



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ANA RITA MACHADO DE SOUSA

***O PAPEL DOS AGENTES INSULINO SENSIBILIZANTES NA  
SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DOUTORA INÊS RAQUEL CARDOSO GANTE

Fevereiro/2024

Ana Rita Machado de Sousa<sup>1,2</sup>

Doutora Inês Raquel Cardoso Gante<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> [ana.sousa2000gio@gmail.com](mailto:ana.sousa2000gio@gmail.com), Rua Nova do Outeiro, 4635-106, Constance

<sup>3</sup> Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), 3004-561 Coimbra, Portugal

## Índice

Resumo .....	6
Palavras-chave .....	6
Abstract .....	7
Keywords.....	7
I. Introdução.....	8
II. Material e Métodos .....	9
III. Discussão .....	10
Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Poliquístico .....	10
Insulinorresistência e Hiperinsulinemia .....	10
Hiperandrogenismo .....	11
Disfunção ovulatória/Eixo hipotálamo-hipófise-ovário.....	12
Fatores ambientais.....	13
Fatores genéticos e epigenéticos .....	13
Inflamação crónica, stress oxidativo e autoimunidade.....	14
Disbiose intestinal .....	15
Manifestações clínicas e diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico.....	16
Critérios de diagnóstico e fenótipos.....	16
Avaliação do hiperandrogenismo .....	17
Avaliação da morfologia ovárica.....	18
Avaliação da disfunção ovárica .....	18
Avaliação da Hiperglicemia e Insulinorresistência .....	19
Outras manifestações clínicas e complicações .....	20
Síndrome Metabólica e Complicações Cardiovasculares.....	20
Complicações relacionadas com a fertilidade .....	20
Cancro do endométrio .....	20
Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).....	21
Sintomatologia do foro psiquiátrico .....	21

Tratamento .....	22
Medidas de estilo de vida .....	22
Contraceção hormonal combinada .....	22
Agentes anti-androgénicos .....	23
Abordagem da infertilidade .....	23
Agentes insulino sensibilizantes .....	25
Metformina .....	25
Agonistas do recetor GLP-1 .....	33
Inositóis .....	37
Tiazolidinedionas .....	41
Inibidores SGLT-2 .....	44
Inibidores DPP-4 .....	46
IV. Conclusão .....	49
V. Agradecimentos .....	50
VI. Referências bibliográficas .....	51

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1. Fenótipos da Síndrome do Ovário Poliquístico .....	16
Tabela 2. Principais características dos agentes insulino sensibilizantes usados na Síndrome do Ovário Poliquístico.....	48

## **Resumo**

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma condição comum em mulheres em idade fértil, cuja fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida, com múltiplos fatores implicados, como a insulinoresistência. O diagnóstico é estabelecido por critérios específicos, excluindo outros diagnósticos diferenciais.

Dada a variedade de sintomas e comorbidades associadas à SOP, o tratamento representa um desafio. Medidas de estilo de vida e contraceptivos hormonais combinados são considerados como a primeira linha de tratamento. No entanto, esta abordagem muitas vezes não é suficiente para controlar os sintomas e as comorbidades metabólicas.

Agentes insulino sensibilizantes, como a metformina, são frequentemente utilizados no tratamento da SOP. Contudo, nem todas as doentes respondam adequadamente ao tratamento com metformina, e a sua eficácia na redução do peso é limitada. Surgem, então, novas opções inspiradas no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2.

Os agonistas do recetor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), reconhecidos pela sua capacidade de promover a perda de peso, despertaram interesse na SOP, considerando a alta prevalência de excesso de peso. Os inositóis, com efeito tanto na via de sinalização da insulina como nos ovários, emergem também como opções promissoras. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), são associados a perda de peso e ação cardioprotetora, fatores relevantes na SOP. As tiazolidinedionas, com efeito na insulinoresistência e ação anti-inflamatória, apresentam-se também como uma alternativa valiosa. Por fim, os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), dado o seu efeito na sensibilidade à insulina, também podem desempenhar um papel relevante.

Estas abordagens inovadoras têm o potencial de revolucionar o tratamento da SOP, oferecendo opções mais abrangentes e eficazes.

## **Palavras-chave**

Síndrome do ovário poliquístico, agentes insulino sensibilizantes, metformina, biguanidas, tiazolidinedionas, terapêutica

## **Abstract**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common condition in women of childbearing age, whose pathophysiology is not yet fully understood, with multiple factors involved, such as insulin resistance. The diagnosis is established by specific criteria, excluding other differential diagnoses.

Given the variety of symptoms and comorbidities associated with PCOS, treatment represents a challenge. Initially, lifestyle modifications and combined hormonal contraceptives are considered as the first line of treatment. However, this approach is often not sufficient to control symptoms and metabolic comorbidities.

Insulin-sensitizing agents, such as metformin, are frequently used in the treatment of PCOS. Not all patients respond adequately to metformin treatment, and its effectiveness in reducing weight is limited. New options are emerging, inspired by the treatment of type 2 Diabetes Mellitus.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, recognized for their ability to promote weight loss, have sparked interest in PCOS, especially considering the high prevalence of excess weight in this condition. Inositols, with an effect on the insulin signaling pathway and the ovaries, emerge as promising options for this pathology. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors are associated with weight loss and cardioprotective action, relevant factors in PCOS. Thiazolidinediones, with their effect on insulin resistance and anti-inflammatory action, are also a valuable alternative. Finally, dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors, given their effect on insulin sensitivity, may also play a relevant role.

These innovative approaches have the potential to revolutionize the treatment of PCOS, offering more comprehensive and effective options for managing this syndrome.

## **Keywords**

Polycystic ovary syndrome, insulin sensitizers, metformin, biguanides, thiazolidinediones  
e therapeutics

## I. Introdução

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma patologia muito prevalente nas mulheres em idade fértil, afetando aproximadamente 5 a 20% desta população, dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados. (1)

A SOP é caracterizada por irregularidades menstruais (tipicamente anovulação ou oligo-anovulação), hiperandrogenismo clínico e/ou analítico e alterações ecográficas da morfologia ovárica. Estes três pontos correspondem aos critérios de diagnóstico de Roterdão (2003), os mais utilizados na prática clínica. (1)

A fisiopatologia desta síndrome é heterogênea e complexa, com vários fatores a ter impacto na explicação desta patologia. Dentro dos diversos fatores envolvidos na etiopatogenia da SOP, destaca-se a insulinoresistência. A insulinoresistência não está apenas relacionada com as manifestações clínicas, mas também desempenha um papel fulcral no desenvolvimento de complicações metabólicas muitas vezes presentes na SOP, tal como a diabetes mellitus tipo 2. (2)

As mudanças de estilo de vida e os contraceptivos hormonais combinados, são as principais estratégias terapêuticas. (2, 3) Contudo, o tratamento deve ser adaptado e individualizado, tendo em conta a sintomatologia da doente.

Assim, os agentes insulino sensibilizantes emergem como potenciais opções terapêuticas, com o objetivo não apenas de melhorar as irregularidades menstruais, hiperandrogenismo ou a fertilidade, mas também com impacto positivo nas complicações a longo prazo. (4)

Este artigo de revisão tem como objetivo compreender qual o papel dos agentes insulino sensibilizantes na SOP, com foco principal na metformina, um fármaco amplamente estudado e utilizado nesta síndrome. No entanto, nos últimos anos, outras classes de agentes insulino sensibilizantes têm surgido como possíveis tratamentos para a SOP, incluindo tiazolidinedionas (TZDs), inositóis, inibidores do co transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), agonistas dos recetores GLP-1 (GLP-1), e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4). Dada a extensão da literatura sobre o tema e as diversas atualizações recentes, a elaboração deste artigo de revisão visa sistematizar este tópico tão atual.



## **II. Material e Métodos**

Para a realização desta revisão foi realizada pesquisa da literatura disponível na base de dados PubMed, conduzida no período entre agosto e outubro de 2023. A seleção inicial dos artigos foi realizada por meio de associações criteriosas dos termos "polycystic ovary syndrome", "insulin sensitizers", "metformin", "biguanides", "thiazolidinediones" e "therapeutics", utilizando o operador booleano "AND" entre eles. A pesquisa foi limitada aos últimos 5 anos, com os artigos selecionados a serem publicados entre 2019 e 2023.

Posteriormente à fase inicial de pesquisa, foi realizada a exclusão de artigos duplicados e daqueles que não se alinhavam diretamente à temática desta revisão. Tal exclusão foi efetuada mediante a análise do resumo de cada artigo. Foram ainda consultadas referências de alguns dos artigos selecionados que foram consideradas relevantes para este artigo. Em suma, foram cuidadosamente selecionados 67 artigos que compõem a base literária desta revisão.

### **III. Discussão**

#### **Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Poliquístico**

Apesar da existência de inúmeros estudos que procuram esclarecer a fisiopatologia da SOP, os mecanismos subjacentes ainda não foram completamente esclarecidos. Contudo, a insulinoresistência, o hiperandrogenismo e a disfunção ovulatória são mecanismos basilares para a compreensão desta síndrome. (5) Outros fatores tais como fatores genéticos ou ambientais também são fundamentais para a explicação desta complexa patologia. (6)

#### **Insulinoresistência e Hiperinsulinemia**

A insulina desempenha um papel crucial na regulação da homeostase da glicose. (7) Dentro das suas funções destaca-se a estimulação da captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina e a inibição da produção hepática de glicose. Quando existe uma diminuição da capacidade da insulina em realizar as ações descritas, surge a insulinoresistência. (7) Esta alteração da função da insulina leva a uma maior produção da mesma pelas células beta pancreáticas, uma vez que é necessária uma maior quantidade para ser possível alcançar os efeitos metabólicos desejados. Assim, associadamente à insulinoresistência, surge hiperinsulinemia. (6)

A insulinoresistência e a hiperinsulinemia estão presentes em cerca de 65-70% das mulheres com SOP, no entanto, os mecanismos subjacentes ao surgimento da insulinoresistência na SOP ainda não são completamente conhecidos. (8, 9)

A obesidade é um fator agravante e relacionado com a insulinoresistência, contudo, este fenómeno também está presente nas mulheres com índice de massa corporal (IMC) normal, embora geralmente com menor severidade. (10) As alterações genéticas surgem como uma possível explicação, com os estudos a indicar que a hiperinsulinemia possui um componente genético na SOP. (8) Alterações epigenéticas como a metilação do DNA, expressão de microRNAs ou alterações das histonas também estão envolvidas na regulação da insulinoresistência em mulheres com SOP. (8)

A hiperinsulinemia e a insulinoresistência vão culminar numa estimulação de tecidos não sensíveis à insulina, sendo o ovário um exemplo. (7) A insulina aumenta a atividade da hormona luteinizante (LH), e atua de forma sinérgica com esta a nível das células da teca, estimulando assim a produção de androgénios pelo ovário. A insulinoresistência, ao ter este efeito a nível da LH, de forma indireta, altera também o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. (7)

Este fenómeno também exerce efeitos significativos no fígado, através da sua influência na síntese de proteínas como a SHBG (*sex hormone-binding globulin*) e a IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*). (8) A SHBG é a principal proteína responsável pelo transporte da testosterona. A diminuição nos níveis de SHBG, devido à hiperinsulinemia, leva ao aumento da biodisponibilidade da testosterona livre no sangue, o que por sua vez aumenta os androgénios. (6) Em relação à IGF-1, o que se observa é uma diminuição da sua proteína de ligação, o que culmina no aumento dos níveis de IGF-1 em circulação. (8) Esse aumento estimula os ovários a produzir mais androgénios e também reduz microRNAs específicos que levam à apoptose das células da granulosa com consequente inibição do desenvolvimento folicular. (8)

### **Hiperandrogenismo**

O hiperandrogenismo, é resultado de uma interação complexa entre fatores intrínsecos e extrínsecos, que afetam tanto os ovários como as glândulas suprarrenais. Apesar de a principal fonte de androgénios em mulheres com SOP ser o ovário, a glândula suprarrenal também pode contribuir para o hiperandrogenismo em cerca de 20 a 30% das mulheres com SOP. (1, 6)

Os androgénios têm um precursor comum, o colesterol, que posteriormente converte-se em desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona, sendo o segundo o precursor principal da síntese de testosterona e estrogénio. (6) No ovário, este fenómeno ocorre nas células da teca, enquanto na suprarrenal ocorre no córtex. (6) Nas células da teca, a androstenediona transforma-se em testosterona, desencadeando, posteriormente, a conversão desta em estrogênio nas células da granulosa. A LH coordena a produção de androgénios nas células da teca, enquanto a hormona folículo-estimulante (FSH), nas células da granulosa, regula a transformação dos androgénios em estrogênio. (6)

Por um lado, o aumento dos níveis de LH desempenha um papel central no hiperandrogenismo da SOP. Essa elevação está diretamente relacionada com a regulação alterada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, influenciada pela insulina, tal como descrito previamente. (7) Por outro lado, alterações intrínsecas da esteroidogénese nas células da teca e da esteroidogénese na suprarrenal, também são causas de hiperandrogenismo na SOP. (7)

A diminuição dos níveis de cortisol, por um aumento do metabolismo periférico deste, é outro mecanismo que devemos ter em consideração. Esta diminuição desencadeia um *feedback* negativo inadequado no eixo hipotálamo-hipófise, o que resulta no aumento

da produção de ACTH hipofisário e na subsequente estimulação da esteroidogénese na glândula suprarrenal, agravando ainda mais o hiperandrogenismo. (7)

O hiperandrogenismo também tem impacto a nível hepático. Estudos em modelos animais mostraram que um hiperandrogenismo prolongado pode culminar em esteatose e insulinoresistência hepática. (8) O hiperandrogenismo, juntamente com a insulinoresistência hepática, vão induzir alterações que podem levar ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica (NALFD), patologia cuja incidência tem aumentado em mulheres com SOP. (8)

A complexa interação entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo é evidente, e revela uma dualidade intrigante, uma vez que não apenas a hiperinsulinemia pode ser causa do hiperandrogenismo, como o oposto. Observou-se que o excesso de androgénios (tanto durante a vida intrauterina, quanto no período pós-natal imediato) desencadeiam fenómenos de insulinoresistência. (7) Além disso, níveis de androgénios mais elevados, afetam o tecido adiposo visceral, que é responsável pela produção de ácidos gordos livres, que depois vão provocar insulinoresistência. Esta insulinoresistência posteriormente agrava o hiperandrogenismo, estabelecendo assim um círculo vicioso entre estes dois fenómenos. (1)

### **Disfunção ovulatória/Eixo hipotálamo-hipófise-ovário**

Outro fator envolvido e extremamente importante para a compreensão desta patologia, é a alteração do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, evidenciada pelo aumento da LH, produzida pela hipófise. (11) Este aumento é primariamente provocado pela elevação da libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), no hipotálamo. A resposta a níveis elevados de GnRH inclui a diminuição na libertação da FSH, o que resulta num desequilíbrio, uma vez que a LH é produzida em maior quantidade do que a FSH. (11)

A diminuição da FSH leva a uma inibição da maturidade folicular, o que conseqüentemente diminui a probabilidade de ovulação. Já a elevação dos níveis de LH estimula as células da teca, o que resulta num aumento da produção de androgénios, que também resulta numa inibição da maturidade folicular, o que vai predispor os ovários a uma morfologia poliquística, típica da síndrome. (2)

Um fator que pode ter impacto no aumento da GnRH é a hormona anti mülleriana (HAM). Os níveis desta hormona estão tipicamente aumentados na SOP, devido ao excesso de folículos antrais nos ovários. (1) Estudos indicaram uma relação entre os neurónios que produzem GnRH e recetores da HAM, com esta a estimular a atividade do GnRH. (6)

Essa interação sugere que o aumento dos níveis de HAM na SOP pode desencadear um ciclo contributivo para o hiperandrogenismo característico, através do seu efeito no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. (6)

### **Fatores ambientais**

Determinados fatores ambientais também desempenham um papel preponderante na fisiopatologia da SOP. (6)

Um aumento da exposição fetal aos androgênios pode desencadear alterações marcantes e de impacto duradouro no padrão de secreção das gonadotrofinas em fetos do sexo feminino, além disso pode culminar no desenvolvimento de sintomatologia típica da SOP, com expressão na idade adulta. (1, 6) A notável ligação entre a exposição perinatal e a SOP é corroborada pelo aumento do risco observado em filhas de mulheres com SOP. (6) Em circunstâncias normais, o feto está protegido dos androgênios maternos; contudo, nas mulheres com SOP, a via de esteroidogênese do tecido da placenta parece sofrer alterações.(6) O ambiente intrauterino durante a gestação de mulheres com SOP é tipicamente mais “hiperandrogénico”. Essas alterações promovem uma exposição fetal ampliada aos androgénios, predispondo a manifestações típicas de fenótipos de SOP na idade adulta. (6) Os níveis de HAM são mais altos em grávidas com SOP. A exposição aumentada a essa hormona durante a gestação também pode contribuir para o desenvolvimento de fenótipos típicos de SOP na idade adulta. (6)

Como previamente referido, a obesidade está intimamente relacionada com a insulinoresistência, e exacerba a disfunção metabólica e anovulatória da SOP. (6) A obesidade também tem impacto na fertilidade, associando-se a menores taxas de gravidez e maior insucesso em técnicas de procriação medicamente assistida. (12) Fatores ambientais como o sedentarismo e hábitos alimentares inapropriados, atuam como causas que podem levar ao excesso de peso, e, conseqüentemente, à insulinoresistência. (6)

Existe evidência de que certas toxinas ambientais podem ter impacto na saúde humana reprodutiva. O Bisfenol A, um disruptor endócrino, é um exemplo. (1) Este químico mimetiza o estrogénio natural, e é capaz de estimular a síntese de androgénios pelas células da teca e também interagir com a SHBG. Além disso estudos revelaram níveis mais elevados em mulheres com SOP em comparação em mulheres sem SOP. (1, 6)

### **Fatores genéticos e epigenéticos**

Existe uma possível componente genética na SOP. Verificou-se a existência de hereditariedade familiar através de estudos com gémeos. Estes estudos demonstraram

uma maior concordância nos gêmeos monozigóticos, em comparação com os dizigóticos. (6) Estes estudos demonstraram também que a hiperinsulinemia pode ter uma componente genética. (8)

Foram realizados estudos de associação genômica, tendo sido encontrados vários genes potencialmente envolvidos, tendo a maioria deles impacto na maturação folicular ou na via da sinalização da insulina. (6, 8) No entanto, ainda não foi identificado nenhum gene penetrante, com muitos estudos a sugerir que a SOP é uma patologia poligênica. (1)

Certos estudos demonstraram que alterações epigenéticas também podem estar relacionadas com a SOP, nomeadamente a exposição precoce a androgénios pode condicionar o desenvolvimento da SOP na vida adulta. A reprogramação epigenética inapropriada foi apontada como um mecanismo responsável por esse fenómeno. (6)

### **Inflamação crónica, stress oxidativo e autoimunidade**

O aumento de determinados marcadores inflamatórios como a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-18 (IL-18) e a Proteína C reativa (PCR), tem sido associado à SOP, sugerindo a presença de um estado inflamatório crónico nesta patologia. (7)

A insulinoresistência também está intrinsecamente ligada a este quadro inflamatório, verifica-se, por exemplo, uma produção exacerbada de TNF-alfa pelos monócitos em resposta à hiperglicemia. (7) O aumento da razão aldosterona/renina, presente na SOP, também pode ser responsável por intensificar o estado inflamatório subjacente. (7) Importante referir que este estado de inflamação crónica estimula a produção de androgénios nestas doentes. (3) O tecido adiposo tem papel como agente pró-inflamatório, os macrófagos residentes no tecido adiposo produzem TNF-alfa e IL-6. (7)

O papel do stress oxidativo em doenças reprodutivas tem sido objeto de crescente investigação. Um aspeto relacionado com a SOP, é a alteração nos aminoácidos plasmáticos, que pode ser considerada um marcador potencial de maior stress oxidativo e metabólico. Estudos têm revelado não apenas essas alterações nos aminoácidos, mas também um aumento da PCR e outros marcadores de stress oxidativo em mulheres diagnosticadas com SOP. (11)

Além disso, observou-se uma prevalência mais elevada de anticorpos anti-tiroglobulina em mulheres com SOP. Essa descoberta sugere a possibilidade de um papel significativo da autoimunidade na etiologia da SOP. Um pequeno número de casos de doentes diagnosticadas tanto com SOP como doença de Graves também indicou uma possível etiologia autoimune da SOP. (11)

### **Disbiose intestinal**

A disbiose intestinal refere-se a um desequilíbrio na composição e função das bactérias do intestino, que pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo uma dieta inadequada. Nesse contexto, pode ocorrer a passagem de lipopolissacarídeos produzidos por microrganismos gram-negativos para a circulação sanguínea. Esse fenômeno pode desencadear a ativação do sistema imunológico, insulinoresistência e hiperandrogenismo. (7) Estudos recentes apontaram para uma redução na diversidade intestinal e a presença de disbiose em mulheres com SOP, o que aponta uma possível relação entre estas duas situações. (7)

## Manifestações clínicas e diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico

### Critérios de diagnóstico e fenótipos

Sendo esta patologia uma síndrome, que se manifesta por uma grande variedade de sinais e sintomas, o seu diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se na aplicação de critérios de diagnóstico específicos e na exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais. Existem três conjuntos distintos de critérios de diagnóstico. (1, 13)

Os primeiros a surgir foram os critérios do *National Institute of Health* (NIH), em 1990. Estes critérios definem a síndrome através da presença de sinais de hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico) associados a alterações do padrão menstrual (anovulação ou oligo-ovulação). (1, 13)

Em 2003, foram introduzidos os critérios de Roterdão, propostos pela *European Society of Human Reproduction and Radiology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM). Estes critérios adicionaram um elemento aos critérios anteriores: a presença de ovários poliquísticos na ecografia. O diagnóstico é estabelecido quando dois de três critérios estão presentes. (1)

Em 2006, a *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS) apresentou critérios alternativos para o diagnóstico da SOP. Nestes critérios, a presença obrigatória do hiperandrogenismo é destacada, sendo que o diagnóstico é estabelecido se um dos dois seguintes critérios adicionais estiver presente: oligo-ovulação/anovulação ou evidência ecográfica de ovários poliquísticos. (1)

No entanto, os critérios de Roterdão continuam a ser os mais utilizados na prática clínica. (13) A aplicação dos critérios de Roterdão permite categorizar as doentes em quatro fenótipos distintos, resumidos na tabela 1. (1)

Tabela 1. Fenótipos da SOP

Fenótipos	Hiperandrogenismo	Disfunção ovulatória	Ovários com morfologia poliquística
A	X	X	X
B	X	X	
C	X		X
D		X	X



Esta divisão em diferentes fenótipos tem apresentado uma importância crescente, dado que existem estudos que têm associado os fenótipos caracterizados por hiperandrogenismo a complicações metabólicas mais pronunciadas. (7) Assim, esta categorização em fenótipos apresenta utilidade clínica, proporcionando uma melhor abordagem desta patologia, nomeadamente a previsão de eventuais complicações associadas. (7)

Por fim, é essencial excluir outras hipóteses de diagnóstico que apresentam manifestações clínicas semelhantes às da SOP, nomeadamente hiperprolactinemia, hiperplasia congênita da suprarrenal na forma não clássica, patologia da tiroide, síndrome de Cushing, e tumores produtores de estrogénios ou androgénios. (1, 13)

### **Avaliação do hiperandrogenismo**

Entre 60 a 100% das mulheres com SOP apresenta sintomas de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico. (1) As principais manifestações clínicas de hiperandrogenismo são o acne, hirsutismo e a alopecia androgénica. (13)

O hirsutismo caracteriza-se pelo crescimento excessivo de pelos em áreas específicas, particularmente lábio superior, queixo, peito, parte superior e inferior do abdómen, braços, coxas e costas. É avaliado pelo Score modificado de Ferriman-Gallwey. Cada região é pontuada numa escala de 0 a 4, tendo em conta a extensão do crescimento piloso. A confirmação do hirsutismo ocorre quando é pontuado um valor  $\geq 8$ . (1)

O acne vulgar é um distúrbio inflamatório crónico que afeta as unidades pilossebáceas, e que tem sido associado ao hiperandrogenismo. (14) Não há uma medida específica para avaliar esta condição, mas em alguns estudos, são utilizados scores para avaliar a sua extensão e gravidade. Lesões como pápulas/pústulas com eritema pronunciado e inflamação profunda estão associadas a uma maior gravidade. (1, 14)

A alopecia androgénica é a manifestação menos comum dentro destas três. A avaliação da alopecia é feita através da inspeção do couro cabeludo, sendo possível aplicar a escala de Ludwig, que categoriza a perda de cabelo numa escala de I a III. (1)

Contudo, nem todas as mulheres com SOP têm manifestações clínicas de hiperandrogenismo, pelo que é relevante a avaliação do hiperandrogenismo bioquímico, que está presente em 60-80% das mulheres com SOP. (1)

Estudos prévios demonstraram que o valor sérico de testosterona livre, em comparação com outros parâmetros como a testosterona total, a androstenediona e o sulfato de dehidroepiandrosterona, é o parâmetro mais sensível para detetar hiperandrogenismo

bioquímico, facto que pode ser explicado pelos níveis mais baixos de SHBG, que culminam num aumento da testosterona livre. (1, 7)

O doseamento de testosterona livre é feito através de técnicas como *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *Radioimmunoassay* (RIA) e *Chemiluminescence immunoassay* (CLIA), que demonstram uma baixa sensibilidade na SOP, facto que pode ser explicado por estas técnicas terem sido projetadas para a medição de testosterona em homens. (7) Assim, como não existem métodos totalmente eficazes para a avaliação da testosterona livre em mulheres, foram desenvolvidos métodos indiretos que podem auxiliar neste doseamento. (1) Sendo um exemplo o *free androgen index* (FAI). Este obtém-se através da divisão entre a testosterona total e a SHBG, multiplicada por 100. (1)

Quando os valores de testosterona são normais, a medição da androstenediona e do sulfato de dehidroepiandrosterina é particularmente relevante, sendo observados níveis aumentados em mulheres com SOP. (1)

Existem ainda outros androgénios circulantes, como é o caso do 11-cetotestosterona e 11-cetodihidrotestosterona, produzidos maioritariamente pela suprarrenal, que podem apresentar relevância no diagnóstico do hiperandrogenismo quando os valores de testosterona são normais. Foram observados níveis séricos de 11-cetotestosterona, em níveis 3 a 5 vezes superiores aos da testosterona em mulheres com SOP. (7)

### **Avaliação da morfologia ovárica**

Inicialmente, de acordo com os critérios de Roterdão, o limiar para identificar morfologia poliquística era de 12 ou mais folículos por ovário, com medidas entre 2 e 9 mm, ou um ovário com um volume maior ou igual a 10 cm<sup>3</sup>. Atualmente, devido aos avanços tecnológicos, o número de folículos por ovário foi atualizado para 20 ou mais folículos (2–9 mm) e um volume ovárico de 10 cm<sup>3</sup>. (1)

Um potencial método alternativo à avaliação da morfologia ovárica é o doseamento da hormona anti mülleriana. Os níveis desta hormona estão tipicamente aumentados na SOP devido ao excesso de folículos antrais nos ovários. Apesar de poder ser uma ferramenta interessante, ainda não é utilizada de forma rotineira na prática clínica. (1)

### **Avaliação da disfunção ovárica**

Geralmente, estas doentes apresentam oligomenorreia (ciclos com mais de 35 dias ou apenas 5 a 9 ciclos por ano) ou amenorreia (ausência de menstruação por 3 meses consecutivos ou mais). (13)

A irregularidade menstrual indica um estado subjacente de anovulação ou oligo-ovulação. No entanto, uma porcentagem de mulheres com SOP mantém ciclos menstruais regulares, a denominada disfunção ovulatória subclínica, possivelmente associada ao hiperandrogenismo. (1) Em caso de dúvida, podem ser doseados os níveis séricos de progesterona para confirmar se ocorreu ovulação. (1)

### **Avaliação da Hiperglicemia e Insulinorresistência**

O *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) é o teste para avaliação da insulinorresistência mais utilizado, uma vez que foi demonstrado que é o que mais se aproxima aos resultados obtidos com o teste *gold standard*, o *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. (7) Apesar disso, ainda não existe um *cut off* aceite de forma universal para o diagnóstico da insulinorresistência na SOP. (8)

Em várias recomendações internacionais foi recomendado o rastreio de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com SOP, no entanto o método de rastreio mais eficaz ainda não foi definido, com a Prova Oral de tolerância à glicose oral (PTGO), glicemia em jejum e teste de HbA1c a serem opções. (1)

A Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) é uma abordagem fácil de realizar e aplicável na SOP. Este teste é crucial para identificar uma tolerância à glicose diminuída, uma condição de relevância significativa em mulheres com SOP. Além disso, a medição simultânea das concentrações de insulina após uma carga glicêmica possibilitam uma estimativa do grau de insulinorresistência presente. (5)

Por outro lado, a hemoglobina glicada (HbA1C) não é tão eficaz na avaliação do estado glicêmico destas doentes. A presença de deficiência de ferro, comum em mulheres jovens, pode causar variações nas concentrações de HbA1C ao longo do tempo, independentemente do estado glicêmico da doente. A especificidade da HbA1C como diagnóstico também foi questionada em doentes com excesso de peso ou obesidade, que formam a maioria das mulheres com SOP. (5) Estudos que compararam a capacidade da HbA1C em detetar a diminuição da tolerância à glicose e diabetes na SOP mostraram uma baixa sensibilidade em comparação com a PTGO, na avaliação da tolerância à glicose. (5)

Além disso, devido à forte associação entre a inflamação e a insulinorresistência, certos marcadores inflamatórios como a interleucina-6, a ferritina, citocinas tais como a leptina, têm surgido como potenciais armas diagnósticas da insulinorresistência. Contudo, são necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade como marcadores de insulinorresistência na SOP. (8)

## **Outras manifestações clínicas e complicações**

### **Síndrome Metabólica e Complicações Cardiovasculares**

A prevalência da síndrome metabólica está aumentada nas mulheres com SOP, com pelo menos uma das condições que constituem esta síndrome presente em mais de 50% das doentes. (15) A síndrome metabólica é definida como um grupo de condições incluindo dislipidemia, obesidade central, hipertensão arterial e diminuição da tolerância à glicose oral, todos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos. (2)

A dislipidemia é comum nas mulheres com SOP e manifesta-se por diminuição do colesterol HDL, aumento do colesterol LDL, do colesterol total e dos triglicérides. (15, 16). As últimas *guidelines* internacionais recomendam que na altura do diagnóstico deve ser realizado um perfil lipídico. (1)

Já a hipertensão arterial é menos comum nas mulheres com SOP, e a sua presença é complexa e associada a múltiplos fatores, como a obesidade. (1, 15) Contudo, em alguns estudos foi concluído que valores elevados de *FAI* estão associados a hipertensão arterial, independentemente dos valores de IMC ou da presença de dislipidemia, o que pode explicar a correlação da SOP com a hipertensão arterial. (15) Considerando a relação da hipertensão com eventuais complicações cardiovasculares, as *guidelines* mais recentes recomendam a medição da pressão arterial, anualmente. (1)

A obesidade também é um fator de risco tipicamente presente nestas doentes, sendo por isso recomendada a monitorização regular do peso (1)

### **Complicações relacionadas com a fertilidade**

A causa mais comum de infertilidade feminina é a disfunção ovulatória, associada a anovulação, condição presente nas mulheres com SOP. Nas mulheres com infertilidade e com SOP deve ser realizado um estudo amplo que inclua a exclusão de outras causas de infertilidade. Tipicamente os exames laboratoriais mais importantes são o doseamento de FSH, LH, progesterona, estradiol, testosterona, TSH, SHBG, prolactina e AMH. (13) Além disso, algumas complicações associadas com a gravidez têm sido identificadas em mulheres com SOP. Nomeadamente abortos espontâneos, diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gravidez, e pré-eclampsia. (1)

### **Cancro do endométrio**

Existe uma associação entre o cancro do endométrio e a síndrome do ovário poliquístico, sendo a sua incidência 2 a 6 vezes superior neste grupo de doentes. A sua

ocorrência é multifatorial e influenciada por diversas comorbidades presentes na SOP como a obesidade e a infertilidade, contudo, o aumento da incidência na SOP pensa-se que pode ser devido à presença de ciclos anovulatórios que consequentemente resultam numa exposição contínua do endométrio ao estrogénio. Não existe uma recomendação específica para rastreio nestas mulheres, contudo deve ser feita uma consciencialização sobre esta temática. (1)

### **Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)**

Diversos estudos demonstraram uma correlação positiva entre mulheres com SOP e a presença de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono. Assim, para diagnóstico desta patologia devem ser usados questionários de rastreio (como exemplo, o Questionário de Berlim). O tratamento baseia-se no controlo dos sintomas específicos relacionados com a SAOS. (1)

### **Sintomatologia do foro psiquiátrico**

As mulheres com SOP são mais suscetíveis ao desenvolvimento de ansiedade e depressão, e apresentam uma baixa qualidade de vida. (13, 17) A presença de *distress* psicológico acomete 30-57% destas doentes. (17) A associação entre a SOP e o *distress* psicológico é complexa, e os mecanismos que explicam esta relação ainda não são completamente conhecidos. (17)

## **Tratamento**

### **Medidas de estilo de vida**

As medidas de estilo de vida, nomeadamente o exercício físico e as alterações dos hábitos alimentares, são tratamento de primeira linha na SOP. (2) Estas mudanças são capazes de causar um impacto positivo na insulinoresistência, no hiperandrogenismo, na função ovulatória/infertilidade e no estado inflamatório. (2, 7)

Medidas que levem à diminuição do peso são uma prioridade na abordagem destas doentes, dado que uma diminuição de 5 a 10% do peso total pode melhorar distúrbios metabólicos, psicológicos e reprodutivos associados à SOP. (2, 13) Tal facto pode ser explicado pela grande associação que existe entre a fisiopatologia desta síndrome, nomeadamente a insulinoresistência, e a obesidade. (2)

As *guidelines* realçam a importância das mudanças de estilo de vida para o controlo de sintomas da SOP, mas também para a prevenção de complicações metabólicas associadas. (2) Além disso, também é recomendada a inclusão de estratégias comportamentais, como o estabelecimento de metas e capacidade de resolução de problemas, para melhorar o controlo do peso, mas também o bem-estar emocional destas mulheres, possibilitando uma maior eficácia das medidas de estilo de vida. (4)

Por vezes, as medidas de estilo de vida não são suficientes para melhorar a função reprodutiva ou metabólica. (7) As doentes apresentam muitas dificuldades em mudar os hábitos alimentares, não conseguem perder peso ou ganham peso novamente com facilidade. Assim, na maioria das vezes, estas medidas de forma isolada não são suficientes para obtermos resultados satisfatórios a nível metabólico e reprodutivo, sendo necessária uma abordagem diferente e mais eficiente. (12, 18)

### **Contraceção hormonal combinada**

Os contraceptivos hormonais combinados (CHC) são fármacos de primeira linha na abordagem da SOP, devido aos seus efeitos positivos no hiperandrogenismo, nas irregularidades menstruais e na prevenção do cancro do endométrio. (3, 19, 20)

Ao conseguirem exercer um efeito de *feedback* negativo na secreção de LH, levam a uma diminuição da produção de androgénios pelos ovários o que, conseqüentemente, resulta numa diminuição do hiperandrogenismo. Além disso, também aumentam os níveis de *SHBG*, o que diminui os níveis de androgénios livres. (7, 20) Por fim, também são capazes de diminuir a libertação de androgénios pela suprarrenal. (20)

Está recomendado o uso de CHC cujo componente progestativo apresente uma ação androgénica, nomeadamente a drospirenona, acetato de ciproterona e acetato de clormadinona. (7)

Apesar dos inúmeros efeitos positivos, tal como todos os fármacos, apresentam alguns inconvenientes, particularmente relevantes em doentes com fatores de risco. (7) Em alguns estudos os CHC têm sido considerados como um fator de risco cardiovascular adicional, dado a sua relação com o surgimento de hipertensão arterial, diminuição da tolerância à glicose, hipertrigliceridemia e aumento dos níveis de proteína C reativa em mulheres saudáveis. (3) Em contrapartida, o tratamento com CHC pode melhorar o risco cardiometabólico, ao diminuir o hiperandrogenismo e os seus efeitos negativos na insulinoresistência. (3) Por fim, em mulheres que pretendem engravidar, não são opção terapêutica. (21)

### **Agentes anti-androgénicos**

Um outro grupo de fármacos utilizados na SOP são os agentes anti-androgénicos. Estes são usados pela sua capacidade de diminuir os níveis de androgénios, tendo impacto no hiperandrogenismo e nas suas manifestações. (22) Os mais utilizados são o acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e flutamida. (7) Apesar de terem diferentes mecanismos de ação, todos bloqueiam a ação da testosterona. (22)

Este grupo de fármacos apresenta resultados positivos, com impacto principalmente na redução do hiperandrogenismo. Contudo, são fármacos com efeitos secundários que não devem ser desprezados e, por isso, deve ser feito um rastreio eficaz de potenciais fatores de risco presentes nas doentes que possam levar ao desenvolvimento de complicações associadas a estas fármacos. (20) Considerando os potenciais efeitos secundários e também a sua efetividade, a espironolactona deve ser utilizada como primeira opção. (7)

### **Abordagem da infertilidade**

Já em relação à infertilidade, o tratamento inclui as mudanças de estilo de vida, terapêutica farmacológica e cirúrgica, e em último recurso técnicas de procriação medicamente assistida como a Fertilização *in Vitro* (FIV). (23)

A disfunção ovulatória é a principal causa de infertilidade na SOP, logo agentes indutores da ovulação, como o letrozol e o citrato de clomifeno, são usados como primeira linha dentro das intervenções farmacológicas para a fertilidade. Os dois são responsáveis por aumentar a produção de FSH, através de diferentes mecanismos, e consequentemente estimular a maturação folicular. (24)

Aproximadamente 80% das mulheres conseguem ovular após o tratamento com citrato de clomifeno, contudo 15-20% das mulheres com SOP, são resistentes ao citrato de clomifeno. (13) Atualmente, o letrozol tem sido preferido em comparação com o citrato de clomifeno, por apresentar maior taxa de ovulação, maior taxa de natalidade e menos efeitos secundários. Contudo, a sua prescrição ainda é *off label*. (13)



## **Agentes insulino sensibilizantes**

A insulinoresistência e a hiperinsulinemia compensatória desempenham um papel central na SOP, com influência no hiperandrogenismo e na disfunção ovulatória. (25) O papel essencial da insulinoresistência nesta patologia, reforça a importância e o potencial terapêutico dos agentes insulino sensibilizantes no tratamento desta síndrome. (4) A tabela 2 resume as características principais dos agentes insulino sensibilizantes usados na SOP, que são seguidamente descritas detalhadamente.

### **Metformina**

A metformina, que pertence à classe das biguanidas, é amplamente utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e é comumente prescrita na SOP, sendo o agente insulino sensibilizante mais prescrito nesta patologia. (2, 13)

Dentro dos seus mecanismos de ação, destaca-se a inibição da produção hepática de glicose, o aumento da captação de glicose, aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e a redução da reabsorção de glicose no intestino. (2, 3)

A inibição da produção hepática de glicose é conseguida através da ativação da proteína cinase ativada pelo AMP (AMPK), uma enzima que desempenha um papel fulcral na regulação da homeostase da glicose. (26) A metformina é transportada para os hepatócitos principalmente através de dois transportadores: o *Organic Cation Transporter 1* (OCT1) e do *mitochondrial respiratory-chain-complex 1*. (26) Já no hepatócito, a metformina desempenha o seu papel através da redução do trifosfato de adenosina (ATP), que conseqüentemente resulta numa proporção maior de nucleotídeos de adenosina monofosfato (AMP) e adenosina difosfato (ADP) em comparação com o ATP. O aumento da relação AMP/ATP e ADP/ATP, ativa a AMPK. (26)

Estudos em modelos de ratos com SOP identificaram uma associação entre a insulinoresistência e a via AMPK $\alpha$ -SIRT1. A metformina aumentou os níveis de AMPK e SIRT1 e melhorou a função endócrina e metabólica nesses modelos. Isto sugere que a via AMPK $\alpha$ -SIRT1 pode ser um alvo terapêutico promissor para a SOP, com a metformina a oferecer benefícios significativos. (18)

O efeito positivo da metformina na captação periférica de glicose é associado ao aumento da expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4). A metformina parece aumentar a expressão e o transporte do GLUT4 para a membrana celular, o que aumenta a capacidade das células de captar glicose. Estudos já demonstraram que a

metformina pode aumentar a expressão do mRNA do GLUT4 no tecido adiposo de doentes com SOP. (4)

Além disso, em estudos que envolveram modelos de ratos com SOP, a metformina demonstrou influenciar a regulação da ferroptose, uma forma de morte celular programada dependente de ferro associada a múltiplas condições metabólicas. (27) A metformina aumentou os níveis da proteína antioxidante GPX4, que tem um papel crucial na ferroptose e se encontrava diminuída nos modelos com SOP. Realçando assim uma possível relação da ferroptose com a SOP. (27)

Num outro estudo, foi explorado o impacto da metformina e do citrato de clomifeno na expressão do gene SIRT3, que desempenha um papel crítico na maturação dos oócitos e na modulação do stress oxidativo. (27, 28) Ratos com indução de SOP mostraram diminuição do SIRT3, sugerindo um possível mecanismo patológico da SOP na infertilidade. A metformina foi capaz de prevenir essa diminuição, ao contrário do citrato de clomifeno, que não teve impacto nesse processo. (28)

Outros estudos, sugerem que a metformina pode ter um efeito positivo na função endometrial de mulheres com SOP. (29, 30) O mecanismo através do qual a metformina consegue melhorar a função endometrial não é totalmente conhecido. (30) Contudo, estas mulheres apresentam alterações em genes críticos para a função endometrial e certos estudos indicam que a metformina pode afetar a expressão desses genes, nomeadamente os genes HOXA10, GAB1 e SLC2A4. (29) Além disso, também pode afetar a expressão de recetores, como recetores dos androgénios, no endométrio. (30) A expressão aberrante destes genes e recetores pode inibir a implantação de embriões em mulheres com SOP. (30) A metformina foi capaz de diminuir a expressão dos recetores de androgénios e aumentar a expressão do gene HOXA10, o que demonstra o seu potencial efeito terapêutico nesta vertente. (30)

Noutros estudos, a metformina diminuiu a expressão de microRNAs associados ao metabolismo da glicose e lípidos. (31) Também diminuiu a produção de TNF-alfa, que estava aumentado nas células do sangue periférico das doentes com SOP. (32) A SFRP5 é uma adipocina anti-inflamatória envolvida na homeostase metabólica que está associada negativamente com IL-6, TNF alfa e FAI. Nas mulheres com SOP, os valores de SFRP5 estavam diminuídos. A metformina aumentou os níveis de SPRP5, e diminuiu os níveis de IL-6 e TNF-alfa, com consequente melhoria das anomalias metabólicas, da taxa de ovulação e da taxa de gravidez. (33) Zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (ZAG) é um tipo de proteína expressa e libertada pelo tecido adiposo. Nos últimos anos, descobriu-se que o ZAG está associado a distúrbios metabólicos como a obesidade e a

insulinorresistência. Os níveis de ZAG eram significativamente mais baixos nas mulheres com SOP, em comparação com as mulheres sem SOP. Mulheres obesas ou com excesso de peso e mulheres com níveis de glicose mais elevados, tinham níveis mais baixos de ZAG. Após 12 meses de tratamento com metformina, verificou-se um aumento significativo dos níveis de ZAG. (34)

O primeiro estudo que referiu um potencial efeito benéfico da metformina na SOP foi publicado em 1994. Neste estudo foi prescrita metformina durante 8 semanas, na dose de 1500 mg, o que culminou numa melhoria significativa em diversos parâmetros tais como a pressão arterial sistólica, sensibilidade à insulina, níveis de androgénios, de FSH e de SHBG. (4) Desde então que a metformina tem sido associada a múltiplos benefícios clínicos e analíticos nas mulheres com SOP, através dos seus efeitos nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. (7) Além do seu efeito na hiperinsulinemia, a metformina consegue diminuir os níveis de androgénios, estimular a ovulação e também contribuir para uma regulação do ciclo menstrual. (9, 35)

Apesar de, virtualmente, a metformina não ter impacto no peso, em vários estudos, é relatada uma associação entre a metformina e a perda de peso. (3) Em comparação com o placebo, a metformina é capaz de diminuir o IMC e o perímetro abdominal. (26)

A metformina é usada, tipicamente, em conjunto com as medidas de estilo de vida. Em cerca de 85-90% das mulheres com SOP, a terapêutica combinada mostrou ser benéfica. (9)

Num estudo realizado em mulheres com obesidade, que visava comparar a metformina com as mudanças de estilo de vida, observou-se uma redução do IMC nos dois grupos, contudo, apenas a metformina conseguiu reduzir os níveis de androgénios. (2) Num outro estudo em mulheres com obesidade e obesidade mórbida, observou-se uma diminuição significativa do IMC independentemente das mudanças de estilo de vida. (2) A associação entre a metformina e as medidas de estilo de vida parece ser mais eficaz do que ambas as intervenções de forma isolada, uma vez que os efeitos metabólicos conseguidos pela metformina, como o aumento da tolerância à glicose e diminuição dos níveis de insulina, são mais eficazes se existir perda de peso e também existe evidência de que a própria perda de peso pode ser potenciada pela metformina. (3, 9)

Com a suspensão da metformina, os benefícios da mesma podem ser perdidos, contudo, a presença concomitante das mudanças de estilo de vida pode ser capaz de manter esses benefícios de forma mais prolongada e diminuir a dose necessária de metformina. (3, 9)

Em relação aos seus efeitos a nível metabólico, existe evidência de que a metformina é capaz de diminuir o risco de progressão e desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com SOP. (2, 3)

A administração combinada de metformina e CHC é recomendada para tratar as alterações do foro metabólico da SOP, especialmente naquelas pertencentes a grupos de alto risco metabólico. (36) Em comparação com o uso isolado de CHC, a combinação de metformina e CHC resultou em melhores valores de glicemia de jejum. (4)

Vários estudos demonstraram que a metformina apresenta um impacto positivo na dislipidemia, com diminuição dos níveis de triglicérides e do colesterol LDL e aumento dos níveis de colesterol HDL. (2, 3, 7, 26) A metformina atua de forma direta no metabolismo hepático dos ácidos gordos livres e de forma indireta ao diminuir a hiperinsulinemia. (2, 3) Além disso, ao reduzir a esteatose hepática também melhora o perfil lipídico. (26)

Estudos recentes demonstraram que a metformina pode melhorar o estado inflamatório subjacente à SOP, tanto indiretamente através do seu efeito nos múltiplos parâmetros metabólicos, como diretamente através do seu efeito anti-inflamatório. (7) A metformina parece melhorar marcadores inflamatórios que são associados a aumento do risco cardiovascular, tais como, a Proteína C reativa, Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), endotelina, entre outros. (3)

Em algumas mulheres com SOP verifica-se a presença de disfunção endotelial. (37) Apesar da obesidade contribuir para isso, há evidência de que a obesidade e a SOP afetam de forma independente a função do endotélio vascular. (2) Num estudo em que o objetivo era avaliar o papel da metformina na disfunção endotelial das mulheres com SOP, esta conseguiu melhorar a função endotelial periférica independentemente da presença de alterações no metabolismo da glicose ou dislipidemia. (37)

Foi sugerido que as alterações hormonais presentes em mulheres com SOP podem influenciar negativamente a formação e densidade mineral óssea. Um estudo destinado a avaliar o impacto da metformina nesse contexto, constatou uma diminuição nos indicadores de renovação óssea após três meses de tratamento com metformina. Isto sugere que a metformina desacelera o processo de remodelação óssea, ajudando a prevenir, conseqüentemente, a perda de massa óssea. (38)

A metformina também apresenta um papel relevante na sintomatologia do foro psiquiátrico que muitas vezes afeta estas doentes, nomeadamente a depressão e a ansiedade. (7) Foi demonstrado que a metformina pode melhorar esta sintomatologia,

indiretamente através do seu impacto a nível hormonal e metabólico, e diretamente através da sua ação na síntese e secreção de neuroesteróides, como a alopregnanolona. (7) Num estudo, a metformina melhorou as mudanças de humor e levou a uma estabilização dos níveis de energia. (39)

Como previamente referido, a disbiose intestinal está relacionada com a fisiopatologia desta doença, e estudos indicam que a metformina pode afetar positivamente a diversidade e composição do microbioma intestinal. (7)

A metformina também é capaz de reduzir os níveis de androgénios, uma vez que consegue diminuir a secreção de LH e aumentar a produção de SHBG. (13) Assim, também pode auxiliar no controlo da sintomatologia derivada do hiperandrogenismo, com capacidade de melhorar o acne e o hirsutismo. (39) Num estudo em que foi dada metformina 500 mg, 3id, durante 8 semanas, os resultados sugeriram que a metformina pode melhorar o acne. (14)

Mulheres com SOP apresentam alta probabilidade de desenvolver NALFD, e estudos variam nas conclusões sobre o impacto da metformina nessa condição. O índice de esteatose hepática é usado para rastrear a NALFD. Num estudo retrospectivo, mulheres não obesas, com SOP mostraram melhorias após sete meses de tratamento com metformina, enquanto não houve benefícios significativos em mulheres obesas. A metformina pode ser mais eficaz em casos menos graves de NALFD, sugerindo que a abordagem terapêutica pode depender do peso inicial e também da gravidade da doença. (40)

Outro fator envolvido na fisiopatologia da SOP, é a HAM. Em vários estudos é relatada a eficácia da metformina a reduzir os níveis de HAM em doentes com SOP, principalmente se níveis superiores a 4,7 ng/ml no início do tratamento. (41)

Em comparação com o placebo, a metformina aumentou a taxa de ovulação e de gravidez em mulheres com SOP. (13, 26) Através do seu efeito na hiperinsulinemia, a metformina consegue induzir a ovulação, porém, é menos eficaz do que o citrato de clomifeno. (23) Contudo, usar a metformina em associação com o citrato de clomifeno, aumenta de forma significativa a ovulação e a taxa de gravidez na SOP, sendo identificada uma relação sinérgica entre os dois. (13, 23, 26) Em suma, enquanto alguns estudos referem que o tratamento com metformina não aumenta as taxas de ovulação e de natalidade, quando comparado com o citrato de clomifeno isolado, outros estudos recomendam a metformina no tratamento da infertilidade da SOP, em combinação com o citrato de clomifeno. (22)

Os efeitos a nível reprodutivo são vários, e pode também ser interessante durante a gravidez em mulheres com SOP. Numa meta-análise, foi demonstrado que o tratamento com metformina pode melhorar a taxa de gravidez, taxa de natalidade e probabilidade de parto vaginal. (35) Por outro lado, também existe evidência de que pode diminuir a possibilidade de parto pré-termo, de hipertensão induzida pela gravidez, de abortamento precoce, pré-eclampsia, restrição do crescimento fetal e diabetes gestacional. (35, 42) Mulheres com SOP apresentam um aumento significativo (2,8 a 4,3 vezes superior) do risco de desenvolver Diabetes Gestacional (DG). A eficácia da metformina na prevenção da DG é controversa, com estudos recentes a indicar que o seu uso antes ou durante a gravidez não reduz a prevalência de DG. (4) Contudo, uma outra meta-análise recente demonstrou que a metformina é mais eficaz do que as alterações dietéticas, na diminuição do risco de DG. (35)

Quando usada em conjunto com técnicas de procriação medicamente assistida, nomeadamente a FIV, apresentou menor taxas de Síndrome de Hiperestimulação do Ovário (SHO), e taxas mais altas de ovulação e gravidez, em comparação com o placebo. (22, 42)

Como previamente discutido, a disfunção metabólica em grávidas com SOP compromete a função placentária de fetos femininos. Num estudo com modelos animais com SOP e insulinoresistência, a metformina durante a gravidez aumentou a concentração fetal de SHBG e reduziu a secreção de citocinas inflamatórias pelas células trofoblásticas *in vitro*. (43)

Num artigo de revisão sistemática, que avaliou a eficácia e a segurança da metformina em comparação com o CHC, concluiu que tanto a metformina isoladamente como o CHC isolado podem ser menos eficazes em melhorar o hirsutismo, em comparação com a metformina combinada com CHC, o que demonstra um possível interesse da associação da metformina com a CHC. (44) Além disso, embora não seja tão eficaz quanto a CHC na regularização do ciclo menstrual, a metformina pode ser uma alternativa em mulheres com contraindicações para a realização de CHC. (3)

A metformina é o sensibilizador de insulina mais utilizado na SOP, devido à sua eficácia e segurança. (7) Nas recomendações internacionais mais recentes, o uso de metformina é indicado como adjuvante das medidas de estilo de vida nomeadamente nas mulheres com IMC superior a 25 (independentemente da presença de distúrbios da glicose ou irregularidade menstrual) para controlo do peso, mas também para prevenir complicações metabólicas e cardiovasculares. (45) Também é indicado em combinação com os CHC ou então quando os CHC estão contraindicados. (7)

Contudo, nem todas as doentes respondem à metformina, e existem diferenças individuais na resposta ao tratamento. (46)

Num estudo que utilizou modelos com base na inteligência artificial com o objetivo de identificar preditores da resposta a metformina em mulheres com SOP, identificaram a presença de oligo-amenorreia e um FAI elevado como os preditores mais fortes. Reforçando a hipótese já presente nos outros estudos de que os efeitos da metformina em mulheres com SOP são pouco dependentes da presença de insulinoresistência. (47)

Num outro estudo, foi investigada a associação entre polimorfismos dos *Organic cation transporter 1* e 2 (OCT1 e OCT2) e a eficácia do tratamento com metformina em doentes com SOP. Os investigadores concluíram que, embora os genes OCT1 e OCT2 não estejam diretamente associados à fisiopatologia da SOP, certos alelos específicos do OCT1 estão relacionados a uma maior sensibilidade à insulina em doentes tratados com metformina. Além disso, observaram interações significativas entre a metformina e esses alelos específicos do OCT1. Em conjunto, estes resultados indicam que o gene OCT1 desempenha um papel crucial na ação terapêutica da metformina, e alterações nesse gene podem influenciar a eficácia do tratamento. (46)

Num estudo que investigou a relação entre determinados microRNAs e a patogénese da anovulação crónica na SOP, bem como os mecanismos de resposta ao tratamento com metformina, os resultados revelaram que as mulheres que recuperaram a ovulação após o tratamento com metformina, apresentavam uma expressão elevada de certos microRNAs relacionados com via de sinalização da insulina, antes do tratamento. No outro grupo de doentes, apesar de também terem tido melhorias no hiperandrogenismo e na obesidade, a ovulação não foi restaurada, e não houve impacto significativo na expressão de microRNAs circulantes. Assim, a expressão diferencial de microRNAs circulantes pode ser utilizada como um indicador para prever a resposta ao tratamento com metformina. (25)

No que diz respeito à dose, geralmente a metformina é prescrita em doses iniciais de 500 mg/dia, e posteriormente aumentada a dose até 2000 mg/dia, se as doentes tolerarem. (26) Doses mais altas podem ser mais eficazes, especialmente em mulheres obesas. (2) Um estudo mostrou que a dose de metformina deve ser ajustada tendo em conta o IMC das doentes, de modo a obtermos o melhor benefício do fármaco. (48)

Já em relação à duração do tratamento, não existe consenso sobre qual deve ser a duração do mesmo. (26) Num estudo para tentar compreender se a duração do tratamento condicionava os efeitos clínicos da metformina após a sua suspensão, foram

comparados dois grupos: um grupo com metformina durante 1 ano e outro grupo com metformina durante pelo menos 3 anos. Seis meses após suspensão da metformina, existiu aumento de peso nos dois grupos. Contudo, no grupo de longa duração esse aumento foi menos extenso e numa menor percentagem de doentes. (45) Em suma, são necessários mais estudos para tentar definir qual a duração de tratamento ideal. (36)

Sobre o perfil de segurança da metformina, a maioria dos estudos sobre a segurança foram realizados em populações de doentes com diabetes mellitus tipo 2, pelo que estudos futuros em doentes com SOP são necessários para conseguirmos estimar de forma mais precisa o risco-benefício desta terapêutica nestas doentes. (36)

Os efeitos secundários mais comuns são gastrointestinais, nomeadamente náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e distensão abdominal, estando presentes em cerca de 10-60% das doentes. (2, 4, 36) Efeitos secundários mais graves, como a acidose metabólica, são mais raros, principalmente se prescritos a doentes com função renal normal. (48)

Existe também uma associação entre o défice de vitamina B12 e o tratamento com metformina. (2, 49) Doentes com SOP e que fazem metformina podem apresentar níveis mais baixos de vitamina B12, especialmente se a duração do tratamento for longa, podendo ser importante fazer uma monitorização mais apertada dos níveis da mesma. (49)

Assim, os efeitos secundários são geralmente ligeiros e autolimitados. Contudo, a presença destes pode levar a uma descontinuação do tratamento. (36) É fundamental adotar algumas medidas que podem diminuir a incidência dos efeitos secundários e aumentar a adesão ao tratamento. Nomeadamente iniciar o tratamento com doses mais baixas, como 500 mg/dia, e realizar incrementos de 500 mg a cada 1 a 2 semanas, até alcançarmos os 2000 mg/dia. (3, 36) Outras estratégias podem incluir a toma da metformina às refeições ou utilizar formulações de libertação prolongada. (3, 13)



## **Agonistas do recetor GLP-1**

O GLP-1 é uma hormona produzida no tubo digestivo que estimula a libertação de insulina e inibe a secreção de glucagon através de um mecanismo dependente da glicose. (2, 3) Este fenómeno ocorre particularmente após a ingestão de alimentos: o conhecido “efeito incretina”. (2) Os agonistas do recetor GLP-1 ligam-se a esses recetores e exercem um efeito que mimetiza o “efeito incretina”. (50, 51) Alterações deste mecanismo são comuns em patologias que cursam com insulinoresistência, tal como a diabetes mellitus tipo 2 e a SOP, existindo evidência da presença de níveis baixos de incretina em doentes com SOP. (26)

Os grandes benefícios desta classe são o menor risco de hipoglicemia, o seu efeito cardioprotetor e o seu efeito na redução do peso. (52) O seu efeito na redução do peso é conseguido por vários mecanismos: eles conseguem diminuir o apetite e aumentar a saciedade ao ligarem-se a recetores no hipotálamo, mas também conseguem atrasar o esvaziamento gástrico e inibir o peristaltismo intestinal ao ligarem-se a recetores no trato gastrointestinal. (52) Esta diminuição do peso vai melhorar a insulinoresistência e a diminuição da tolerância à glicose. (50) Este efeito duplo no controlo do peso e na hiperglicemia, torna esta classe de fármacos muito promissora para doentes com SOP. (22) Além destes mecanismos, estudo em animais demonstraram que o liraglutide afeta o desenvolvimento folicular no ovário através do seu efeito na via fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/AKT. (53)

Os agonistas do GLP-1 incluem o liraglutide, semaglutide, dulaglutide e exenatide. (2) Exenatide e Liraglutide foram recentemente utilizados no tratamento da SOP. (50, 51)

Existem vários estudos que analisam as vantagens do liraglutide em doentes com SOP. Começando pelos efeitos no peso, um estudo explorou o efeito do liraglutide na perda de peso em doentes com excesso de peso ou obesidade com SOP e obteve resultados promissores. (2) Neste estudo, as doentes foram tratadas com uma injeção diária subcutânea de liraglutide durante 4 semanas (dose inicial de 0,6 mg com incremento diário para 1,2 mg e depois 1,8 mg se tolerado) e foram acompanhadas por mais de 27 semanas. No final do estudo, houve uma redução significativa no IMC. (2) Num outro estudo, em comparação com o placebo, 26 semanas de tratamento com liraglutide reduziu significativamente o peso corporal em 5,2 kg. (12) A redução do peso não foi o único efeito metabólico conseguido pelo liraglutide, este também foi capaz de reduzir a gordura visceral, o teor de gordura no fígado e a prevalência de NALFD. (12) Num outro estudo que avaliou o efeito do liraglutide (1,8 mg) na qualidade de vida e depressão em

doentes obesas com SOP, após a terapêutica, ocorreu uma melhoria significativa da qualidade de vida. (2)

Como vimos, os aGLP1 são cardioprotetores e podem ser particularmente importantes em doentes com fatores de risco cardiovasculares, num estudo em que avaliaram os efeitos do tratamento com liraglutide (1,8 mg uma vez por dia) no risco trombótico em mulheres obesas com SOP, em comparação com o controlo, ocorreu uma redução nos marcadores trombóticos, incluindo função endotelial e coagulação. (2, 12)

O liraglutide também foi associado a melhorias nas irregularidades menstruais, a um aumento da SHBG e uma diminuição na testosterona livre e no volume ovárico em comparação com o placebo. (12)

Tal como o liraglutide, o exenatide também demonstrou diminuir o peso e melhorar marcadores endoteliais de mulheres com SOP. (2)

Em relação à combinação destes fármacos com a metformina, esta parece ser superior a cada um destes de forma isolada. (7) A maioria dos estudos indica que os aGLP1 sozinhos ou em combinação com a metformina são associados a uma maior redução do peso, IMC e perímetro abdominal, em comparação com a metformina de forma isolada. (50, 52)

Verificou-se que o liraglutide (1,2 mg por dia) associado à metformina (1000 mg duas vezes por dia) é eficaz na redução do IMC e do perímetro abdominal, particularmente em doentes obesas com SOP com fraca resposta à monoterapia com metformina. (3) Num outro estudo, uma baixa dose de liraglutide (0.6 mg, uma vez por dia) combinado com metformina (850 mg, duas vezes por dia) resultou numa perda de peso significativa. (54) A metformina pode aumentar o efeito “incretina” do liraglutide, logo é necessária uma dose mais baixa de liraglutide, para o mesmo efeito na perda de peso. Além deste efeito no peso, os estudos também mostraram que a combinação melhorou de forma significativa os níveis de colesterol HDL o que mostra mais uma vez o impacto positivo desta classe de fármacos para controlar fatores de risco cardiovasculares. (54) Além de diminuir o peso, a combinação também foi associada a uma diminuição significativa da área de tecido adiposo visceral. (12) Outro estudo comparou a eficácia da monoterapia com metformina (1000 mg, duas vezes por dia) em comparação com a combinação de metformina e liraglutide (1,2 mg, uma vez por dia), em doentes com excesso de peso e SOP. Nos dois grupos verificou-se uma diminuição dos níveis de glicose, regularização dos ciclos menstruais e melhoria de parâmetros antropométricos. Ambos os tratamentos melhoraram os níveis de SHBG e FAI, mas apenas a combinação mostrou melhorias nos níveis de LH, FSH, progesterona e testosterona total. (55)

Em relação à combinação do exenatide com a metformina, num estudo que comparou as monoterapias ou a combinação de ambos, a combinação metformina (1000 mg duas vezes ao dia) e exenatide (10 µg duas vezes ao dia) foi superior, nomeadamente com efeitos positivos no IMC, insulinoresistência, gordura central e também no hirsutismo e regularização dos ciclos menstruais. (3) Num outro estudo, a combinação de exenatide e metformina reduziu significativamente a glicose em jejum e melhorou os valores de glicose na PTGO, ao contrário da monoterapia com metformina que não alcançou esse efeito terapêutico. (50) Um outro estudo que combinou a metformina (1000mg, duas vezes/dia) ou exenatide (10ug, duas vezes/dia) ou metformina com exenatide (1000 mg + 10ug duas vezes/dia), demonstrou superioridade da terapia combinada em vez dos tratamentos isolados na melhoria do ciclo menstrual e da taxa de ovulação. (22)

Um outro efeito do tratamento com exenatide e metformina foi alterações nos níveis circulantes de ZAG. (22) Um estudo verificou que o tratamento, tanto com metformina como com exenatide, regulou positivamente os níveis séricos de ZAG em mulheres com SOP. (34)

A combinação de exenatide com metformina foi mais eficaz do que a metformina de forma isolada a melhorar resultados reprodutivos como taxas de gravidez, taxas de ovulação e níveis de hormonas sexuais (maior aumento do FSH e SHBG e diminuição do DHEAS). (56) Além disso, foi mais eficaz a promover perda de peso e melhoria da insulinoresistência. (56)

Além disso, descobriram que os níveis de PCR eram mais baixos nas doentes tratadas com exenatide do que nas doentes tratadas com metformina. (56) Estudos prévios indicaram que o exenatide pode apresentar um potencial efeito anti-inflamatório, contudo o mecanismo subjacente permanece desconhecido. (56)

Num estudo que avaliou a eficácia do exenatide em relação à fertilidade de mulheres com SOP, a combinação do exenatide com citrato de clomifeno ou a monoterapia com exenatide, apresentou uma melhoria significativa nas taxas de gravidez, e foi superior ao tratamento com metformina ou à combinação metformina e citrato de clomifeno. (24) Num outro estudo, a combinação de doses baixas de liraglutide adicionado à metformina, foram superiores à metformina isoladamente no aumento da taxa de gravidez por FIV em mulheres obesas inférteis com SOP. (51)

Estudos animais demonstraram que o efeito da perda de peso conseguido por estes agentes também está relacionado com a regulação da composição da flora intestinal. (57) Num estudo clínico que investigou o efeito do exenatide e da metformina nas mudanças na composição e função do microbioma intestinal em mulheres com SOP

com obesidade, foi demonstrado que tanto o exenatide combinado com a terapia com metformina quanto a monoterapia com metformina podem melhorar a diversidade e abundância da microbioma. (57)

O beinaglutide é um GLP-1 humano recombinante de ação curta (rhGLP-1) com cerca de 100% de homologia com o GLP-1 humano. (58) Estudos em doentes com diabetes demonstraram a sua eficácia na redução do peso e melhoria do controlo glicémico em doentes com excesso de peso. (58) A associação de beinaglutide em baixas doses com metformina, em comparação com a monoterapia com metformina em altas doses promoveu uma maior perda de peso, melhorou o hiperandrogenismo e levou a um melhor controlo glicémico, embora sem vantagens na morfologia ovárica. (58)

Estes fármacos são habitualmente bem tolerados, mas doses mais altas geralmente estão associadas a uma maior frequência de efeitos adversos gastrointestinais, como náusea e dispepsia. (52, 54) Os efeitos adversos ocorrem principalmente nas primeiras semanas de tratamento e uma titulação gradual da dose pode diminuir a sua incidência. (51) Em comparação com a metformina, uma meta-análise não mostrou diferença significativa entre os efeitos adversos gastrointestinais da metformina e dos aGLP-1. (51) Contudo, outra meta-análise relatou que a incidência de náuseas e cefaleias foi maior em doentes com SOP tratadas com aGLP-1 do que naquelas que foram tratadas com metformina. (52) Prurido e endurecimento no local da injeção foram efeitos colaterais comuns após a administração subcutânea de exenatide. (50) Além disso, o facto destes fármacos serem injetáveis pode levar a uma menor adesão terapêutica. (36)

Apesar desta classe de fármacos ser muito eficaz na diminuição do peso, alguns estudos relatam um aumento de peso (média de 5kg) após o término da terapêutica, fator que devemos ter em conta e explicar às doentes a importância de adotar medidas de estilo de vida saudável juntamente com a terapêutica farmacológica. (22)

## Inositóis

O inositol tem sido utilizado como suplemento dietético no tratamento de diversas patologias incluindo a diabetes mellitus tipo 2 e a SOP. (2) O inositol é um açúcar carbocíclico presente em abundância nas células humanas, sintetizado principalmente no fígado e nos rins, que também está presente em alimentos como os legumes, cereais e carne. (2) O mio-inositol e o D-chiro-inositol são as formas mais presentes em humanos e ambos atuam como segundos mensageiros intracelulares na sinalização da insulina. (2, 3, 7) O mio-inositol regula a captação celular e o uso de glicose, já o D-chiro-inositol controla a síntese de glicogênio. (3) No ovário, o mio-inositol está envolvido na captação de glicose, mas também atua como segundo mensageiro da sinalização do FSH, levando a uma diminuição do ratio LH/FSH, aumento da SHBG e diminuição dos níveis de testosterona sérica, desempenhando um papel fulcral no desenvolvimento dos oócitos. (3, 59) Além desta função, o mio-inositol atua como segundo mensageiro da sinalização do cálcio, o que também influencia o desenvolvimento do oócito. (60) Já o D-chiro-inositol está envolvido na síntese de androgênios mediada pela insulina, tendo um efeito indireto no ovário. (3, 59) Uma concentração elevada de D-chiro-inositol pode inibir a aromatase, uma enzima que converte androgênios em estrogênios. (60) Em contrapartida, estudos recentes, mostram que os mio-inositol aumenta a síntese do recetor de FSH e da aromatase nas células da granulosa, provavelmente através de um mecanismo de ação independente do FSH. Assim, o mio-inositol e o D-chiro-inositol têm funções opostas no ovário. (61)

O mio-inositol é convertido em D-chiro-inositol pela epimerase, uma enzima dependente e estimulada pela insulina. (7, 60) O ratio mio-inositol/D-chiro-inositol é diferente em vários tecidos e também em certas patologias, sendo que no ovário é habitualmente 100/1. (60) A atividade da epimerase é estimulada pela insulina e reduzida na presença da insulinoresistência. (36) Em mulheres com SOP e hiperinsulinemia, a atividade enzimática da epimerase está aumentada, levando assim a uma diminuição da relação mio-inositol/D-chiro-inositol. (36) Ao contrário da maioria dos tecidos, os ovários podem manter a sensibilidade normal à insulina, apesar da presença de insulinoresistência. (62) De acordo com o “paradoxo ovárico”, os ovários nunca se tornam resistentes à insulina e, portanto, a hiperinsulinemia compensatória estimula a atividade da epimerase, causando uma síntese excessiva D-chiro-inositol e diminuição do ratio mio-inositol/D-chiro-inositol. Esta alteração da proporção mio-inositol/D-chiro-inositol pode desempenhar um papel importante na disfunção ovulatória da SOP. (36)

Assim, existe evidência clínica de que a suplementação de mio-inositol e D-chiro-inositol pode beneficiar o tratamento de mulheres com SOP. (60)

Em 1999, foi pela primeira vez relatada a eficácia do D-chiro-inositol no tratamento de mulheres obesas com SOP. (3) O tratamento resultou numa melhoria da sensibilidade à insulina, função ovulatória, hiperandrogenismo, diminuição dos níveis de pressão arterial e níveis de triglicéridos. (3) Contudo, altas doses de D-chiro-inositol (>1200 mg), e durante um período longo (>3 meses), isoladamente, foram consideradas prejudiciais para os oócitos e fertilidade de mulheres com SOP. (3, 7, 10, 62) Como vimos, nos ovários de mulheres com SOP temos um aumento dos níveis de D-chiro-inositol em comparação com os níveis de mio-inositol. Estudos subsequentes sugeriram que o mio-inositol mais D-chiro-inositol deve ser administrado na proporção de 40:1, de modo a restaurar a função ovárica e melhorar o perfil metabólico em mulheres com SOP. (3, 22)

A suplementação com mio-inositol pode melhorar as irregularidades menstruais, e conseqüentemente a ovulação, pode também melhorar a resposta a técnicas de procriação medicamente assistida, nomeadamente ao ser capaz de reduzir a quantidade de FSH recombinante administrada durante os protocolos de estimulação ovárica. (2, 3, 7, 60) Numa meta-análise, que comparou a suplementação com mio-inositol com o placebo, o mio-inositol melhorou significativamente a taxa de ovulação e os perfis metabólicos e hormonais de mulheres com SOP. (60) Em comparação com o placebo, os inositóis diminuem os níveis de testosterona sérica total e livre, androstenediona, aumentam SHBG, e normalizam os ciclos menstruais. (10) Nos últimos anos, vários estudos demonstraram a eficácia significativa dos inositóis (principalmente do mio-inositol) na prevenção da diabetes gestacional. (4) A terapêutica com 4g/dia de mio-inositol levou a um menor risco de alterações na PTGO durante a gravidez. (4) Três revisões que avaliaram a eficácia do inositol na SOP demonstraram benefícios nos níveis de testosterona, DHEAS, androstenediona, redução dos níveis de insulina, redução dos níveis de glicose e HOMA-IR e melhoria da pressão arterial, triglicéridos e colesterol HDL. (4)

A associação de mio-inositol com metformina pode ter uma ação sinérgica e reduzir os efeitos adversos associados. (7) Na maioria dos estudos é referida uma capacidade semelhante entre estes dois fármacos para diminuir o IMC, regular o ciclo menstrual, melhorar a morfologia ovárica, melhorar os scores de hirsutismo e de acne, melhorar desequilíbrios hormonais e metabólicos, nomeadamente níveis de LH, de testosterona ou de insulina, e melhorar também o perfil lipídico. (3, 60, 63) Uma meta-análise que

comparou os dois fármacos em mulheres com SOP não mostrou diferença entre eles para os valores de insulina em jejum, HOMA-IR, testosterona, androstenediona, SHBG e IMC. (4)

No entanto, a combinação de metformina com mio-inositol e D-chiro-inositol mostrou-se mais benéfica em alguns destes parâmetros em certos estudos. (3, 59, 63) Num estudo, foi comparada a terapia combinada de metformina com mio-inositol mais D-chiro-inositol em comparação com a monoterapia com metformina, em mulheres SOP. Um grupo recebeu metformina (500 mg duas vezes por dia) e outro grupo recebeu metformina (500 mg duas vezes por dia) juntamente com mio-inositol (550 mg, duas vezes por dia) e D-chiro-inositol (150 mg, duas vezes por dia), durante 6 meses. (59) Foi observada uma redução significativa no *score* de hirsutismo após seis meses em ambos os grupos. (59) O estudo mostrou ainda um efeito sinérgico e superior da metformina em combinação com mio-inositol e o D-chiro-inositol em termos de melhoria das irregularidades menstruais, pontuação global de acne, níveis de insulina, níveis de LH, relação LH/FSH, perfil lipídico incluindo colesterol HDL e LDL. (59)

Numa revisão sistemática e meta análise que comparou a monoterapia com metformina com a monoterapia com mio-inositol, os níveis de LH e a relação LH/FSH melhoraram apenas com o tratamento com metformina, enquanto uma diminuição significativa nos níveis de DHEA e testosterona foi observada nas doentes que receberam suplementação de mio-inositol em comparação com aquelas que receberam suplementação com metformina. (60)

Contudo, num estudo randomizado controlado que comparou a metformina com o mio-inositol, o mio-inositol não melhorou os parâmetros metabólicos, nomeadamente o peso, níveis de insulina, HOMA-IR e Hb1AC que ficaram iguais e os níveis de glicose em jejum, que até aumentaram. Em contraste, a metformina melhorou os níveis de glicose em jejum, colesterol HDL e o peso. Sendo estes resultados discordantes da maioria dos estudos. (64)

Em relação aos *scores* de qualidade de vida e depressão, num estudo de 12 semanas, verificou-se uma melhoria significativa da qualidade de vida durante a terapêutica com mio-inositol e metformina, contudo, num outro estudos os *scores* de qualidade de vida e depressão permaneceram inalterados durante o tratamento. (64)

Já a combinação de mio-inositol com CHC mostrou um melhor perfil metabólico e um maior efeito anti androgénico do que o uso de CHC isoladamente. (3)

Geralmente, o mio-inositol é recomendado em doses de 2 a 4g por dia. (2) Esta classe de fármacos apresenta uma boa tolerabilidade e tipicamente os efeitos secundários são mais leves e menos frequentes, em comparação com a metformina. (64) A presença de efeitos colaterais gastrointestinais associados à metformina compromete muitas vezes a adesão à terapêutica, sendo uma vantagem desta classe de fármacos a melhor tolerabilidade e melhor adesão terapêutica. (63, 64)

Em suma, atualmente a terapia com inositol é amplamente aceite como um tratamento seguro e eficaz para doentes com SOP, melhorando diversas alterações hormonais e metabólicas típicas da síndrome. Devido à sua tolerabilidade, pode ser associado à metformina ou aos CHC, para reduzir efeitos adversos e ter ação sinérgica. (3)



## Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (ou glitazonas) atuam como agonistas dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma tipo gama (PPAR- $\gamma$ ). (3) Estes recetores nucleares são expressos principalmente nos adipócitos, células  $\beta$  pancreáticas, endotélio vascular, macrófagos e, numa menor percentagem, a nível cardíaco e muscular. (36) A maioria dos estudos em mulheres com SOP refere-se à pioglitazona, existindo alguns que fazem referência à rosiglitazona. (3)

Os seus mecanismos de ação incluem o aumento da utilização e captação periférica da glicose, nomeadamente a nível hepático e muscular, e diminuição da produção da mesma. (2, 3) As tiazolidinedionas são capazes de aumentar a transcrição de genes sensibilizadores de insulina, o que resulta num aumento da expressão de GLUT-4 e de outras proteínas relacionadas com os ácidos gordos. (4) Isto leva a uma diminuição nos níveis de ácidos gordos circulantes o que, conseqüentemente, melhora a dislipidemia. (4, 36) Além disso, há aumento da síntese de adiponectina pelo tecido adiposo, o que aumenta a sensibilidade à insulina. (36) Por fim, as glitazonas também apresentam uma ação anti-inflamatória e anti arteriosclerótica (4, 36)

A rosiglitazona, numa meta-análise que comparava vários agentes insulino sensibilizantes, teve o efeito mais favorável em doentes com SOP em termos de DHEAS, testosterona total, FSH e LH, enquanto a metformina teve melhor desempenho em termos de níveis de estradiol, testosterona livre e androstenediona. Outra meta-análise não mostrou diferenças significativas entre os dois tratamentos em termos de glicemia em jejum, insulina ou HOMA-IR. (36)

O efeito da pioglitazona na melhoria da insulinoresistência, hiperandrogenismo e disfunção ovulatória foi observado em mulheres com SOP. (2, 3, 20)

Em vários estudos que compararam a pioglitazona com o placebo, a pioglitazona foi associada a uma melhoria de múltiplos parâmetros metabólicos nomeadamente uma diminuição dos níveis de insulina, da glicemia em jejum e do *free androgen index*, um aumento da SHBG e também uma melhoria da prova de tolerância à glicose oral. (2, 4) Em contrapartida, uma revisão recente concluiu que a pioglitazona pode melhorar o padrão menstrual na SOP, contudo nenhuma diferença foi encontrada entre a pioglitazona e o placebo, no que diz respeito aos resultados antropométricos, como o IMC, resultados endócrinos e metabólicos como a insulina em jejum, testosterona e SHBG. (36)

Numa meta-análise que comparou o efeito da metformina e da pioglitazona no tratamento da SOP, foi relatada uma melhoria significativa na ovulação e no ciclo menstrual no grupo da pioglitazona. (2, 20) No entanto, houve um aumento acentuado do IMC no grupo da pioglitazona em comparação com a metformina, o que pode ser uma preocupação para o seu uso na SOP. (2) Numa outra meta-análise a comparar os dois fármacos, ambos apresentaram um efeito semelhante na diminuição dos níveis de glicemia em jejum. (4) Num outro estudo a comparar o tratamento com metformina (850 mg, três vezes por dia) e com pioglitazona (30 mg, uma vez por dia), não foram registadas diferenças entre os dois grupos na melhoria do hirsutismo e da insulinoresistência, contudo a pioglitazona foi associada, novamente, a um aumento do IMC. (3)

A combinação de metformina com as glitazonas parece ser mais eficaz do que a metformina isoladamente, apresentando um efeito sinérgico quando usadas em conjunto. (17, 20) De acordo com uma meta-análise, a combinação parece ser superior na melhoria da insulinoresistência, da dislipidemia e na redução dos níveis de testosterona, em comparação com a metformina isoladamente. (20)

Além do efeito benéfico a nível metabólico, a combinação destes fármacos também pode melhorar a sintomatologia do foro psiquiátrico, presente em algumas mulheres com SOP, com vários estudos a relatar os efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos da pioglitazona. (17) Num estudo de 12 semanas, doentes com SOP e sintomatologia psiquiátrica foram divididas em 3 grupos: placebo, metformina (500 mg, 3 vezes por dia) ou uma combinação de pioglitazona e metformina (15 mg de pioglitazona e 500 mg de metformina, 3 vezes por dia). A combinação mostrou vantagens sobre a metformina isolada, culminando numa redução significativa dos sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, a combinação demonstrou inibição da ativação do inflamassoma NLRP3, um impulsor da neuroinflamação, e redução da libertação de citocinas pró-inflamatórias, ambos aumentados na SOP. (17)

Como vimos, estudos anteriores revelaram que a pioglitazona melhorou os ciclos menstruais e ovulação de forma mais eficaz do que a metformina, o que pode indicar um potencial interesse da pioglitazona para o tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. (3) Num estudo sobre a influência da pioglitazona na fertilidade, a combinação de pioglitazona com citrato de clomifeno resultou num aumento do número médio de folículos. (16) Apesar disso, não houve diferença significativa nas taxas de ovulação e gravidez entre os grupos. (16) Já outras pesquisas, sugerem que a pioglitazona pode aumentar a taxa de gravidez. (3, 16, 24) Assim, são necessários mais estudos para

determinar o tempo ideal de administração da pioglitazona antes do tratamento com citrato de clomifeno, podendo ser essa a justificaco para os diferentes resultados entre os estudos. (16) Num outro estudo, apesar do aumento da taxa de gravidez com a pioglitazona, a sua eficácia nas taxas de natalidade foi inferior. Assim, e também devido a ser classificada como categoria C na gravidez, a pioglitazona de forma isolada no é recomendada como a escolha ideal para mulheres inférteis com SOP. (27) Uma abordagem de combinao tripla (citrato de clomifeno, metformina e pioglitazona) mostrou superioridade em termos de taxa de natalidade, gravidez e taxa de aborto espontâneo em comparao com o placebo, sugerindo ser a estratégia terapêutica mais eficaz. (24)

Por fim, no devemos negligenciar que as glitazonas podem estar associadas a efeitos adversos relevantes como aumento de peso, fadiga, edema do pulmo, insuficiência cardíaca congestiva e, em particular, para a pioglitazona, aumento do risco de osteoporose e cancro da bexiga. (2, 36) No entanto, o risco absoluto é baixo em mulheres jovens com SOP. (2) As tiazolidinedionas so globalmente colocadas pela FDA na categoria C para a gravidez. (36) Em comparao com a metformina, as tiazolidinedionas apresentam menos toxicidade gastrointestinal. (4, 42)

Assim, a pioglitazona pode ser particularmente interessante em mulheres resistentes à metformina, ou em doentes cujo aumento de peso no é um problema e o objetivo principal é regular o ciclo menstrual. (3)

## **Inibidores SGLT-2**

Os inibidores do co transportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) são uma classe de fármacos usados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (2) O seu mecanismo de ação consiste na inibição do SGLT-2, no túbulo contornado proximal, o que leva à inibição da reabsorção de glicose e sódio, culminando numa diminuição dos níveis de glicose no sangue, por aumento da glicosúria. (19) A glicosúria consegue reduzir o nível de glicemia em um terço do seu valor. (65) O seu mecanismo de ação é particularmente distinto dos restantes agentes uma vez que a sua ação é independente da insulina, o que leva a uma diminuição do risco de hipoglicemia. (2, 22) Além disso, eles conseguem aumentar a captação de glicose no músculo, diminuir a gliconeogénese no fígado e melhorar a primeira fase de libertação de insulina pelas células beta pancreáticas. (19) Eles também conseguem melhorar a sensibilidade à insulina através de diversas vias moleculares, reduzir o stress oxidativo e a inflamação, e também levam à perda de peso. (2) A perda de calorías e a lipólise (por catabolismo) são os mecanismos pelos quais ocorre a perda de peso com esta classe de fármacos. (65)

Em doentes diabéticos, além dos efeitos nos níveis de glicemia, eles demonstraram um efeito promissor na perda de peso, e também efeito protetor a nível renal e cardiovascular. (2, 22)

Os inibidores da SLGT2 ainda não são utilizados na SOP, mas existem alguns estudos com objetivo de demonstrar o potencial terapêutico desta abordagem, com resultados promissores. (2, 65) Apesar de os recetores SGLT não serem encontrados nos ovários, a sua inibição pode melhorar indiretamente o estado metabólico, alterado em muitas doentes com SOP. (19) O seu mecanismo de ação na SOP ainda não foi totalmente estudado, mas dada a relação da SOP com complicações metabólicas como a obesidade, ou complicações cardiovasculares como a disfunção endotelial ou a dislipidemia, estes fármacos podem ser benéficos, principalmente para evitar complicações a longo prazo associadas a esta síndrome. (19, 65)

Num estudo randomizado de 12 semanas de tratamento com empagliflozina (25 mg) ou metformina (500 mg três vezes ao dia), em mulheres obesas com SOP, o tratamento com empagliflozina demonstrou melhoria significativa dos parâmetros antropométricos e da composição corporal, mas não foram observadas alterações nos parâmetros metabólicos (como os níveis de androgénios ou glicose em jejum) em comparação com o grupo da metformina. (2-4, 19)

Recentemente, a licogliflozina, um inibidor duplo do SGLT1/2, provou ser eficaz no tratamento da SOP. (22) Um estudo randomizado controlado, concluiu que a

licogliflozina (50 mg, três vezes por dia) diminuiu a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo (com diminuição da androstenediona e sulfato de desidroepiandrosterona), em mulheres com SOP. (22, 53)

Num outro estudo para determinar a eficácia de canagliflozina em comparação com a metformina em mulheres com SOP, a canagliflozina não foi inferior à metformina na melhoria dos padrões menstruais, na redução do peso corporal e da massa gorda total. Além disso, mostrou resultados superiores na redução dos níveis de ácido úrico e de DHEAS. (53)

Num outro estudo com mulheres com SOP e excesso de peso ou obesidade comparou-se a eficácia e segurança da combinação de canagliflozina (100 mg, uma vez ao dia) e metformina (1000 mg, duas vezes ao dia) com a monoterapia com metformina (1000 mg, duas vezes ao dia) ao longo de três meses. As mulheres no grupo da combinação apresentaram níveis significativamente mais baixos de testosterona total, área sob a curva para glicose, e área sob a curva para insulina em comparação com o grupo que recebeu apenas metformina. Não foram observadas diferenças significativas em relação à frequência menstrual, peso corporal, índice de massa corporal e vários outros parâmetros, incluindo o perfil lipídico. (66)

Assim, os inibidores da SGLT-2 conseguem reduzir a hiperinsulinemia, mas também têm capacidade de diminuir o DHEAS. Uma redução nos níveis de DHEAS confere proteção contra eventos cardiovasculares. Este efeito duplo tanto na hiperinsulinemia como no hiperandrogenismo, pode quebrar o círculo vicioso de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, a base fisiopatológica da SOP, o que demonstra mais uma vez o potencial interesse desta classe de fármacos para estas doentes. (53)

Estes agentes insulino sensibilizantes são bem tolerados, contudo os eventos adversos mais comuns incluem sintomas gastrointestinais e infecções do trato geniturinário como a candidíase vulvovaginal. (2, 53)

## **Inibidores DPP-4**

Outra classe de agentes insulino sensibilizantes usados na diabetes mellitus tipo 2, são os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), também conhecidos como gliptinas. (2) O seu mecanismo de ação consiste na inibição da DPP-4, uma enzima responsável pela degradação do GLP-1. (2, 3) Apesar de não existir muita bibliografia sobre o uso desta classe na SOP, os fármacos mais estudados até ao momento são a saxagliptina, sitagliptina, alogliptina e linagliptina. (2, 3, 22)

A sitagliptina revelou benefícios promissores na SOP. Em mulheres com SOP, a sitagliptina (100 mg/dia, durante 1 mês) resultou numa diminuição dos níveis de glicose durante PTGO e redução significativa da gordura visceral, apesar de virtualmente esta classe de fármacos não ter efeito no peso. (2, 3, 22) Além disso, em doentes com intolerância à metformina, a sitagliptina (100 mg, quatro vezes ao dia) melhorou a função das células  $\beta$  pancreáticas e a sensibilidade à insulina. (2, 22) Estudos em animais também sugerem que a sitagliptina pode reduzir a glicemia em jejum, diminuir os níveis de androgénios e melhorar a fibrose ovárica, presente em modelos de ratos com SOP. (2) Num outro estudo, cujo objetivo era estudar o efeito da combinação de sitagliptina com a metformina para prevenir o ganho de peso em doentes obesas com SOP, a combinação dos dois medicamentos mostrou-se mais eficiente do que a monoterapia com metformina. (3)

Já em relação à saxagliptina, o efeito desta foi avaliado num estudo que comparava o efeito da saxagliptina isoladamente (5 mg/dia), em combinação com metformina (2000 mg/dia), e também com a metformina isoladamente (2000 mg/dia). Em todos os grupos foi alcançada uma redução significativa dos parâmetros tais como a PCR, HOMA-IR e o peso, sem diferenças entre os dois grupos, com exceção de uma redução significativa da HbA1c no grupo da combinação. (67)

A alogliptina foi estudada num grupo de doentes com SOP e obesidade, que previamente tinham sido medicadas com metformina (1000mg, 2 vezes por dia). Neste estudo as doentes receberam aleatoriamente alogliptina (25 mg, 1 vez por dia) ou alogliptina com pioglitazona (25 mg + 30mg, uma vez por dia). Os investigadores concluíram que a alogliptina isoladamente ou em combinação com pioglitazona, era capaz de melhorar a função das células beta pancreáticas e, conseqüentemente, a insulinoresistência. (22)

Num estudo com modelos animais com SOP, a linagliptina demonstrou uma melhoria significativa na morfologia dos ovários e parâmetros bioquímicos e hormonais. (22)

Esta classe de fármacos é geralmente bem tolerada e dentro das reações adversas mais comuns, incluem-se náuseas, cefaleias, faringite e outra sintomatologia respiratória. (2, 4) Reações de hipersensibilidade foram notificadas com a saxagliptina, embora sejam raras. (2, 4)

Assim, esta classe pode ser particularmente interessante como uma alternativa em mulheres com SOP, que são resistentes às intervenções de estilo de vida e à metformina. (22) Contudo, são necessários mais estudos para avaliar efeitos a longo prazo, por exemplo na prevenção cardiovascular, desta terapêutica. (3)

Tabela 2. Principais características dos agentes insulino sensibilizantes usados na SOP

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Principais efeitos na SOP</b>	<b>Principais efeitos secundários</b>
<b>Metformina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibe a produção hepática de glicose</li> <li>- Aumenta a captação de glicose</li> <li>- Aumenta a sensibilidade à insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhoria da sensibilidade à insulina</li> <li>- Regularização dos ciclos menstruais e melhoria da ovulação e fertilidade</li> <li>- Redução do hiperandrogenismo clínico e analítico</li> <li>- Diminuição da dislipidemia e da doença hepática gordurosa não alcoólica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinais</li> <li>- Défice de vitamina B12</li> </ul>
<b>Agonistas do recetor do peptídeo semelhante a glucagon 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Mimetizam” o efeito incretina</li> <li>- Diminuem o apetite, aumentam a saciedade e atrasam o esvaziamento gástrico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muito eficazes na diminuição do peso</li> <li>- Efeito cardioprotetor</li> <li>- Efeito positivo na doença hepática gordurosa não alcoólica</li> <li>- Em combinação com a metformina, efeito benéfico nomeadamente na insulinoresistência, regularização do ciclo menstrual e taxa de ovulação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinais</li> <li>- Prurido e endurecimento no local da injeção</li> </ul>
<b>Inositóis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atuam como segundos mensageiros intracelulares na sinalização da insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhoram irregularidades menstruais e ovulação</li> <li>- Diminuição do hiperandrogenismo e dislipidemia</li> <li>- Prevenção da diabetes gestacional</li> <li>- Em combinação com a metformina, apresentam efeito sinérgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinais, mas mais leves e menos frequentes em comparação com a metformina</li> </ul>
<b>Tiazolidinedionas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentam a utilização e captação periférica de glicose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhoram a insulinoresistência</li> <li>- Diminuição do hiperandrogenismo</li> <li>- Melhoram a disfunção ovulatória</li> <li>- A combinação com metformina pode ser superior na melhoria da insulinoresistência e na diminuição do hiperandrogenismo e dislipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de peso e edema</li> <li>- Insuficiência cardíaca</li> <li>- Aumenta o risco de cancro da bexiga</li> <li>- Categoria C na gravidez</li> </ul>
<b>Inibidores do co transportador tipo 2 de sódio-glicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibição da reabsorção de glicose e sódio, com diminuição da glicose no sangue por aumento da glicosúria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição do peso</li> <li>- Efeito cardioprotetor</li> <li>- Diminuição dos níveis de glicose e hiperandrogenismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infeções do trato geniturinário como candidíases vulvovaginais</li> </ul>
<b>Inibidores da dipeptidil peptidase 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibição da enzima dipeptidil peptidase 4, que culmina nos aumentos dos níveis do peptídeo semelhante a glucagon 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução da glicose e hiperandrogenismo</li> <li>- Virtualmente, sem efeito no peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas</li> <li>- Cefaleias</li> </ul>



#### **IV. Conclusão**

A fisiopatologia desta síndrome resulta de uma complexa interação entre a insulinoresistência, o hiperandrogenismo, a disfunção ovulatória e outros múltiplos fatores. Esta compreensão da fisiopatologia destaca o papel essencial de uma abordagem terapêutica que atue na insulinoresistência, como os agentes insulino sensibilizantes.

Os resultados obtidos evidenciam a eficácia dos agentes insulino sensibilizantes. A metformina não tem apenas efeito nas manifestações metabólicas da SOP, como também demonstra efeitos positivos na regulação do ciclo menstrual, na função endometrial e na redução de marcadores inflamatórios. Além disso, foi associada ao aumento da taxa de ovulação e gravidez, principalmente em conjunto com o citrato de clomifeno. Os agonistas do receptor GLP1 representam uma opção terapêutica promissora na SOP, com impacto não apenas na hiperglicemia, mas também na insulinoresistência e, principalmente, no excesso de peso. O efeito sinérgico desta classe com a metformina também é uma vantagem. Já os inositóis melhoraram diversas alterações hormonais e metabólicas e podem ser associados à metformina ou aos CHC, dado o seu efeito sinérgico e capacidade de reduzir efeitos secundários. Em relação às tiazolidinedionas, estas demonstraram melhorias significativas na insulinoresistência, hiperandrogenismo e disfunção ovulatória em mulheres com SOP. Combinações de metformina com tiazolidinedionas mostraram efeitos sinérgicos na melhoria da insulinoresistência, dislipidemia, redução dos níveis de testosterona e impacto positivo na sintomatologia psiquiátrica. A inibição do SGLT-2 pode melhorar o estado metabólico associado à SOP, especialmente dado o seu impacto na obesidade, disfunção endotelial e dislipidemia. A combinação dos inibidores da SGLT-2 com a metformina pode oferecer também benefícios adicionais. Já em relação aos inibidores da DPP-4, estes oferecem uma perspectiva promissora no tratamento da SOP, com um efeito positivo em parâmetros metabólicos. Contudo, são necessárias investigações adicionais, uma vez que os estudos ainda são escassos.

A individualização do tratamento, considerando as características específicas de cada doente, é essencial para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida das mulheres com SOP. Cada agente insulino sensibilizante apresenta vantagens específicas que permitem este tratamento individualizado.

Apesar da existência de vários artigos sobre o tema, a literatura ainda é heterogênea, destacando a necessidade de mais pesquisas para compreender os efeitos a longo prazo destes fármacos, especialmente nas comorbidades associadas à SOP.

## **V. Agradecimentos**

Agradeço à Doutora Inês Gante por toda a disponibilidade e conhecimento, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã, por me proporcionarem esta oportunidade e por serem uma constante fonte de motivação.

Agradeço aos meus amigos e família, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Agradeço à minha família em Coimbra, por fazerem destes anos os mais memoráveis da minha vida.

## VI. Referências bibliográficas

1. Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221117966.
2. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820938305.
3. Cignarella A, Mioni R, Sabbadin C, Dassie F, Parolin M, Vettor R, et al. Pharmacological Approaches to Controlling Cardiometabolic Risk in Women with PCOS. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24).
4. Pani A, Gironi I, Di Vieste G, Mion E, Bertuzzi F, Pintaudi B. From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:6276187.
5. Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, Bantouna D, Paparodis R. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes*. 2022;13(1):5-26.
6. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937.
7. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8).
8. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9.
9. Jungari M, Choudhary A, Gill NK. Comprehensive Management of Polycystic Ovary Syndrome: Effect of Pharmacotherapy, Lifestyle Modification, and Enhanced Adherence Counseling. *Cureus*. 2023;15(2):e35415.
10. Greff D, Juhász AE, Vánca S, Váradi A, Sipos Z, Szinte J, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10.
11. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):333-44.
12. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2695-709.

13. Rababa'h AM, Matani BR, Yehya A. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. *Heliyon*. 2022;8(10):e11010.
14. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(5):34-8.
15. Soldat-Stankovic V, Popovic Pejicic S, Stankovic S, Jovanic J, Bjekic-Macut J, Livadas S, et al. THE EFFECT OF MYOINOSITOL AND METFORMIN ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(2):241-7.
16. Amirian M, Shariat Moghani S, Jafarian F, Mirteimouri M, Nikdoust S, Niroumand S, et al. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):302.
17. Guo QJ, Shan J, Xu YF, Hu YY, Huo CL, Song JY, et al. Pioglitazone Metformin Complex Improves Polycystic Ovary Syndrome Comorbid Psychological Distress via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation: A Prospective Clinical Study. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3050487.
18. Tao X, Cai L, Chen L, Ge S, Deng X. Effects of metformin and Exenatide on insulin resistance and AMPK $\alpha$ -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):86.
19. Marinkovic-Radosevic J, Cigrovski Berkovic M, Kruezi E, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: Review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor. *World J Diabetes*. 2021;12(7):932-8.
20. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4).
21. Almalki HH, Alshibani TM, Alhifany AA, Almohammed OA. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):68.
22. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(1):40-50.
23. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(9).

24. Peng G, Yan Z, Liu Y, Li J, Ma J, Tong N, et al. The effects of first-line pharmacological treatments for reproductive outcomes in infertile women with PCOS: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):24.
25. Huang CC, Yang PK, Huang YS, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. The role of circulating miRNAs in mechanism of action and prediction of therapeutic responses of metformin in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 2023;119(5):858-68.
26. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, Sahebkar A, Östlundh L, Al-Rifai RH, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221127142.
27. Peng Q, Chen X, Liang X, Ouyang J, Wang Q, Ren S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome in mice by inhibiting ovarian ferroptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1070264.
28. Kamalipour F, Jalali H, Azarnia M. Comparison the Effect of Metformin and Clomiphene Citrate on Sirtuin3 gene Expression in the Oocytes of Mice with Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J Pharm Res*. 2020;19(4):160-8.
29. García-Gómez E, Gómez-Viais YI, Cruz-Aranda MM, Martínez-Razo LD, Reyes-Mayoral C, Ibarra-González L, et al. The Effect of Metformin and Carbohydrate-Controlled Diet on DNA Methylation and Gene Expression in the Endometrium of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
30. Ohara M, Yoshida-Komiya H, Ono-Okutsu M, Yamaguchi-Ito A, Takahashi T, Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):77.
31. Udesen PB, Glintborg D, Sørensen AE, Svendsen R, Nielsen NLS, Wissing MLM, et al. Metformin decreases miR-122, miR-223 and miR-29a in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect*. 2020;9(11):1075-84.
32. Xiao N, Wang J, Wang T, Xiong X, Zhou J, Su X, et al. Metformin abrogates pathological TNF- $\alpha$ -producing B cells through mTOR-dependent metabolic reprogramming in polycystic ovary syndrome. *Elife*. 2022;11.
33. Zhang Y, Ran Y, Kong L, Geng L, Huang H, Zhang H, et al. Decreased SFRP5 correlated with excessive metabolic inflammation in polycystic ovary syndrome could be reversed by metformin: implication of its role in dysregulated metabolism. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):97.
34. Zheng S, Liu E, Zhang Y, Long T, Liu X, Gong Y, et al. Circulating zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein is reduced in women with polycystic ovary syndrome, but can be increased by exenatide or metformin treatment. *Endocr J*. 2019;66(6):555-62.

35. Drzewoski J, Hanefeld M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin-The Good Old Drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2).
36. Romualdi D, Versace V, Lanzone A. What is new in the landscape of insulin-sensitizing agents for polycystic ovary syndrome treatment. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120908709.
37. Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, Lerman LO, Chang AY. Effect of Metformin on Microvascular Endothelial Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2455-66.
38. Lingaiah S, Morin-Papunen L, Risteli J, Tapanainen JS. Metformin decreases bone turnover markers in polycystic ovary syndrome: a post hoc study. *Fertil Steril*. 2019;112(2):362-70.
39. Artani M, Iftikhar MF, Khan S. Effects of Metformin on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome Among Women of Reproductive Age. *Cureus*. 2018;10(8):e3203.
40. Riemann A, Blaschke M, Jauho-Ghadimi A, Siggelkow H, Gollisch KSC. Metformin Improves the Hepatic Steatosis Index in Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(15).
41. Zhou Z, Chen H, Chu L, Zou Q, Chen Q, Yang J, et al. The effects of metformin on anti-Müllerian hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):123.
42. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, Hiam DS, Melder A, Pundir J, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):257-70.
43. Xie Y, Xiao L, Li S. Effects of Metformin on Reproductive, Endocrine, and Metabolic Characteristics of Female Offspring in a Rat Model of Letrozole-Induced Polycystic Ovarian Syndrome With Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:701590.
44. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):Cd005552.
45. Kravos NA, Janež A, Goričar K, Dolžan V, Jensterle M. Effects of metformin withdrawal after long and short term treatment in PCOS: observational longitudinal study. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):43.
46. Chang HH, Hsueh YS, Cheng YW, Ou HT, Wu MH. Association between Polymorphisms of OCT1 and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7).

47. Garzia E, Galiano V, Marfia G, Navone S, Grossi E, Marconi AM. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):6.
48. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, Cappelli V, Luddi A, Troia L, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):8136-42.
49. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ. Comparison of Serum Vitamin B12 Levels Among Drug-Naïve and Metformin-Treated Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e30447.
50. Ma RL, Deng Y, Wang YF, Zhu SY, Ding XS, Sun AJ. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(23):2882-9.
51. Ma R, Ding X, Wang Y, Deng Y, Sun A. The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(23):e26295.
52. Lyu X, Lyu T, Wang X, Zhu H, Pan H, Wang L, et al. The Antiobesity Effect of GLP-1 Receptor Agonists Alone or in Combination with Metformin in Overweight /Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6616693.
53. Somagutta MR, Jain M, Uday U, Pendyala SK, Mahadevaiah A, Mahmutaj G, et al. Novel Antidiabetic Medications in Polycystic Ovary Syndrome. *Discoveries (Craiova)*. 2022;10(1):e145.
54. Long X, Liu H, Xiong W, Li W, He H, Fu T, et al. Low dose of liraglutide combined with metformin leads to a significant weight loss in Chinese Han women with polycystic ovary syndrome: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2223648.
55. Xing C, Li C, He B. Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2950-63.
56. Ye ZR, Yan CQ, Liao N, Wen SH. The Effectiveness and Safety of Exenatide Versus Metformin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reprod Sci*. 2023;30(8):2349-61.
57. Gan J, Chen J, Ma RL, Deng Y, Ding XS, Zhu SY, et al. Metagenomics study on taxonomic and functional change of gut microbiota in patients with obesity with PCOS treated with exenatide combination with metformin or metformin alone. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2219342.
58. Wen Q, Fang S, Liang Y, Tian Y, Chen Y, Yuan J, et al. Short-term effect of beinaglutide combined with metformin versus metformin alone on weight loss and

metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1156521.

59. Bahadur A, Arora H, Ravi AK, Naithani M, Bahurupi Y, Chaturvedi J, et al. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myoinositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Cureus*. 2021;13(6):e15510.

60. Azizi Kutenaei M, Hosseini Teshnizi S, Ghaemmaghami P, Eini F, Roozbeh N. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):3105-15.

61. Fedeli V, Catizone A, Querqui A, Unfer V, Bizzarri M. The Role of Inositols in the Hyperandrogenic Phenotypes of PCOS: A Re-Reading of Larner's Results. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).

62. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).

63. Bodepudi R, Seher S, Khan SA, Emmanuel S, Shantha Kumar V, Nerella R, et al. Myoinositol Versus Metformin in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41748.

64. Ravn P, Gram F, Andersen MS, Glintborg D. Myoinositol vs. Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Metabolites*. 2022;12(12).

65. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T, et al. The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023;11(4).

66. Zhang J, Xing C, Cheng X, He B. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1003238.

67. Tao T, Wu P, Wang Y, Liu W. Comparison of glycemic control and  $\beta$ -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):14.