnósticos pois os parâmetros avaliados por eles desaparecem na mulher após a idade fértil. Contudo, é improvável que sintomas típicos da síndrome de aparecimento súbito após a menopausa sejam realmente atribuíveis a ela. Devem ser pesquisadas outras patologias que os expliquem. Pode ser concebido um diagnóstico retrospectivo, caso existam antecedentes pessoais em idade fértil coincidentes ao SOP.

O SOP influencia a idade da menopausa, atrasando-a em alguns anos. Os níveis de AHM tendem a ser mais elevados no SOP, contudo sofrem redução mais acentuada aquando da menopausa, que a população geral. Mantém-se intrigante a possível influência genética para este facto.

A perpetuação do hiperandrogenismo no pós-menopausa SOP manifesta-se com SHBG mais baixo. Por isso, para níveis similares de T, temos no SOP um *index* de androgénio livre maior. Já a A4 e DHEAS têm maior nível no pós-menopausa SOP. Quanto ao *ratio* A4/estrogénios e T/estrogénio, ambos estão aumentados. A resposta da supra-renal ao estímulo com ACTH aponta para uma manutenção da produção de androgénios adrenais no pós-menopausa SOP. Todos os indícios hormonais sustentam a hipótese que o hiperandrogenismo bioquímico conserva-se no pós-menopausa. O mesmo acontece quanto ao hiperandrogenismo clínico, com uma superior prevalência de hirsutismo no SOP. De notar, ainda, uma possível interação entre hiperandrogenismo e hipotireoidismo, com mulher pós-menopausa SOP a sofrer menos sintomatologia, para iguais títulos de anticorpos.

A nível cardiovascular, a prevalência de HTA aumenta no pós-menopausa SOP. Contudo, é na idade adulta que o risco de desenvolvimento se encontra elevado. O metabolismo glicídico inclina-se para a insulinoresistência, com uma maior produção insulínica em resposta. A DM2 associa-se à obesidade em idade fértil, sendo que pós-menopausa, mulheres com SOP permanecem com IMC e *ratio hip-to-waist* superior aos seus controlos ajustados à idade. Quanto à dislipidemia, TG, CT, e LDL revelam-se elevados, enquanto o HDL está reduzido. A PCR elevada no pós-menopausa SOP salienta a inflamação de fundo nesta patologia. Com todas estas alterações, e ao contrário do previsto, a mulher com SOP na menopausa parece

não sofrer incremento do risco cardiovascular em relação à população geral. Porém, não tão inocente são estas alterações, com possíveis consequências silenciosas cerebrais isquêmicas a prevalecer na população com SOP. Também o fígado é afetado, nomeadamente com deposição de gordura e eventual fibrose. A prevalência de cirrose hepática não alcoólica, enquanto aumentada em pré-menopausa SOP, parece igualar a da população geral com o avançar da idade.

Quanto a patologias neoplásicas no SOP, destaca-se, dentro dos carcinomas hormono-dependentes, um risco para carcinoma endometrial aumentado em qualquer idade da mulher com SOP. Vários confundidores, por si só também associados a esta neoplasia, estão presentes no SOP, nomeadamente metabólicos.

A competição entre benefício e prejuízo de diversos fatores no SOP, em paralelo ao malefício da diminuição de estrogénios na menopausa, faria depreender a intensificação do dano ao tecido ósseo. No entanto, a saúde óssea não será, assim como acontece a nível cardiovascular, afetada em tal grau como o previsto, de forma que mulheres em pós-menopausa com SOP não exibem menor DMO ou incidência de fraturas, quando comparadas aos pares no grupo controlo. Em oposição, a osteoartrite apresenta um *odds ratio* importante, em relação ao SOP.

As informações sobre alterações psicológicas na evolução pós-menopausa da mulher com SOP são insatisfatórias. Apenas até à pré-menopausa foram explorados problemas de ansiedade e depressão. A sua diminuição, avaliada através de *scores*, é constatada, com exceção nos grupos com hirsutismo. Amplamente desconhecida é a possível e mútua potenciação entre o SOP e menopausa na saúde sexual, imagem corporal e distúrbios alimentares. Além de apenas noites mal dormidas concerne a patologia do sono, com uma considerável ameaça cardiovascular devido ao risco de apneia do sono e suas consequências para a saúde metabólica e hormonal.

A abordagem terapêutica direcionada ao SOP é atualmente inexistente. Enquanto em idade fértil o benefício da contraceção oral é evidente e é uma terapia recomendada, existem limitações e contra-indicações para a THS, pelo que não é uma opção viável a longo prazo. Vários ensaios clínicos mostram-se promissores para o futuro do tratamento desta patologia. Atualmente, uma atitude preventiva com alterações dietéticas e atividade física devem ser o enfoque para um estilo de vida saudável. Podem ser adotadas terapias adjuvantes para controle de comorbilidades, como HTA, DM2 e dislipidemia.

## Bibliografia:

1. De Melo AS, Dias SV, De Carvalho Cavalli R, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* . 2015 Jul 1;150(1):R11–24. I
2. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM, Beckmann CRB et al. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
3. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2018. 1–198 p.
4. Szydlarska D, Machaj M JA. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med* . 26(3)(555–8).
5. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012 Oct 1;27(10):3067–73.
6. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa 2016. *Sociedade Portuguesa de Ginecologia* 157 (2016)
7. Daan NMP, Louwers Y V., Koster MPH, Eijkemans MJC, De Rijke YB, Lentjes EWG, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: Who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014 Nov 1;102(5):1444-1451.e3.
8. Pinola , P , Puukka , K , Piltonen , T T , Puurunen , J , Vanky , E , Sundström-Poromaa , I , Stener-Victorin , E , Hirschberg , A L , Ravn , P , Andersen , M S , Glinborg , D , Mellembakken , J R , Ruokonen , A , Tapanainen J& M-P. Normo-and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril Off J Am Fertil Soc*. 2017;107(3).
9. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brännström M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Mar 1;98(3):320–6.
10. Ramezani Tehrani F, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod*. 2010;25(7):1775–81.
11. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod*



- Update. 2014 May 1;20(3):370–85.
12. Saxena R, Bjonnes AC, Georgopoulos NA, Koika V, Panidis D, Welt CK. Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume. *Hum Reprod*. 2015 Feb 2;30(7):1697.
  13. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep 1 ;100(9):3400–7.
  14. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive Hormone Levels and Anthropometry in Postmenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A 21-Year Follow-Up Study of Women Diagnosed with PCOS around 50 Years Ago and Their Age-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul 1;96(7):2178–85.
  15. Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, Ruokonen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Adrenal Androgen Production Capacity Remains High up to Menopause in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun 1 ;94(6):1973–8.
  16. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Järvelä I, Ruokonen A, et al. Unfavorable Hormonal, Metabolic, and Inflammatory Alterations Persist after Menopause in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun 1;96(6):1827–34.
  17. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Melo M, Azevedo T. Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tireoide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotireoidismo Primário no Adulto. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2019;14(2):167–79.
  18. Schmidt J, Dahlgren E, Bryman I, Berntorp K, Trimpou P, Wilhelmsen L, et al. High androgen levels protect against hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jan 1;96(1):39.
  19. Yin O, Zacur HA, Flaws JA, Christianson MS. Association between polycystic ovary syndrome and hot flash presentation during the midlife period. *Menopause* . 2018 Jun 1;25(6):691–6.
  20. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 17 [cited 2022 Oct 25];18(1).
  21. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E.

- Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open*. 2020 Jan 1 ;2020(1):1–9.
22. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):453.
  23. Kalyan S, Patel MS, Kingwell E, Côté HCF, Liu D, Prior JC. Competing Factors Link to Bone Health in Polycystic Ovary Syndrome: Chronic Low-Grade Inflammation Takes a Toll. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
  24. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* . 2003 Jan 28;107(3):363–9.
  25. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Morbidity and mortality in PCOS: A prospective follow-up up to a mean age above 80 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Apr 1 ;271:195–203.
  26. Bolijn R, Onland-Moret NC, Asselbergs FW, van der Schouw YT. Reproductive factors in relation to heart failure in women: A systematic review. *Maturitas* . 2017 Dec 1;106:57–72.
  27. Noroozadeh M, Raoufy MR, Bidhendi Yarandi R, Faraji Shahrivar F, Moghimi N, Ramezani Tehrani F. Cardiac function and tolerance to ischemia/reperfusion injury in a rat model of polycystic ovary syndrome during the postmenopausal period. *Life Sci*. 2020 Dec 1;262:118394.
  28. Guoqing Z, Fang S, Lihui D, Bing Y, Qiaoling P, Yingting W, et al. Cerebral white matter lesions and silent cerebral infarcts in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome. <http://dx.doi.org/103109/0951359020161149812> . 2016 Aug 2 ;32(8):655–8.
  29. Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, Kazani A, et al. Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype. *J Hypertens*. 2013;31(10):1998–2004.
  30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* . 2012 Jun 1 ;55(6):2005–23.
  31. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira G V., Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017 Dec 1;40(12):1279–88.

32. Patil CN, Racusen LC, Reckelhoff JF. Consequences of advanced aging on renal function in chronic hyperandrogenemic female rat model: implications for aging women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Rep* . 2017 Nov 1 ;5(20).
33. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* . 2014;20(5):748.
34. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol*. 2022 Sep 1 [;33(9):860–77.
35. Karadağ C, Yoldemir T, Gogas Yavuz D. Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Mar 4;33(3):234–7.
36. Schmidt J, Dahlgren E, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K. Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome – a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Aug 1;77(2):207–14.
37. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Arztebl Int* . 2010 Mar 5;107(9):152.
38. Deniz A, Kehribar L. The association between knee osteoarthritis and polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):4895–9.
39. Karjula S, Morin-Papunen L, Auvinen J, Ruokonen A, Puukka K, Franks S, et al. Psychological Distress Is More Prevalent in Fertile Age and Premenopausal Women With PCOS Symptoms: 15-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* . 2017 Jun 6 ;102(6):1861.
40. Thomas HN, Hamm M, Borrero S, Hess R, Thurston RC. Body Image, Attractiveness, and Sexual Satisfaction Among Midlife Women: A Qualitative Study. *J Women’s Heal* . 2019 Jan 1 28(1):100.
41. Kogure GS, Ribeiro VB, Lopes IP, Furtado CLM, Kodato S, Silva de Sá MF, et al. Body image and its relationships with sexual functioning, anxiety, and depression in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2019 Jun 15;253:385–93.
42. Fliegner M, Richter-Appelt H, Krupp K, Brunner F. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 [;79(5):498.
43. Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH, et al. Eating,

- sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Apr 1;92(4):338–49.
44. Drobnjak S, Atsiz S, Ditzen B, Tuschen-Caffier B, Ehlert U. Restrained eating and self-esteem in premenopausal and postmenopausal women. *J Eat Disord*. 2014;2(1).
  45. Moran LJ, March WA, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ, Moore VM. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Feb 1 30(2):466–72.
  46. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PDH, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020 Mar 1;24(1):339.
  47. Chatterjee B, Suri J, Suri JC, Mittal P, Adhikari T. Impact of sleep-disordered breathing on metabolic dysfunctions in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med*. 2014 Dec 1;15(12):1547–53.
  48. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1999 ;50(4):517–27.
  49. Torres Fernandez ED, Huffman AM, Syed M, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Effect of GLP-1 Receptor Agonists in the Cardiometabolic Complications in a Rat Model of Postmenopausal PCOS. *Endocrinology*. 2019 Dec 1;160(12):2787–99.
  50. Serrano Mujica LK, Stein CS, Miyazato LG, Valente F, Premaor MO, Antoniazzi AQ, et al. Ovariectomy Improves Metabolic and Oxidative Stress Marker Disruption in Androgenized Rats: Possible Approach to Postmenopausal Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021 Jun 1 ;19(5):312–6.
  51. McCarthy EA, Dischino D, Maguire C, Leon S, Talbi R, Cheung E, et al. Inhibiting Kiss1 Neurons With Kappa Opioid Receptor Agonists to Treat Polycystic Ovary Syndrome and Vasomotor Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1 ;107(1):e328–47.
  52. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 2020 Aug 1;12(8):1–21.