



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO
OVÁRIO POLIQUÍSTICO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Rodrigues Sustelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO
OVÁRIO POLIQUÍSTICO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Rodrigues Sustelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

novembro de 2017

DEDICATÓRIA

“ É preciso perder para depois se ganhar, e mesmo sem se ver...

... Acreditar!”

Mariza

Obrigada por tudo.

Obrigada Mãe. Obrigada Pai.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, um agradecimento à minha orientadora, Prof^ª. Doutora Isabel Margarida Costa, por toda a ajuda, pelo apoio e incentivo, pelo seu profissionalismo na partilha de conhecimentos e por toda a disponibilidade, o que contribuiu bastante para a realização desta monografia.

A esta Muy Noble Academia Egas Moniz por todos os valores, pela formação académica, espírito de entajuda e união, uma verdadeira família.

Ao melhor que a faculdade me deu, à Rita, à Mafalda e à Catarina. Sem dúvida que estes 5 anos não teriam sido a mesma coisa se não vos tivesse conhecido, porque encontrei o melhor grupo de trabalho possível e porque encontrei as melhores amigas que alguém pode ter. Agradeço todos os momentos, as alegrias, os sorrisos, a companhia, o carinho, e até mesmo os nervos, a ansiedade e as noites em branco a estudar, que partilhámos sempre todas juntas e que levarei comigo para a vida. As amizades da faculdade são para a vida e vocês serão certamente para sempre!

À minha grande amiga Ivânia pela companhia na realização desta tese, pela ajuda, encorajamento e apoio nos bons e maus momentos.

A todos aqueles que fizeram parte desta grande e longa caminhada e que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que isto fosse possível.

À minha família, em particular aos meus avós, à minha avó Maria e ao meu avô Júlio, por acreditarem sempre em mim e por eu realizar um sonho, que também era o vosso sonho!

Por serem as pessoas mais importantes da minha vida, agradeço do fundo do coração aos meus pais, pelo esforço, dedicação, apoio e amor incondicional em todos os momentos. Por terem acreditado sempre em mim, pelo carinho, pela compreensão e pela paciência nos bons e maus momentos. Obrigada por todas as palavras de conforto, obrigada por me terem ajudado a concretizar este sonho e obrigada por serem os melhores pais do mundo, sem vocês isto não teria sido possível!

RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma doença endócrina reprodutiva que afeta mulheres em idade fértil, sendo considerada a principal causa de infertilidade feminina.

Tanto a etiologia como a fisiopatologia ainda permanecem incertas, no entanto, presume-se que um distúrbio na produção de hormonas sexuais provoque um excesso de secreção de androgénios, considerando-se o hiperandrogenismo como o principal mecanismo fisiopatológico. As manifestações clínicas habitualmente presentes estão relacionadas com a infertilidade, a anovulação crónica, as menstruações irregulares, as manifestações dermatológicas e os distúrbios metabólicos.

Tratando-se de uma síndrome heterogénea, o diagnóstico da doença é uma limitação sendo necessária a exclusão de outras patologias que são fenotipicamente semelhantes.

As abordagens terapêuticas atualmente disponíveis, com indicação farmacológica, para o tratamento da SOP são apenas o citrato de clomifeno, os contraceptivos orais combinados, as gonadotrofinas exógenas e os inibidores da aromatase. Atendendo ao facto de ser uma doença com características variadas, a abordagem farmacológica deve ser individualizada a cada doente sendo comum o uso de terapêuticas combinadas.

Como não existe uma terapêutica específica, têm vindo a ser estudadas novas abordagens terapêuticas tanto para as manifestações clínicas associadas como para as repercussões metabólicas inerentes. Desta forma, é fundamental a pesquisa de novos fármacos, uma vez que esta patologia se associa a diversas complicações e co morbilidades.

Palavras – chave: Síndrome do Ovário Poliquístico; Infertilidade; Hormonas Sexuais; Abordagem Terapêutica.

ABSTRACT

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a reproductive endocrine disease, that affects women during their fertile age and it's considered the main cause for female infertility.

The etiology and pathophysiology remain uncertain, although it has been presumed that a disorder in the hormone production, resulting in excessive levels of androgens, hyperandrogenism, is the main pathophysiological mechanism. The clinical findings usually presented are related to infertility, chronic anovulation, irregular menstrual cycles, dermatologic manifestations and metabolic disorders.

Being a heterogeneous syndrome, the diagnosis is limited, therefore is necessary to exclude other pathologies, that are phenotypic identical.

The current available therapeutic approaches, with pharmacological indication, for PCOS treatment are clomiphene citrate, combined oral contraceptives, gonadotrophins and aromatase inhibitors. Because this is a disease with several characteristics, the pharmacological approach should be individualized to each patient, being common the use of combined therapeutics approaches.

Since there isn't a specific therapy, news therapeutic approaches are being studied for associated clinic manifestations and inherent metabolic repercussions. Thus, is essential, the research for new drugs, once this disease is associated to multiple complications and comorbidities.

Key-Words: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Infertility, Sexual Hormones, Therapeutic Approach.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS | 7 |
| ÍNDICE DE TABELAS..... | 9 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 11 |
| GLOSSÁRIO..... | 13 |
| INTRODUÇÃO..... | 15 |
| DESENVOLVIMENTO | 17 |
| 1. SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO..... | 17 |
| 1.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA | 19 |
| 1.2 CICLO REPRODUTOR FEMININO..... | 23 |
| 1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 26 |
| 1.3.1 MENSTRUAÇÕES IRREGULARES | 26 |
| 1.3.2 INFERTILIDADE..... | 27 |
| 1.3.3 HIPERANDROGENISMO | 27 |
| 1.3.4 DISTÚRBIOS METABÓLICOS | 31 |
| 1.4 DIAGNÓSTICO | 33 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 37 |
| 1.6 QUALIDADE DE VIDA | 41 |
| 2. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS GERAIS..... | 43 |
| 2.1 CONTRACETIVOS HORMONAIS | 46 |
| 2.2 CITRATO DE CLOMIFENO..... | 53 |
| 2.3 GONADOTROFINAS EXÓGENAS..... | 56 |
| 2.4 INIBIDORES DA AROMATASE..... | 60 |
| 2.5 TRATAMENTOS <i>OFF-LABEL</i> NO SOP: | 63 |
| 2.5.1 ESPIRONOLACTONA | 64 |
| 2.5.2 FINASTERIDA | 66 |
| 2.5.3 FLUTAMIDA..... | 67 |
| 2.5.4 METFORMINA | 69 |
| 3. COMPLICAÇÕES E COMORBILIDADES..... | 74 |
| CONCLUSÃO | 75 |
| REFERÊNCIAS..... | 77 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1- Fisiopatologia da SOP..... | 20 |
| Figura 2 - Ciclo menstrual..... | 24 |
| Figura 3 - Escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey | 29 |
| Figura 4 - Diretrizes para o diagnóstico diferencial | 38 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Critérios para o diagnóstico de SOP..... | 34 |
| Tabela 2 - Critérios para síndrome metabólica | 35 |
| Tabela 3 - Níveis de atividade androgénica dos compostos de progestativo | 47 |
| Tabela 4 - Critérios para a indicação da terapêutica com COC na SOP | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CC – Citrato de Clomifeno

CO – Contracetivos Orais

COC – Contracetivos Orais Combinados

DHT – Dehidrotestosterona (*dihydrotestosterone*)

DHEAS – Sulfato de Dehidroepiandrosterona (*Dehydroepiandrosterone Sulfate*)

EAS – Sociedade de Excesso de Androgénios (*Excess Androgen Society*)

EE – Etinilestradiol

ESHRE/ASRM – Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia / Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (*European Society of Human Reproduction and Embriology / American Society for Reproductive Medicine*)

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

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

HCG – Gonadotrofina Coriónica Humana (*Human Chorionic Gonadotropin*)

HDL – Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins*)

HMG – Gonadotrofina Menopáusica Humana (*Human Menopausal Gonadotropin*)

IA – Inibidores da Aromatase

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à insulina tipo 1 (*insulin-like growth fator 1*)

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade (*Low Density Lipoproteins*)

LH – Hormona Luteinizante (*Luteinizing hormone*)

NIH – Instituto Nacional de Saúde (*National Institute of Health*)

OHSS – Síndrome de Hiperestimulação do Ovário (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCOS – Polycystic Ovary Syndrome

RM – Ressonância Magnética

SHBG – Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (*Sex Hormone Binding Globulin*)

SIU – Sistema Intra-Uterino

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

TEV – Tromboembolismo Venoso

TSH – Hormona Estimulante da Tiróide (*Thyroid Stimulating Hormone*)

UI – Unidade Internacional

GLOSSÁRIO

Acantose *Nigricans* – Manifestação cutânea que altera a formação das células na camada da epiderme provocando manchas escuras, espessas e rugosas (Moura, Costa, Bagatin, Sodré, & Manela-Azulay, 2011).

Hipertricose – Doença causada por mutação genética, caracterizada pelo crescimento excessivo dos pêlos em todas as zonas do corpo, excepto nas palmas das mãos e dos pés. Pode ser adquirida por hereditariedade ou pela administração de certos fármacos (Souto, Braga, & Medina, 2008).

Histerossalpingografia – Exame efetuado para avaliar causas de infertilidade, nomeadamente a permeabilidade das trompas de Falópio. Também deteta problemas nos órgãos sexuais femininos, como o útero e o ovário (Direção Geral de Saúde, 2011b).

Pêlo vellus – É o tipo de pêlo que surge após o nascimento, apresentando-se como um pêlo não pigmentado, macio, com tamanho diminuído e encontra-se distribuído uniformemente no corpo (Pasquali & Gambineri, 2014).

INTRODUÇÃO

A longo prazo, a maioria dos casais tem como perspectiva de vida formar família e ter filhos. No entanto, existem muitos casais em que a mulher não consegue engravidar, quer seja por complicações femininas, masculinas ou ambas. (Direção Geral de Saúde, 2011a).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define infertilidade como “uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção”. Para além desta definição, a OMS considera a infertilidade um problema global de saúde e, como tal, propôs estabelecer cuidados de saúde reprodutivos em todo o mundo, até 2015 (Asemota & Klatsky, 2015).

Milhões de pessoas sofrem de infertilidade em todo o mundo e a prevalência é semelhante nos países em desenvolvimento e nos desenvolvidos, embora seja mais dominante nestes últimos. Estima-se que a prevalência da infertilidade atinja cerca de 8 a 12% da população em idade fértil, sendo aceite uma média global de 9% (Inhorn & Patrizio, 2015). Em Portugal, presume-se que a prevalência esteja entre 8 e 9%, o que está dentro dos valores esperados para a população mundial (DGS, 2011a, 2011b).

Tanto em Portugal como a nível mundial a infertilidade é uma perturbação cada vez mais frequente e pensa-se que esteja associada a diferentes estilos de vida como os maus hábitos alimentares, consumo de álcool e tabagismo gradualmente presente. (DGS, 2011a). Para além disso, também se associa a infertilidade a distúrbios hormonais que resultam numa disfunção no sistema reprodutor (Luciano, Lanzone, & Goverde, 2013).

Atualmente, as políticas de saúde dão mais relevância a temas relacionados com a maternidade e não tratam a infertilidade como um tema prioritário, embora seja cada vez mais prevalente e tenha um impacto bastante negativo na qualidade de vida desses doentes. Os casais que sofrem de infertilidade manifestam adversidades relacionadas com a doença, nomeadamente, exclusão social, frustração e transtornos psicológicos como a ansiedade e depressão (Asemota & Klatsky, 2015; DGS, 2011a).

Por outro lado, a pesquisa de novos tratamentos e terapêuticas tem sido um tema emergente e é considerado um dos grandes desafios deste século (Inhorn & Patrizio, 2015).

Sendo a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) uma das principais causas de infertilidade feminina e um dos temas mais relevantes na área da endocrinologia reprodutiva, torna-se fundamental a sua pesquisa, tanto a nível fisiopatológico, como a nível terapêutico (Mohammad & Seghinsara, 2017).

Esta monografia tem como principal objetivo rever as várias opções terapêuticas descritas na literatura para o tratamento da SOP e, também, analisar novas abordagens farmacológicas que têm vindo a ser recentemente documentadas.

A pesquisa bibliográfica para a realização desta monografia foi efetuada com recurso às bases de dados do PubMed, B-on, UpToDate e Science Direct.

DESENVOLVIMENTO

1.SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), como é normalmente conhecida, também pode ser designada de desordem de ovários policísticos, androgenismo funcional do ovário, anovulação hiperandrogénica, anovulação crónica e síndrome de Stein-Leventhal (Azziz et al., 2009; DynaMed Plus, 2017c).

Vallisneri, um médico italiano, foi o primeiro a observar e constatar a presença de quistos nos ovários numa mulher infértil, em 1721. No entanto, Stein e Leventhal são considerados os pioneiros na descoberta e pesquisa da SOP depois de, em 1935, terem estudado um grupo de mulheres que apresentava características semelhantes entre si. Estas mulheres exibiam hirsutismo, menstruações irregulares e alterações na dimensão do ovário. Foram, ainda, os primeiros a constatar a ausência de menstruação, ou seja, amenorreia, que, até então, era desconhecida. Como tratamento, recorreram à cirurgia e conseguiram que todas as mulheres em estudo voltassem a ter menstruação (Dorota, Machaj, & Artur, 2017).

A etiologia da SOP permanece incerta mas pensa-se que esteja relacionada com fatores genéticos e ambientais. No que se refere à fisiopatologia da SOP, vários estudos apontam a resistência à insulina, a anormalidade na esteroidogénese e a obesidade como eventuais responsáveis pela síndrome, no entanto, o tema é bastante controverso (Moura et al., 2011; Souto et al., 2008).

As principais manifestações clínicas desta síndrome são o aumento dos níveis de androgénio, infertilidade, anovulação crónica e distúrbios na morfologia ovariana. O hiperandrogenismo e a disfunção ovulatória não são características clínicas exclusivas de SOP e são frequentemente encontradas noutras doenças. Por isso, o diagnóstico de SOP passa pela exclusão dessas mesmas patologias confundíveis recorrendo-se a um diagnóstico diferencial (Williams, Mortada, & Porter, 2016).

Visto que o diagnóstico é extenso e depende de vários fatores, a prevalência desta síndrome difere consoante os critérios utilizados para o seu diagnóstico (Williams et al., 2016).

Assim, a prevalência da SOP não é homogénea, mas estima-se que afete uma em cada quinze mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo (Andrade et al., 2016; Souto et al., 2008). A SOP é uma das doenças reprodutivas femininas mais frequente,

porém, os dados diferem de autor para autor, sendo mais comum classificar-se a sua prevalência entre 5 a 10% (Melo, Ferriani, & Navarro, 2015; Mohammad & Seghinsara, 2017).

Um estudo português revela que, em Portugal, esta endocrinopatia atinge cerca de 6 a 20% das mulheres em idade fértil. Esta prevalência elevada está de acordo com o descrito pela Associação Portuguesa de Fertilidade, que considera a SOP como uma das principais causas de infertilidade feminina em Portugal (APF, 2006; Marques et al., 2015).

Tendo em conta as particularidades acima referidas, esta síndrome apresenta complicações metabólicas e hormonais a longo prazo. Doenças cardiovasculares, infertilidade, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidémia são as repercussões metabólicas centrais da SOP (Marques et al., 2015; Williams et al., 2016).

1.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Ao longo dos anos têm sido publicados vários estudos relativos à etiologia e fisiopatologia da SOP, no entanto, nenhum é claramente elucidativo (Andrade et al., 2016).

Em relação à etiologia, ainda não é conhecida uma causa específica, mas pensa-se que resulte de diferentes interações entre diversos fatores, mais concretamente de características ambientais e genéticas. A SOP é, assim, considerada uma doença etiológica multifactorial (Barthelmess & Naz, 2014; Mohammad & Seghinsara, 2017).

Em 1935, os médicos Stein e Leventhal, apontaram como principal causa fisiopatológica da SOP uma desordem hormonal que resultava numa alteração a nível dos ovários. Atualmente esta teoria ainda é aceite como uma das possíveis causas desta síndrome (Dorota et al., 2017).

Desta forma, na temática da fisiopatologia da SOP, os artigos publicados são mais esclarecedores e, embora também não seja conhecida uma causa específica e concreta, o hiperandrogenismo surge como principal responsável (Andrade et al., 2016). Contudo, vários mecanismos fisiopatológicos estão relacionados com o aumento dos níveis de androgénio em doentes com SOP.

A fisiopatologia está intrinsecamente relacionada com um distúrbio a nível do eixo hipotálamo-hipófise, que perturba a libertação de gonadotrofinas. Este desequilíbrio hormonal faz aumentar a produção de androgénios (Dumesic et al., 2015). Por outro lado, a resistência à insulina também provoca hiperandrogenismo, uma vez que, segundo os estudos demonstraram, há uma diminuição da secreção e síntese da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) na presença de valores elevados de insulina (Souto et al., 2008; Williams et al., 2016). A obesidade também está relacionada com a hiperinsulinémia e com a resistência à insulina e, conseqüentemente, com os elevados níveis de androgénios (Panico et al., 2017).

Deste modo, os mecanismos patológicos acima referidos estão interligados e resultam ambos num excesso de androgénios, como se pode ver pela figura 1. Também se pode constatar que os acontecimentos que levam ao hiperandrogenismo são responsáveis pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático, estimulando ainda mais a concentração de androgénios (Dumesic et al., 2015).

A perturbação que acontece no eixo hipotálamo-hipófise faz aumentar a secreção de gonadotrofinas ao nível da hipófise, o que altera os níveis normais de Hormona Luteinizante (LH) e Hormona Folículo – Estimulante (FSH). A libertação da LH aumenta comparativamente à libertação de FSH, que mantém ou diminui. Estas alterações resultam numa quantidade superior de LH comparativamente a FSH, afetando diretamente a produção de androgénios a nível do ovário. Estas alterações podem afetar igualmente a produção de androgénios a nível do córtex adrenal (Dumesic et al., 2015; Moura et al., 2011).

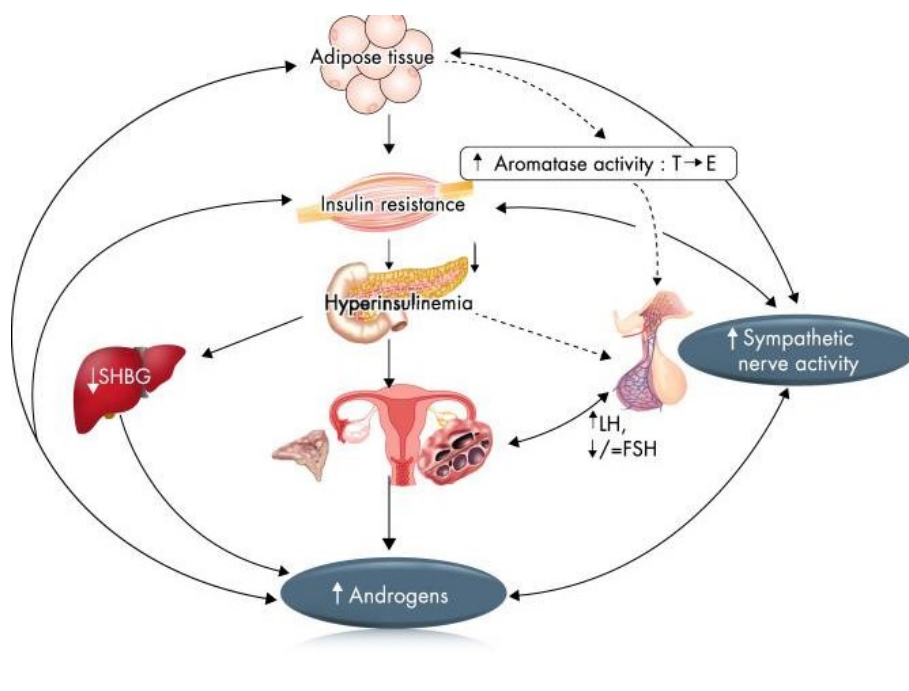


Figura 1- Fisiopatologia da SOP (Retirado de Dumesic et al., 2015).

Num indivíduo saudável, a insulina acumula-se em tecidos sensíveis à insulina, como é o caso do tecido músculo-esquelético. A principal função da insulina no organismo é reduzir os níveis de glicose no sangue através da absorção desses açúcares para os tecidos. A resistência à insulina está associada a um aumento dos níveis de insulina e este fenómeno acontece quando os tecidos sensíveis à insulina perdem essa sensibilidade. Desta forma, não há absorção de glicose para os tecidos e a sua concentração aumenta levando a estados de hiperglicemia (Ye, 2013).

Diferentes estudos referem que a maior parte das mulheres diagnosticadas com SOP apresentam resistência à insulina (Dorota et al., 2017; Marques et al., 2015; Souto et al., 2008). Um estudo português realizado por Marques et al (2015) estima que a insulinoresistência afete cerca de 14 a 24% das mulheres com SOP, porém esta estimativa pode aumentar se a população em causa apresentar um diagnóstico efetivo de infertilidade (Marques et al., 2015).

Apesar da SOP estar associado à resistência à insulina, os ovários das mulheres com este distúrbio permanecem sensíveis à insulina e, deste modo, a quantidade de insulina aumenta bastante nos ovários. Este acontecimento é responsável não só pela hiperinsulinemia, como pelo excesso de produção de androgénios a nível do ovário (Marques et al., 2015).

Por outro lado, os elevados níveis de insulina também têm um efeito inibitório sobre a secreção de SHBG a nível hepático. Se a quantidade de SHBG diminui, automaticamente aumenta a quantidade livre de androgénios circulantes (Dumesic et al., 2015; Williams et al., 2016).

O hiperandrogenismo resultante do processo de resistência à insulina interfere na diminuição da *clearance* renal e hepática da insulina, alcançando-se hiperinsulinemia. A extensa biodisponibilidade, tanto de androgénios, como de insulina, afetam negativamente o desenvolvimento folicular e ovulação na SOP (Lim, Norman, Davies, & Moran, 2013; Souto et al., 2008; Ye, 2013).

Nas últimas décadas, a prevalência da obesidade tem vindo a aumentar em toda a população mundial, com maior incidência nos Estados Unidos e no Reino Unido (Zhang et al., 2014). Estudos indicam que a obesidade é um fator que afeta cerca de metade das mulheres que apresenta SOP (Marques et al., 2015; Panico et al., 2017) e está associada ao aumento de diferentes distúrbios metabólicos, como é o caso de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, a taxas de mortalidade mais elevadas (Zhang et al., 2014).

Para além disso, a obesidade está estreitamente relacionada com a resistência à insulina, principalmente em mulheres obesas com SOP, uma vez que, um aumento da gordura abdominal leva a uma menor sensibilidade à insulina e, por conseguinte, à hiperinsulinemia (Lerchbaum, Schwetz, Rabe, Giuliani, & Obermayer-Pietsch, 2014; Macut, Bjekić-Macut, Rahelić, & Doknić, 2017; Zhang et al., 2014).

Alguns estudos efetuados em mulheres obesas com SOP obtiveram resultados semelhantes relativamente ao papel patogénico da obesidade nas conseqüências

metabólicas e reprodutivas (Lim et al., 2013; Marques et al., 2015). Mulheres obesas com SOP apresentaram maior quantidade de androgénio livre, de testosterona total, aumentos dos níveis de glicémia em jejum e de insulina e ainda uma diminuição na hormona SHBG. Estas condições afetam negativamente o estado reprodutivo, exacerbando os sinais e sintomas clínicos já inerentes a esta síndrome, quer seja pelas menstruações irregulares, pela infertilidade ou pela anovulação. Mais uma vez, o excesso de androgénio livre verificado em mulheres com sobrepeso influencia a presença de ciclos menstruais mais alargados devido ao prolongamento da fase folicular e consequente anovulação (Dumesic et al., 2015; Lim et al., 2013).

Apesar da obesidade ser considerada um dos fatores patogénicos relacionados com SOP, ainda não está comprovado que este evento, por si só, seja responsável pela síndrome e são necessários mais estudos nesta área (Barthelmess & Naz, 2014). Contudo, a realidade é que a obesidade influencia de modo negativo estados reprodutivos, para além de piorar significativamente distúrbios metabólicos intensificando o desenvolvimento de outras patologias, como é o caso de diabetes mellitus tipo 2 (Dumesic et al., 2015; Zhang et al., 2014).

Assim, a fisiopatologia da SOP está correlacionada com um distúrbio a nível do eixo hipotálamo - hipófise, que causa uma perturbação nos níveis normais de hormonas, provocando um excesso de androgénios, que se verifica igualmente quando estamos na presença de outros fatores como é o caso de obesidade e resistência à insulina. Inicialmente, a alteração na produção de hormonas era apontada como principal causa patológica da SOP, mas atualmente pensa-se que a obesidade intrinsecamente ligada à resistência à insulina seja a chave do mecanismo fisiopatológico inerente à SOP. No entanto, como se refere mais adiante, tanto a resistência à insulina como a obesidade não são incluídos como um dos critérios para o diagnóstico da doença (Andrade et al., 2016; Dorota et al., 2017).

Incluído nos critérios está o hiperandrogenismo, que é resultado de qualquer um dos acontecimentos referidos. O aumento de androgénios e testosterona contribuem para os distúrbios reprodutivos verificados, atrofia no desenvolvimento dos folículos e menstruações irregulares. Distúrbios metabólicos e manifestações clínicas bem distintas em mulheres com SOP também se devem à presença de hiperandrogenismo (Andrade et al., 2016; Williams et al., 2016).

1.2 CICLO REPRODUTOR FEMININO

Tendo em conta que a SOP não apresenta uma única causa fisiopatológica, mas sim um conjunto de possíveis alterações fisiológicas, torna-se essencial entender o normal funcionamento do ciclo reprodutor feminino, dado que as principais manifestações clínicas desta síndrome interferem na reprodução, quer seja pela anovulação, pelas menstruações irregulares ou pela infertilidade (Williams et al., 2016).

O ciclo menstrual, como o próprio nome indica, é um evento cíclico que ocorre normalmente de 28 em 28 dias em mulheres com ciclos menstruais regulares, mas que pode ser inferior a 18 dias e superior a 35 dias em ciclos menstruais irregulares. Este ciclo caracteriza-se por um conjunto de mudanças que ocorrem não só no útero da mulher, mas também no ovário e é regulado por hormonas a nível do eixo hipotálamo-hipófise e por hormonas produzidas no ovário. No sistema endócrino, eixo hipotálamo-hipófise, é libertado pelo hipotálamo a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e pela adeno-hipófise as hormonas LH e FSH. Ao nível do ovário, é produzido o estrogénio e a progesterona (Seeley et al., 2011).

O ciclo divide-se em 4 fases distintas: a menstruação, seguindo-se a fase folicular ou proliferativa, depois a ovulação e, por fim, a fase secretora ou luteínica. Na fase folicular, os níveis de LH e FSH estão aumentados e aumenta a síntese de estrogénio. Ocorre a ovulação por *feedback* positivo do aumento de LH e FSH. Após a ovulação, desenvolve-se o corpo lúteo, que sintetiza o estrogénio e a progesterona, ocorrendo um *feedback* negativo sobre a libertação de LH e FSH, originando a menstruação (Figura 2) (Seeley et al., 2011).

Mais detalhadamente, no início do ciclo menstrual, o hipotálamo liberta GnRH o que faz aumentar a sensibilidade da adeno-hipófise para estimular a produção e libertação das hormonas LH e FSH. Com o aumento da FSH, desenvolvem-se os folículos ovarianos e, conseqüentemente, aumenta a libertação de estrogénio pelo ovário. Com o aumento do nível sanguíneo de estrogénio, há uma maior secreção de FSH e LH, ocorrendo um *feedback* positivo sobre a secreção dessas hormonas, ao ponto de haver um pico de LH responsável pela ovulação. Após a ovulação a secreção de estrogénio diminui e a de progesterona aumenta, o que leva a um *feedback* negativo sobre a libertação de GnRH pelo hipotálamo e faz baixar os níveis de produção e secreção de LH e FSH, ocorrendo a menstruação (Seeley et al., 2011).

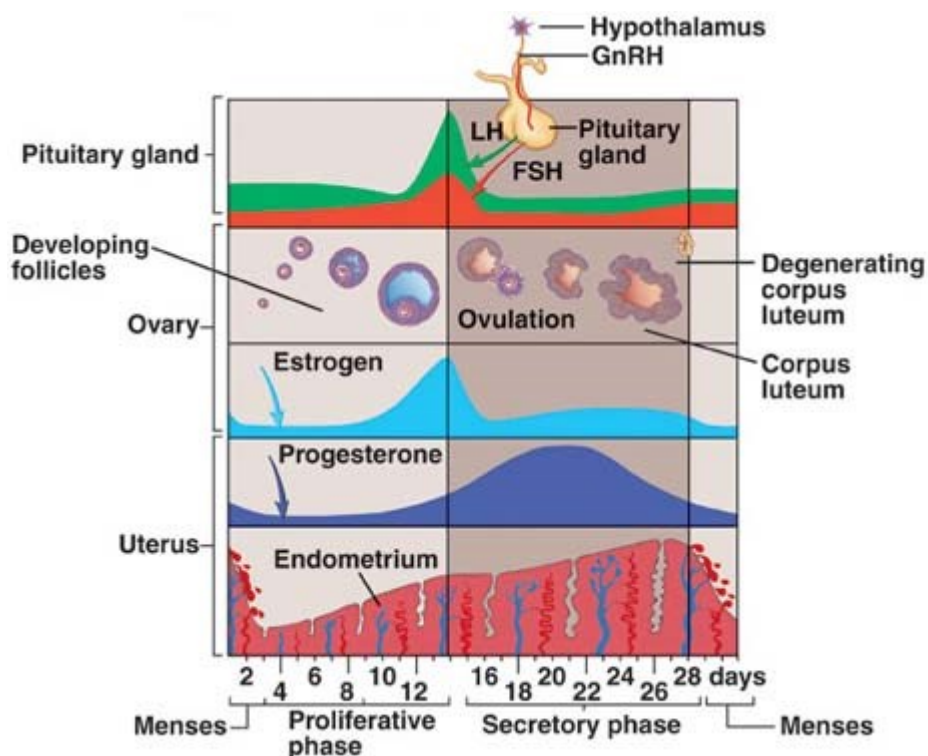


Figura 2 - Ciclo menstrual (Retirado de Seeley et al., 2011).

O processo de ovulação, no ciclo reprodutor, resulta de um conjunto de interações entre o hipotálamo e a adeno-hipófise e, também, da coordenação das diferentes hormonas, nomeadamente, LH, FSH, estrogénio e progesterona.

A anovulação é uma característica comumente encontrada em mulheres com SOP, sendo um dos principais critérios para o diagnóstico desta síndrome. Este processo de anovulação acontece porque o folículo dominante produzido no ovário não é totalmente desenvolvido e, não havendo um folículo maduro, este não se liberta e fica preso no ovário. Pensa-se que o crescimento folicular bloqueie antes de o folículo atingir 10 mm, que é a dimensão de um folículo dominante. Para além disso, supõe-se que os elevados níveis de insulina, concomitantemente com o aumento da secreção de LH, sejam responsáveis pelo impedimento do processo de ovulação, em conjunto com o hiperandrogenismo, manifestação clínica habitualmente presente (Inan & Karadag, 2016; Souto et al., 2008).

Se este evento ocorrer a cada ciclo menstrual, acumulam-se no ovário folículos imaturos, o que resulta numa atrofia do ovário. Numa mulher com SOP, estima-se que

apresente em média 2 a 6 vezes mais folículos no ovário, que uma mulher saudável (Dumesic et al., 2015).

Estudos recentes sugerem que, apesar de serem detetados níveis de FSH nestas mulheres, são encontradas quantidades muito baixas desta hormona relativamente à quantidade detetada de LH. Sendo a FSH a hormona responsável pelo desenvolvimento dos folículos, os seus baixos níveis são insuficientes para alcançar o processo de maturação. Por outro lado, os elevados níveis de LH também prejudicam o desenvolvimento e antecedem a fase secretora do ciclo. A hipersecreção de LH também faz aumentar a quantidade de androgénios que interferem igualmente no crescimento folicular, dado que estimulam o aparecimento de mais folículos primários no ovário (Barthelmess & Naz, 2014; Dumesic et al., 2015).

Em alternativa, também se propõe que os níveis de insulina em conjunto com os elevados níveis de LH interferem na produção de estrogénio e progesterona provocando assim inibição do crescimento folicular (Barthelmess & Naz, 2014; Dumesic et al., 2015).

Como o folículo dominante não está apto a ser libertado do ovário não ocorre a ovulação e conseqüentemente não há menstruação. Este processo de disfunção do ovário é responsável pelas características clínicas principais desta síndrome: menstruações irregulares, anovulação e infertilidade.

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SOP é uma síndrome com características distintas e não segue um padrão comum em todas as mulheres que sofrem desta patologia. Tendo em conta as particularidades descritas no que diz respeito às possíveis causas fisiopatológicas, as manifestações clínicas habituais relacionam-se com menstruações irregulares, infertilidade, hiperandrogenismo e distúrbios metabólicos (Housman & Reynolds, 2014; Souto et al., 2008).

Sendo uma síndrome com apresentação heterogénea e que varia de doente para doente, a observação de manifestações clínicas deve iniciar-se, atendendo à história clínica detalhada dos sinais e sintomas sugestivos de SOP. No entanto, existem mulheres que mesmo não apresentando manifestações clínicas indicativas da síndrome apresentam ovários poliquísticos, pois, em alguns casos, o aparecimento dos sintomas é tardio (Moura et al., 2011; Williams et al., 2016). Por este motivo, o estudo e a avaliação de todas as características são fundamentais para um diagnóstico e consequente tratamento correto.

1.3.1 MENSTRUAÇÕES IRREGULARES

O ciclo reprodutivo feminino tem início na puberdade, na qual os ciclos menstruais são frequentemente irregulares, acontecendo o mesmo quando a mulher está na menopausa. Habitualmente, as mulheres em idade fértil têm ciclos menstruais regulares, idealmente de 28 dias. A regularidade dos ciclos é um dos fatores cruciais na fertilidade feminina, porém diversos distúrbios estão relacionados com menstruações irregulares, incluindo ciclos mais curtos ou ciclos mais longos. Em pacientes com SOP, as alterações ao nível do hipotálamo-hipófise resultam numa disfunção no ovário com perturbações nos valores normais das hormonas. Por outro lado, a resistência à insulina, usualmente associada a esta síndrome, também é uma condição para esta manifestação clínica (Rostami Dovom et al., 2016).

Menstruações irregulares manifestam-se tanto pela presença de ciclos curtos, normalmente menores que 21 dias, como de ciclos longos, normalmente, superiores a 35 dias. Inerentes à definição de menstruações irregulares, estão os termos amenorreia e oligomenorreia. A amenorreia caracteriza-se pela falta de menstruação por um período mínimo de 3 meses consecutivos, com a confirmação da ausência de uma gravidez. Oligomenorreia acontece quando, durante um ano (12 meses), a frequência de períodos

menstruais é inferior a 8 ciclos. Também associados à oligomenorreia estão os ciclos menstruais longos (Boyle & Teede, 2014; Mohammad & Seghinsara, 2017; Souto et al., 2008).

A anovulação crónica e a extensão da fase luteínica no ciclo reprodutor feminino originam ciclos menstruais longos, o que leva a menstruações irregulares (Housman & Reynolds, 2014).

1.3.2 INFERTILIDADE

Como referido anteriormente, a anovulação crónica é uma manifestação comum em mulheres com SOP, que está associada a menstruações irregulares e consequentemente relacionada com a dificuldade em engravidar, que predispõe infertilidade (Barthelmess & Naz, 2014; Housman & Reynolds, 2014).

A prevalência da infertilidade em mulheres que são diagnosticadas com SOP é bastante elevada, todavia não depende exclusivamente da anovulação crónica comumente associada. Existem outras causas de infertilidade em mulheres com esta patologia nomeadamente, uma perturbação ao nível do endométrio, que dificulta a implantação do feto, ou um distúrbio antecipado no desenvolvimento do embrião (Marques et al., 2015; Melo, Reis, Ferriani, & Vieira, 2017).

Apesar do diagnóstico de SOP e presumível infertilidade feminina, é aconselhável o companheiro realizar um teste aos gâmetas masculinos, normalmente um espermograma, para garantir fertilidade masculina. Na mulher, também se recomenda efetuar um exame, designado de histerossalpingografia, que tem como propósito avaliar a permeabilidade das trompas de falópio (Melo et al., 2015). Esta análise à permeabilidade também é necessária para uma escolha mais adequada do tratamento, caso o principal objetivo seja a indução da ovulação (Melo et al., 2015).

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva uma mulher é considerada infértil se estiver a tentar engravidar há mais de 6 meses sem sucesso tendo relações sexuais regulares (2 a 3 vezes por semana) e não usar qualquer método contraceptivo (Melo et al., 2015).

1.3.3 HIPERANDROGENISMO

O hiperandrogenismo é uma manifestação clínica habitualmente encontrada em mais de metade das mulheres diagnosticadas com SOP, mais concretamente, em 60%

das doentes. A avaliação do hiperandrogenismo pode ser bioquímica ou clínica (Barthelmess & Naz, 2014; Buzney, Sheu, Buzney, & Reynolds, 2014; Moura et al., 2011; Souto et al., 2008).

O excesso de androgénios é uma das características mais importantes de todo o processo desta síndrome, não só pelo facto de ser um acontecimento central na fisiopatologia da SOP, mas também, porque é o único critério obrigatório para o diagnóstico da doença, como será especificado mais adiante (Housman & Reynolds, 2014).

Relativamente ao hiperandrogenismo bioquímico, o doseamento de androgénios não inclui apenas a medição de testosterona, quer seja livre ou total. Estudos referem que se deve quantificar igualmente sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e androstenediona. No entanto, ainda não há uma unanimidade em relação aos androgénios a avaliar isto porque, embora, os níveis de DHEAS até possam estar aumentados em mulheres com SOP, poucas pacientes revelam excesso de DHEAS (Buzney et al., 2014; Goodman et al., 2015; Souto et al., 2008). Usualmente é a quantificação de testosterona livre que revela hiperandrogenismo.

A medição bioquímica de hiperandrogenismo pode ser feita utilizando técnicas de espectrometria de massa e cromatografia, mas um dos métodos mais utilizados clinicamente é a medição do índice livre de testosterona, tendo em conta a quantidade de testosterona total e a percentagem de SHBG. A quantificação de excesso de androgénios faz-se através da quantificação de testosterona livre por ser mais específico que a testosterona total (Goodman et al., 2015; Souto et al., 2008).

Não existe um valor de referência para a testosterona, a partir do qual se considerem valores elevados. Este é um ponto crítico no hiperandrogenismo bioquímico, uma vez que, os níveis de testosterona no organismo têm várias condicionantes, pois oscilam consoante a altura do dia ou consoante a fase do ciclo menstrual (Goodman et al., 2015; Souto et al., 2008).

O hiperandrogenismo clínico refere-se a manifestações dermatológicas mais especificamente ao hirsutismo, acne, alopecia androgénica e acantose *nigricans* (Housman & Reynolds, 2014). Na avaliação clínica destas características pode ser evidente a presença de virilização excessiva bem como mudanças no tom de voz e clitoromegalia e, assim sendo, é aconselhável excluir a hipótese de hiperandrogenismo associado a um tumor secretor de androgénios (Buzney et al., 2014; Dorota et al., 2017).

A manifestação clínica cutânea mais frequente nas mulheres com SOP é o hirsutismo. Este caracteriza-se pelo crescimento excessivo de pêlos terminais em zonas de crescimento tipicamente masculinas designadamente na área do queixo, na parte superior do lábio, no tórax, na região abdominal, no peito e nas costas. Para avaliar o grau e severidade do hirsutismo na SOP foi elaborada uma escala, a escala de Ferriman-Gallwey, representada na figura 3. Quanto maior for o número da escala mais severo é o grau de hirsutismo (Buzney et al., 2014; Moura et al., 2011).

Uma das limitações desta escala prende-se com o facto de não estar especificado a partir de que pontuação se considera a presença de hirsutismo, uns estudos referem 6 pontos enquanto outros referem 8 pontos. Outra limitação da escala de Ferriman-Gallwey é não incluir todas as áreas do corpo onde poderá ocorrer crescimento de pêlo terminal. Por outro lado, é uma avaliação que depende do critério clínico do profissional de saúde que está a realizar o diagnóstico (Moura et al., 2011; Souto et al., 2008).

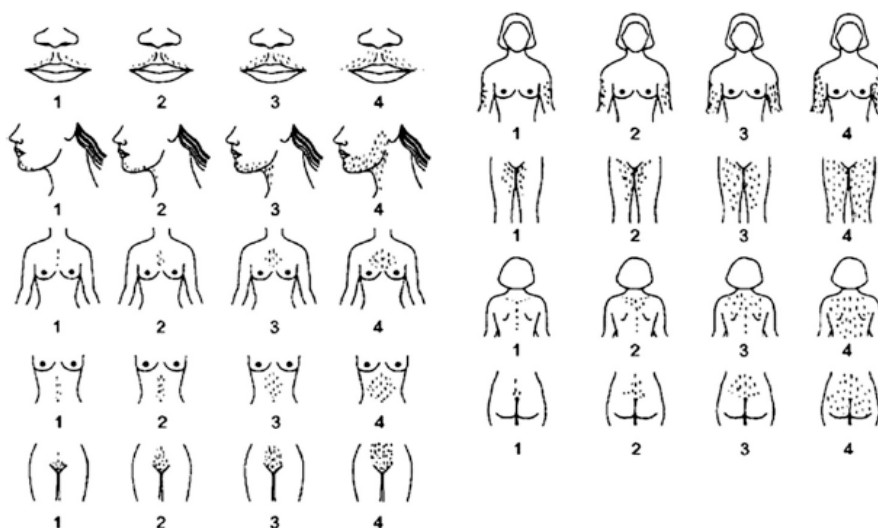


Figura 3- Escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey
(Retirado de Buzney, Sheu, Buzney, & Reynolds, 2014).

O excesso de crescimento de pêlos terminais nas mulheres com SOP está relacionado com a atividade da enzima 5α -redutase que é responsável pela conversão da testosterona em dehidrotestosterona (DHT). Para além do excesso de androgénios, também a resistência à insulina e a obesidade (pelo aumento do fator de crescimento semelhante à insulina e dos níveis de insulina) são responsáveis pelo aumento da atividade da enzima 5α -redutase (Buzney et al., 2014; Moura et al., 2011; Panidis et al.,

2013). Esta enzima possui 2 isoenzimas, em que uma delas está presente nas glândulas sebáceas e a outra encontra-se nos folículos pilosos.

A DHT estimula o crescimento capilar pela transformação de pêlo vellus em pêlos terminais. Pêlo vellus é característico na mulher e no homem como sendo um pêlo suave, de pigmentação clara, com tamanho reduzido e distribuição uniforme. Esta transformação do tipo de pêlo provoca o aparecimento de pêlo terminal, que é mais espesso, comprido e com pigmentação escura em áreas distintas do corpo (Goodman et al., 2015; Moura et al., 2011; Pasquali & Gambineri, 2014).

A avaliação clínica de hirsutismo pressupõe a exclusão de outras causas de excesso de crescimento capilar como a hipertricose ou a administração de certos fármacos que estimulam o hirsutismo (Moura et al., 2011; Souto et al., 2008).

A acne é outra das manifestações clínicas dermatológicas prevalente nas mulheres com SOP. Caracteriza-se por ser uma inflamação cutânea proveniente de um excesso de produção de sebo e descamação de células epiteliais que impulsionam a produção de uma bactéria, o *propionibacterium acnes*, provocando o aparecimento de lesões inflamatórias cutâneas, como é o caso de pústulas, pápulas e comedões. Esta inflamação cutânea aparece vulgarmente na face, pescoço, na zona do peito e nas costas (Chuan & Chang, 2010).

Uma vez mais a presença da enzima 5 α -redutase, que contém uma isoenzima presente nas glândulas sebáceas, é a principal responsável por esta condição. No caso da acne o excesso de testosterona não é o único envolvido nesta inflamação, outros androgénios, tais como a androstenediona e a DHEA também estimulam a produção de sebo, o que conduz a lesões inflamatórias cutâneas (Buzney et al., 2014; Chuan & Chang, 2010; Moura et al., 2011).

Sendo a acne uma manifestação dermatológica frequentemente encontrada na puberdade as adolescentes devem ser avaliadas para sintomas e sinais de SOP, pois estados graves de acne estão associados às principais características de SOP (Buzney et al., 2014).

A alopecia androgénica é igualmente uma manifestação clínica encontrada em mulheres com SOP, no entanto não é tão comum como o hirsutismo e a acne. Está da mesma forma relacionada com a quantidade excessiva de androgénios e

consequentemente com a existência da enzima 5 α -redutase (Buzney et al., 2014; Moura et al., 2011).

As alterações na perda de cabelo, associadas a alopecia androgénica, são mais predominantes na zona central do couro cabeludo, mantendo-se inalterada a parte frontal. Estas características também podem ser encontradas noutras patologias que não a SOP como distúrbios na tiróide ou anemia e, assim, é aconselhável a sua exclusão (Buzney et al., 2014).

Alopecia androgénica como o próprio nome indica é causada pelo excesso de androgénios mas também pela presença da enzima 5 α -redutase e dos baixos níveis de citocromo p450. Contrariamente ao que acontece no hirsutismo, estas condicionantes provocam transformação dos folículos capilares terminais em pêlos vellus através do encurtamento da fase anágena do crescimento capilar, que dura em média 2 a 3 anos (Buzney et al., 2014; Goodman et al., 2015; Moura et al., 2011).

Por fim, o hiperandrogenismo está intrinsecamente relacionado com a obesidade, que, por sua vez, está associado à resistência à insulina, provocando aumentos dos níveis desta. Este fenómeno origina acantose *nigricans*, uma doença cutânea que apresenta hiperpigmentação e excesso de queratina, conduzindo ao aparecimento de manchas acastanhadas na zona do pescoço, região mamária, axilas e virilhas.

O excesso de insulina e a sua ligação aos recetores do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1) estimulam a produção de queratinócitos originando acantose *nigricans* estritamente relacionada com hiperinsulinemia. Esta manifestação cutânea não é tão habitual em mulheres com SOP como as referidas anteriormente (Buzney et al., 2014; Moura et al., 2011).

O hiperandrogenismo é assim responsável por diferentes manifestações nas doentes com SOP.

1.3.4 DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Os distúrbios metabólicos podem ser provocados por diversas condições do organismo, que posteriormente interferem no normal metabolismo. No caso da SOP existem diferentes condicionantes que levam a anomalias metabólicas, mais concretamente, a obesidade, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina (Housman & Reynolds, 2014; Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015; Marques et al., 2015).

A dislipidemia é o distúrbio metabólico mais frequente nas mulheres com SOP, atingindo cerca de 70% das doentes (Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015; Marques et al., 2015). Este distúrbio lipídico implica aumento dos níveis de triglicéridos, e de LDL e diminuição de HDL e, por consequência, o aumento do colesterol total. A alteração verificada no metabolismo lipídico está associada não apenas às condicionantes fisiopatológicas desta síndrome, mas também aos comportamentos alimentares pouco corretos, ao sedentarismo e à predisposição genética (Inan & Karadag, 2016; Marques et al., 2015).

Como referido atrás, a resistência à insulina é uma característica bastante comum na SOP, promovendo uma maior probabilidade de intolerância diminuída à glicose e diabetes mellitus tipo 2. A prevalência destes distúrbios é maior em mulheres com SOP, quando comparada com mulheres saudáveis, mas com um índice de massa corpora (IMC) elevado. (Barthelmess & Naz, 2014; Dumitrescu, Mehedintu, Briceag, Purcarea, & Hudita, 2015; Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015).

Por outro lado, as doenças cardiovasculares também são uma das complicações metabólicas mais habituais na SOP. Estão associadas à presença de obesidade e a todos os distúrbios metabólicos já mencionados. O risco de doenças cardiovasculares é superior se houver: um elevado IMC, dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina, diabetes, dieta pouco saudável, sedentarismo e história familiar de doença cardiovascular. Sendo a maior parte destes fatores característicos de mulheres com SOP, o risco de desenvolver doenças cardiovasculares nesta população também aumenta (Barthelmess & Naz, 2014; Housman & Reynolds, 2014; Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015).

Menos frequente, mas igualmente descrito na literatura, é a doença hepática gordurosa não alcoólica, que se relaciona com a resistência à insulina e com a obesidade pelo aumento do tecido adiposo (Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015).

Atualmente a avaliação clínica de SOP já pressupõe a análise e triagem de alguns distúrbios metabólicos: tensão arterial, perfil lipídico, IMC, glicose em jejum e teste oral de tolerância à glicose. A presença destes fatores é indicativo de síndrome metabólica (Fauser, 2004; Housman & Reynolds, 2014).

1.4 DIAGNÓSTICO

A SOP é um distúrbio endócrino que, como já foi referido, apresenta diferentes manifestações clínicas que diferem de mulher para mulher. Por isso, o diagnóstico deve começar pelo registo da história pessoal de cada doente acompanhado de um exame clínico. Nesse exame, o médico deve avaliar quais os sinais sugestivos de SOP, nomeadamente manifestações cutâneas como a acne, o crescimento excessivo dos pêlos, a alopecia, as variações constantes de peso, as manifestações ginecológicas como menstruações irregulares, a anovulação e a infertilidade e por fim questionar as doentes sobre possíveis distúrbios metabólicos como a diabetes mellitus tipo 2, a dislipidemia, a hipertensão, a obesidade e as doenças cardiovasculares (Williams et al., 2016).

No entanto, para um diagnóstico exato de SOP, é fundamental estabelecer critérios específicos que descrevam as principais características desta síndrome.

Os primeiros critérios para o diagnóstico de SOP foram propostos pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), em 1990, e incluíam simultaneamente a presença de oligo-anovulação e sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo. Estes critérios requerem, ainda, a exclusão de patologias que também possam manifestar hiperandrogenismo e anovulação (Tabela 1) (Fauser, 2004).

A oligo-anovulação é o termo utilizado quando a mulher não liberta o óvulo do ovário e não apresenta menstruações por um longo período de tempo, normalmente menos de 8 ciclos menstruais por ano. Manifesta-se igualmente quando a mulher tem ciclos menstruais superiores a 35 dias, com menos de 6 meses de intervalo. (Mohammad & Seghinsara, 2017).

O hiperandrogenismo clínico caracteriza-se pela presença de manifestações cutâneas como o hirsutismo, a acne e a alopecia androgénica. A nível bioquímico, não há um consenso nos valores séricos de androgénios mas tanto os níveis de testosterona total e livre como de DHEAS devem ser analisados.

Em 2003, os critérios para o diagnóstico foram revistos pelo consenso de Rotterdam em conjunto com a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia – Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM). Neste consenso adicionou-se um novo critério aos dois anteriores para o diagnóstico de SOP (Tabela 1) (Fauser, 2004; Moura et al., 2011).

O novo critério requer a presença de ovários poliquísticos diagnosticados através de um exame de ultra-som. Se no exame for detetada a presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 a 9 mm de diâmetro ou se for encontrado um volume de ovário aumentado, superior a 10 cm³, confirma-se a presença de ovários poliquísticos. No caso de ser encontrado um corpo lúteo ou um folículo com dimensões maiores, superior a 10 mm, o exame deverá ser repetido no ciclo seguinte para excluir a hipótese de um falso diagnóstico (Fauser, 2004).

Após este consenso, o diagnóstico de SOP passou a requerer a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, oligo-anovulação e ovários poliquísticos, sendo que não é necessário a presença simultânea dos três critérios mas sim de dois deles.

Posteriormente, em 2006, a Sociedade de Excesso de Androgénios (EAS) definiu o hiperandrogenismo como critério fundamental para o diagnóstico de SOP acompanhado de oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos. O excesso de androgénios foi considerado o critério principal, devendo estar sempre presente no diagnóstico de SOP, devido ao facto de ser um fenómeno central na fisiopatologia desta síndrome. (Fauser, 2004; Mohammad & Seghinsara, 2017)

Assim, para o diagnóstico de SOP o hiperandrogenismo é o critério obrigatório associado a oligo-anovulação ou a ovários poliquísticos ou a ambos (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios para o diagnóstico de SOP (Adaptado de Moura et al., 2011).

| | |
|---|--|
| NIH – 1990 (Simultaneamente 1 e 2) | 1- Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; 2- Oligo-anovulação; Exclusão de distúrbios relacionados. |
| Consenso Rotterdam ESHRE/ASRM – 2003 (Necessário dois dos três critérios) | 1- Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; 2- Oligo-anovulação; 3- Ovários poliquísticos; Exclusão de distúrbios relacionados. |
| EAS – 2006 (Critério 1 com o 2 e/ou 3) | 1- Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; 2- Oligo-anovulação; 3- Ovários poliquísticos; Exclusão de distúrbios relacionados. |

A escolha do critério a utilizar pelo profissional de saúde é um ponto crítico no diagnóstico de SOP, uma vez que a prevalência da doença varia consoante o critério utilizado. Um estudo de Moura et al (2011) revela que utilizando os critérios de Rotterdam a predominância da SOP é cinco vezes superior do que quando se utiliza os primeiros critérios propostos (Moura et al., 2011).

Para além dos critérios propostos para o diagnóstico de SOP o consenso de Rotterdam sugere, ainda, que não é necessário realizar testes de resistência à insulina, quer para o diagnóstico da doença, quer para a escolha do tratamento a realizar pelo doente, no entanto ainda é um tema controverso. Já as mulheres obesas devem fazer um rastreio para síndrome metabólica, incluindo o teste oral de tolerância à glicose.

Deste modo, foram atribuídos alguns fatores de risco relacionados com a síndrome metabólica, como se pode verificar na tabela 2. Se a mulher apresentar 3 dos fatores presentes na tabela, revela síndrome metabólica, o que contribui para o diagnóstico de SOP (Fauser, 2004).

Tabela 2 – Critérios para síndrome metabólica (Adaptado de Fauser, 2004).

| Fator de Risco | Valores |
|------------------------------------|--|
| Obesidade abdominal | > 88 cm |
| Triglicéridos | > 150 mg/dL |
| HDL | < 50 mg/dL |
| Pressão arterial | ≥ 130 (sistólica) e ≥ 85 (diastólica) mmHg |
| Glicémia em jejum | 110 a 126 mg/dL |
| Teste oral de tolerância à glicose | 140 a 199 mg/dL |

O diagnóstico de SOP não é um diagnóstico fácil e o facto de não haver uma causa direta e específica para a etiologia desta doença é imprescindível seguir os critérios propostos bem como a realização de um exame clínico que avalie todos os possíveis sinais e manifestações. Para o comprovar, há relatos de casos de mulheres que têm um ciclo menstrual regular mas que apresentam hiperandrogenismo e/ou ovários poliquísticos e são diagnosticadas com SOP (Fauser, 2004).

Em suma, SOP é uma síndrome e como tal o seu diagnóstico clínico não pode ser baseado num único critério, mas sim num conjunto de evidências clínicas (hiperandrogenismo, oligo-anovulação e ovários poliquísticos). Como alguns sinais e sintomas da SOP são confundíveis com outras patologias o diagnóstico desta síndrome requer a exclusão de doenças que são fenotipicamente semelhantes à SOP. Assim sendo, torna-se imperioso realizar um diagnóstico diferencial para excluir outras patologias, que poderiam levar a um diagnóstico errado de SOP (Williams et al., 2016).

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial, que é um diagnóstico de exclusão, é extenso e tem o propósito de excluir outros distúrbios que podem manifestar-se da mesma forma que a SOP. Relativamente ao hiperandrogenismo existem outras patologias que o manifestam, bem como a hiperplasia adrenal congénita não clássica, tumores secretores de androgénios, síndrome de Cushing e acromegalia. No que se refere à anovulação também existem vários fatores que podem levar à anovulação sem ser a SOP, nomeadamente, a presença de uma gravidez, mudanças constantes de peso, insuficiência primária do ovário (que é bastante comum na puberdade), amenorreia hipotalâmica, doenças da tiróide, hiperprolactinemia e distúrbios alimentares (Williams et al., 2016).

Tendo em conta as diversas doenças que podem assemelhar-se ao SOP, a sociedade de endocrinologia propôs diretrizes para se proceder ao diagnóstico diferencial de SOP, como se pode ver pela figura 4.

Primeiro, deve fazer-se uma avaliação para saber se o doente apresenta critérios clínicos para SOP, nomeadamente, hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia ou acne) e disfunção ovulatória. Caso não apresente, deve realizar-se uma medição dos níveis séricos de androgénios bem como um exame de ultra-som aos ovários (Legro et al., 2013; Souto et al., 2008; Williams et al., 2016).

Se manifestar critérios clínicos de SOP, inicia-se a exclusão de algumas possibilidades como a gravidez, a disfunção da tiróide, a hiperprolactinemia e a hiperplasia adrenal congénita não clássica. Para eliminar uma possível gravidez, basta realizar um teste à urina, que deteta a presença da hormona Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG) (Legro et al., 2013).

Relativamente à função tiróidea devem medir-se os níveis séricos da hormona estimulante da tiróide (TSH) e estando nos valores normais excluem-se as doenças da tiróide. A medição da TSH é importante, caso esteja aumentada, pode levar a um aumento do volume do ovário e suscitar um diagnóstico errado de SOP (Legro et al., 2013).

A hiperprolactinemia leva normalmente a menstruações irregulares, e por isso é importante medir os níveis da hormona prolactina. Se estiver dentro dos valores padrão, exclui-se a hiperprolactinemia (Souto et al., 2008).

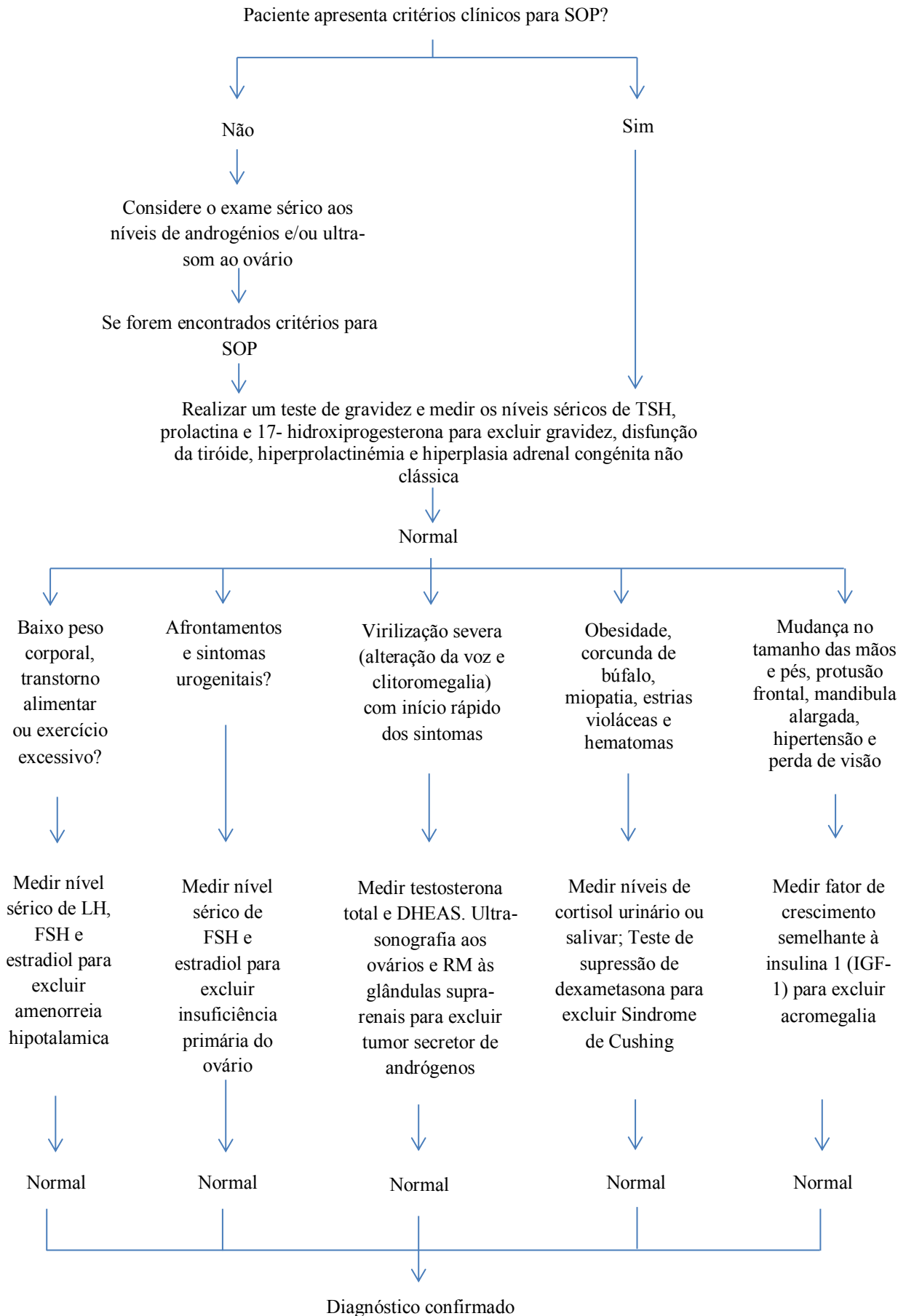


Figura 4 – Diretrizes para o diagnóstico diferencial (Adaptado de Williams et al., 2016).

A dosagem da hormona 17-hidroxiprogesterona é útil para diagnosticar hiperplasia adrenal congénita não clássica, caso apresente valores elevados. A medição dos níveis desta hormona deve ser feita ao início da manhã preferencialmente durante a fase folicular do ciclo menstrual (Legro et al., 2013).

Para as restantes patologias, amenorreia hipotalâmica, insuficiência primária do ovário, tumores secretores de androgénios, síndrome de Cushing e acromegalia é necessário um diagnóstico mais rigoroso que não requer apenas a medição de níveis séricos de hormonas, mas também da avaliação de características clínicas (Legro et al., 2013).

A amenorreia hipotalâmica é um distúrbio comum em mulheres que apresentam mudanças de peso constantes, mais concretamente baixo peso corporal, que praticam exercício físico em excesso ou têm distúrbios alimentares como a anorexia e bulimia. Nestes casos, a medição sérica dos níveis de LH, FSH e estrogénio é vantajosa para ajudar a diagnosticar amenorreia hipotalâmica (Legro et al., 2013; Souto et al., 2008; Williams et al., 2016).

Por outro lado, se a doente apresentar afrontamentos, sintomas urogenitais ou os referidos anteriormente para a amenorreia, também é aconselhável medir a hormona FSH e estrogénio para excluir um diagnóstico de insuficiência primária do ovário (Williams et al., 2016).

Tanto a Síndrome de Cushing como o tumor secretor de androgénios e a acromegalia são responsáveis pelo aumento dos níveis de androgénios. No entanto, cada um destes distúrbios manifesta-se clinicamente de forma diferente. O tumor secretor de androgénios provoca virilização severa, mais concretamente, alteração da voz e clitoromegalia com início rápido dos sintomas. Assim sendo é aconselhável medir os níveis de testosterona e DHEAS, realizar uma ressonância magnética (RM) às glândulas supra-renais e um ultra-som aos ovários para excluir a hipótese de um tumor secretor de androgénios. No caso da Síndrome de Cushing caracteriza-se tipicamente por obesidade, corcunda de búfalo (gordura dorsocervical), miopatia, estrias violáceas e hematomas. É conveniente fazer um teste de supressão de dexametasona e fazer a medição dos níveis de cortisol livre (urinário) e cortisol salivar para confirmar a presença desta síndrome.

A acromegalia também apresenta sinais específicos para o seu diagnóstico. É conhecida como a doença do “gigantismo” e por isso caracteriza-se pela mudança no tamanho das mãos e pés, protusão frontal, mandíbula alargada, hipertensão e perda de visão. Caso apresente estas particularidades o diagnóstico é confirmado medindo-se os níveis de IGF-1 (Legro et al., 2013; Souto et al., 2008; Williams et al., 2016).

Se forem excluídas todas patologias referidas anteriormente confirma-se, finalmente, o diagnóstico de SOP.

1.6 QUALIDADE DE VIDA

A OMS define saúde como “um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença”. Esta definição vai de encontro à importância que o estudo da qualidade de vida tem nas mulheres com SOP, uma vez que, esta síndrome se caracteriza por diferentes fenótipos e uma grande variedade de consequências, entre elas, os distúrbios metabólicos (OMS,1946)

Um dos objetivos de uma doença é conseguir encontrar a sua cura ou, pelo menos, proporcionar ao doente uma vida saudável, com elevada esperança média de vida. Para um estilo de vida saudável não importa apenas a ausência de doença, também é fundamental uma boa relação com o próprio, com as pessoas que o rodeiam e com o meio envolvente.(OMS, 1946); (Panico et al., 2017).

Um estudo de Panico et al (2017) avaliou a qualidade de vida em mulheres obesas e não obesas com SOP. Com o objetivo de avaliar o impacto da obesidade na qualidade de vida destas doentes foram criados 4 grupos de estudo: Grupo 1A – mulheres com SOP e $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$; Grupo 1B – mulheres com SOP e $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; Grupo 2 – mulheres saudáveis; Grupo 3 – mulheres saudáveis obesas. O autor recorreu a 3 testes distintos para avaliar a qualidade de vida, sendo um deles um questionário específico que mede o impacto dos sinais e sintomas característicos de SOP, nomeadamente as emoções, hirsutismo, peso corporal, acne, infertilidade e distúrbios menstruais (Panico et al., 2017).

Os resultados obtidos nos testes efetuados são semelhantes entre si e concluem que o distúrbio endócrino em causa provoca ansiedade, depressão e comportamentos obsessivo-compulsivos independentemente da mulher ser ou não obesa. Um dos testes realizados identifica o aumento de peso como a principal causa de sofrimento e angústia, em particular nas mulheres obesas, o que leva a crer que uma mulher obesa com SOP tem maior suscetibilidade a distúrbios emocionais, psicológicos e físicos. Por outro lado, o estudo demonstrou que o hirsutismo foi considerado um fator determinante na vida social das mulheres com SOP devido ao desconforto visível que provoca quer a nível pessoal e social, quer a nível psicológico (Panico et al., 2017).

Outro estudo avaliou a saúde mental de mulheres com SOP recorrendo a vários inquéritos com domínios na componente física e mental. Os resultados demonstraram que as mulheres com SOP têm um risco superior de ansiedade e depressão, sendo o risco de depressão 8 vezes maior nas mulheres com SOP quando comparadas com

mulheres saudáveis. Neste estudo conclui-se também que o facto de a mulher ser infértil contribui negativamente para estados mais severos de depressão e ansiedade (Tan, Wang, Feng, Li, & Huang, 2017). Nestes casos os profissionais de saúde devem considerar terapêutica medicamentosa dado que certas mulheres descrevem idealizações suicidas perante estados de distúrbios psicológicos (Taghavi, Bazarganipour, Hugh-Jones, & Hosseini, 2015).

Embora não exista um consenso para a definição de qualidade de vida, a OMS, em conjunto com alguns especialistas, definiram qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (OMS, 1995). Esta definição é ampla e inclui domínios em diferentes áreas: sociais, psicológicas, físicas, níveis de independência, meio envolvente, religiões e crenças (Taghavi et al., 2015).

Assim sendo, os estudos anteriores vieram demonstrar que estados de depressão e ansiedade e características físicas como o hirsutismo e o aumento de peso influenciam negativamente a qualidade de vida das mulheres com SOP pondo em causa a realização do trabalho quotidiano e das atividades sociais (Panico et al., 2017); (Tan, Wang, Feng, Li, & Huang, 2017).

Num futuro próximo deveriam ser criadas medidas de suporte e educação, como por exemplo grupos de ajuda emocional e clínico, com o propósito de diminuir o impacto dos problemas físicos, psicológicos e sociais inerentes na qualidade de vida das mulheres com SOP (Barthelmess & Naz, 2014; Taghavi et al., 2015).

2. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS GERAIS

Sendo a etiologia e a fisiopatologia desta síndrome desconhecida, não existe, ainda, um tratamento curativo para a SOP. Desta forma, a abordagem terapêutica incide no tratamento das manifestações clínicas que as doentes apresentam (Barthelmess & Naz, 2014). O controlo dos sintomas, como as irregularidades menstruais, a infertilidade, a anovulação, a acne, o hirsutismo e os distúrbios metabólicos, são o principal foco da terapêutica medicamentosa (Ndefo, Eaton, & Green, 2013; Williams et al., 2016).

Uma vez que as características desta síndrome não são constantes em todas as doentes é necessário individualizar o tratamento tendo em conta os sintomas que a mulher apresenta e o desejo de querer ou não engravidar. Redução dos níveis de androgénios, aumento da tolerância à glicose, regulação dos ciclos menstruais e indução da ovulação são os objetivos principais do tratamento da SOP (Moura et al., 2011). Assim, a escolha da terapêutica deve evidenciar as preferências específicas de cada mulher com o propósito de alcançar resultados no que a doente considerar mais importante (Conway et al., 2014; Williams et al., 2016).

A primeira opção terapêutica a ser considerada em todas as doentes com SOP é a mudança no estilo de vida, mais concretamente, redução do peso corporal através da prática de exercício físico regular associado a uma dieta saudável (De Sousa & Norman, 2016; McFarland, 2012; Melo et al., 2015).

Como descrito anteriormente, o excesso de peso, frequentemente presente nas mulheres com SOP, está relacionado não apenas com a obesidade mas também com a resistência à insulina e aos distúrbios metabólicos.

A redução da gordura abdominal melhora algumas das características comumente encontradas nestas mulheres, nomeadamente, diminuição da resistência à insulina, redução dos níveis de androgénios e secreção de hormonas sexuais em quantidades normais (Moura et al., 2011; Ndefo et al., 2013). Mais concretamente, uma redução de 5 a 10% do peso corporal das doentes com SOP está relacionada com uma diminuição dos níveis de insulina e de androgénios e com o aumento da SHBG. Este acontecimento melhora não só a função reprodutiva, sendo capaz de regular os ciclos menstruais e induzir a ovulação, mas também diminui a resistência à insulina e melhora

os índices hormonais, o perfil lípido e metabólico (Barbieri & Ehrmann, 2016; Matsaseng, 2017; Melo et al., 2015).

A perda de peso é uma medida não farmacológica que ajuda a melhorar algumas características das doentes com SOP, no entanto, ainda não foi estabelecida uma dieta concreta que esteja associada a um melhor resultado e, por isso, a escolha de um regime saudável mais apropriado é estipulado pelo profissional de saúde que acompanhar a doente. Por outro lado, para a prática de exercício físico, aliado a um estilo de vida saudável e que contribui efetivamente para a perda de peso, também não foi definido um plano específico. A escolha mais correta é aquela que contribui para uma maior redução de peso, idealmente atingindo-se um IMC inferior a 30 Kg/m² (Conway et al., 2014; Macut et al., 2017; Matsaseng, 2017).

Apesar da modificação do estilo de vida ser a primeira linha terapêutica para as doentes com SOP, esta medida apresenta algumas desvantagens. Inicialmente é bastante notória a redução do peso corporal nas mulheres obesas, contudo, torna-se difícil manter o peso desejado por longos períodos de tempo. Em mulheres não obesas com SOP estima-se que a perda de peso obtida não seja suficiente para melhorar as características que apresentam (Barthelmess & Naz, 2014; Legro et al., 2013).

Em contrapartida, a mudança do estilo de vida associado a escolhas saudáveis diminuem a probabilidade de certos distúrbios metabólicos a longo prazo, como é o caso das doenças cardiovasculares e da diabetes mellitus tipo 2. A redução de peso também melhora a qualidade de vida das mulheres com SOP, quer a nível físico, quer a nível psicológico e social (Conway et al., 2014; McFarland, 2012).

Deste modo, a redução do peso corporal como medida não farmacológica pode ser uma das opções terapêuticas eficaz em otimizar manifestações clínicas normalmente presentes nas doentes com SOP.

A terapêutica farmacológica da SOP tem como propósito melhorar sinais e sintomas habituais nesta patologia. O tratamento passa pela medicação com contraceptivos hormonais caso a doente sofra especialmente de manifestações dermatológicas, como o hirsutismo, a acne e a alopecia androgénica e de irregularidades menstruais, sendo a principal função dos contraceptivos a redução dos níveis de androgénios biologicamente livres em circulação (Bozdag & Yildiz, 2013).

Na infertilidade, os fármacos usados para induzir a ovulação têm como principal objetivo aumentar a concentração de gonadotrofinas, especialmente de FSH, que nos casos de SOP está comprometida. Os elevados níveis desta hormona promovem o desenvolvimento e maturação do folículo no ovário, o que estimula a ovulação. Para se conseguir alcançar elevados níveis de gonadotrofinas podem ser administrados fármacos orais, como o citrato de clomifeno e os inibidores da aromatase, ou através da injeção de gonadotrofinas exógenas (Conway et al., 2014). Na indução da ovulação a primeira linha terapêutica é o citrato de clomifeno, seguindo-se as gonadotrofinas exógenas, quando há resistência ou contra-indicação ao anterior, e só depois é considerado o tratamento com os inibidores da aromatase como indutores da ovulação (Bouchard, 2010; Yu et al., 2017).

Existem outras abordagens terapêuticas igualmente efetivas, mas sem indicação farmacológica tanto para o tratamento de manifestações clínicas dermatológicas como para a indução da ovulação. Os fármacos anti-androgénios com propriedades farmacológicas nas doentes com SOP são a flutamida, a finasterida e a espironolactona. Qualquer um dos fármacos é vantajoso e efetivo nas manifestações clínicas hiperandrogénicas pelo facto de, independentemente do mecanismo de ação associado, a finalidade ser a redução dos níveis de testosterona (Rocca et al., 2015; Vitek, Alur, & Hoeger, 2015). A metformina, um sensibilizador da insulina normalmente utilizado no tratamento da diabetes mellitus, tem vindo a ser estudado como terapêutica *off-label* na SOP, não apenas para a resistência à insulina, frequentemente presente, mas também, como terapêutica adjuvante nas manifestações dermatológicas, na indução da ovulação e na normalização dos ciclos menstruais. Embora a metformina isolada apresente benefícios terapêuticos, é mais frequente o seu uso concomitante com as restantes opções terapêuticas para um melhor resultado (Barbieri & Ehrmann, 2017; Radosh, 2009; Vitek & Hoeger, 2014).

2.1 CONTRACETIVOS HORMONAIS

Os contraceptivos hormonais são o método anticoncepcional mais utilizado em todo o mundo para evitar uma gravidez indesejada. Existem diversas formas farmacêuticas e dispositivos disponíveis no mercado nomeadamente: pílulas, anéis vaginais, implantes subcutâneos, adesivos e sistemas intra-uterinos (SIU) (Bozdag & Yildiz, 2013).

A contraceção hormonal representa um papel preponderante no tratamento da SOP, mais concretamente, nas irregularidades menstruais e nas manifestações clínicas causadas pelo hiperandrogenismo como a acne, o hirsutismo e a alopecia androgénica.

Nas mulheres com SOP, que não pretendem engravidar, os contraceptivos hormonais são considerados a primeira linha de tratamento, uma vez que visam melhorar sinais e sintomas frequentemente manifestados nestas doentes (Conway et al., 2014; Legro et al., 2013; Williams et al., 2016).

Ainda que os contraceptivos hormonais possam estar disponíveis em diferentes apresentações a maioria das mulheres utiliza as pílulas como método contraceptivo preferencial e no caso das doentes com SOP isso não é exceção (Barthelmess & Naz, 2014; Bozdag & Yildiz, 2013).

Os contraceptivos orais (CO) têm na sua composição hormonas, mais especificamente, os estrogénios e os progestativos. Existem dois tipos de pílulas: as combinadas (COC), que contêm tanto o estrogénio como o progestativo e as pílulas que têm na sua composição apenas o progestativo (Barbieri & Ehrmann, 2016).

Tanto o estrogénio como o progestativo contribuem para a regulação do ciclo menstrual e para a diminuição dos níveis de androgénios e consequentes manifestações clínicas. Assim sendo, o principal mecanismo de ação relaciona-se com o aumento da produção de SHBG e com a diminuição das hormonas FSH e LH no eixo hipotálamo-hipófise (Melo et al., 2017; Soares & Baracat, 2010).

O estrogénio, presente nos COC, aumenta a produção de SHBG que por si só faz diminuir os níveis de testosterona livre. Por outro lado, tanto o estrogénio como o progestativo reduzem a síntese de gonadotrofinas hipofisárias, o que também contribui para a diminuição da produção de testosterona e para a redução dos níveis de androgénios nos ovários (Barthelmess & Naz, 2014; Conway et al., 2014). O progestativo atua eficazmente como antagonista dos recetores de androgénios inibindo a

síntese de testosterona e a sua conversão em DHT pela enzima 5 α -redutase. Sendo o progestativo um antagonista dos recetores de androgénios e tendo o estrogénio a capacidade de aumentar a produção hepática de SHBG, os níveis de androgénios biologicamente livres na circulação diminuem (Melo et al., 2017).

Nas pílulas anticoncepcionais combinadas o principal estrogénio utilizado é o etinilestradiol (EE), que deriva de um estrogénio endógeno natural, o estradiol. Relativamente aos progestativos existem diferentes compostos, que são divididos em 4 gerações, sendo que, na primeira geração os progestativos têm um elevado efeito androgénico e esse efeito vai diminuindo nas gerações seguintes, de modo a que os compostos da quarta geração sejam classificados de progestativos anti-androgénicos. Na tabela 3 estão descritos os níveis de atividade androgénica dos principais compostos de progestativos (Barbieri & Ehrmann, 2016; Bozdag & Yildiz, 2013).

Tabela 3 - Níveis de atividade androgénica dos compostos de progestativo (Adaptado de Barbieri & Ehrmann, 2016).

| Nível de atividade androgénica | Composto de progestativo |
|--------------------------------|--------------------------|
| Alta | Norgestrel |
| | Levonorgestrel |
| Média | Noretindrona |
| | Acetato de noretindrona |
| Baixa | Desogestrel |
| | Drospirenona |
| | Norgestimato |
| | Dienogeste |
| | Acetato Ciproterona |

Inicialmente, os COC tinham na sua composição altas doses de EE, que chegaram a ser superiores a 50 μ g. Posteriormente essas doses elevadas de estrogénio foram associadas a eventos adversos cardiovasculares o que levou à redução da quantidade de EE presente nos COC, sendo atualmente, inferior a 35 μ g em quase todos dos COC disponíveis no mercado (Bozdag & Yildiz, 2013; Conway et al., 2014).

No que se refere à composição dos progestativos, nos COC, estará dependente do composto utilizado mas, nos casos em que a terapêutica com contraceptivos hormonais é indicada nas mulheres com SOP, os progestativos mais aconselhados são os que apresentam um efeito anti-androgénico dado que se consideram os mais efetivos no tratamento das manifestações clínicas hiperandrogénicas (Adeniji, Essah, Nestler, & Cheang, 2016; Moura et al., 2011; Ndefo et al., 2013). Assim, a escolha do COC mais apropriado para uma doente com SOP representa um grande desafio e, atendendo à diversidade de progestativos disponíveis, existem inúmeras pílulas orais combinadas com diferentes doses e composições. Para além disso, estudos indicam que não há um COC que seja superior no tratamento dos sinais e sintomas manifestados pela SOP (Williams et al., 2016).

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia em conjunto com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva sugerem os COC como primeira linha terapêutica nas doentes com SOP que manifestem sinais clínicos de hiperandrogenismo, mas não recomendam nenhuma combinação específica de hormonas. Já a Sociedade Europeia de Endocrinologia sugere o uso de um progestativo em concreto, o acetato de ciproterona, que apresenta atividade anti-androgénica (Melo et al., 2017). O acetato de ciproterona é um fármaco bastante eficaz no tratamento do hirsutismo nas doentes com SOP, uma vez que, o seu principal mecanismo de ação impede que os androgénios em circulação se liguem aos seus recetores ao nível da pele e conseqüentemente a atividade da enzima 5 α -redutase é diminuída. Desta forma, é inibida a transformação do pêlo vellus em pêlo terminal, processo que ocorre quando os níveis de androgénios são elevados e que resulta em hirsutismo. Por outro lado, o acetato de ciproterona está relacionado com um maior aumento de SHBG, mesmo quando comparado com o efeito do EE na redução de androgénios (Bozdag & Yildiz, 2013; Conway et al., 2014; Karaköse, Cakal, Ertan, & Delibaşı, 2013; Moura et al., 2011).

Deste modo, a combinação preferencial de um CO seria uma progesterona com baixa atividade androgénica, como o acetato de ciproterona, em conjunto com um estrogénio, o EE, idealmente numa dose entre 20 e 35 μ g para suprimir os níveis de androgénios e minimizar efeitos adversos cardiovasculares (Barbieri & Ehrmann, 2016; Bozdag & Yildiz, 2013; Conway et al., 2014). A combinação de acetato de ciproterona com EE é comercializado em Portugal com o nome de Diane 35[®] e está relacionado com a melhoria dos sinais e sintomas, frequentemente manifestados pelas doentes com SOP, em apenas 3 meses. Melhoria das manifestações dermatológicas, como o

hirsutismo e a acne, e a regulação dos ciclos menstruais são os resultados efetivos da combinação destes dois fármacos (Moura et al., 2011; Ndefo et al., 2013; RCM Diane 35., 2017).

Como referido, a associação de acetato de ciproterona com o EE é eficaz no tratamento da SOP, contudo, apresenta algumas reações adversas sendo as mais frequentes: as cefaleias, o aumento do peso corporal, a tensão mamária, as alterações de humor e o desconforto abdominal. Alterações no metabolismo hepático, diminuição da libido e cansaço frequente são efeitos secundários associados ao acetato de ciproterona (Conway et al., 2014; Moura et al., 2011; RCM Diane 35, 2017; Souto et al., 2008).

A utilização dos contraceptivos hormonais combinados no tratamento de manifestações clínicas em doentes com SOP apresenta diversos benefícios, mais concretamente, uma redução do risco de cancro do endométrio, onde há uma probabilidade 2 a 3 vezes superior na SOP quando comparado com mulheres saudáveis. O progestativo presente ajuda a prevenir hiperplasia endometrial, que está associada ao uso de terapêuticas só com estrogénios, e que pode resultar em cancro do endométrio. Apresentam, também, um efeito positivo nas manifestações clínicas cutâneas como a acne e o hirsutismo, melhorando a qualidade de vida das doentes que sofrem de SOP. Por fim, previne uma gravidez não desejada (Barbieri & Ehrmann, 2016; Barthelmess & Naz, 2014).

No entanto, os contraceptivos hormonais combinados estão associados a um risco superior de efeitos adversos cardiovasculares. Tendo em conta que na SOP as anormalidades metabólicas fazem parte das manifestações clínicas habitualmente presentes, a utilização de contraceptivos hormonais pode representar uma grande desvantagem. Contraceptivos combinados com EE e progestativos com baixa atividade androgénica estão relacionados com hiperlipidemias: aumento de triglicéridos e de LDL e diminuição de HLD. Para além disso, o uso prolongado de contraceptivos também está relacionado com a diminuição da sensibilidade à insulina (Amiri et al., 2017; Legro et al., 2013; Melo et al., 2017). Assim, um dos grandes obstáculos à terapêutica com contraceptivos hormonais prende-se com o facto de haver maior risco de eventos secundários cardiovasculares, principalmente tromboembolismo venoso (TEV) (Barthelmess & Naz, 2014; Conway et al., 2014). Tendo em conta que as doentes com

SOP têm um maior risco de desenvolver distúrbios metabólicos, entre eles, doenças cardiovasculares, resistência à insulina, alterações no perfil lipídico, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e hipertensão, é necessário avaliar a segurança do tratamento com contraceptivos hormonais combinados, visto que estamos perante uma terapêutica a longo prazo (Barthelmeß & Naz, 2014; Conway et al., 2014; Domecq et al., 2013; Melo et al., 2017).

Deste modo, a OMS propôs critérios com o objetivo de categorizar situações clínicas para as quais o uso da terapêutica com COC está contra-indicado. As categorias para o uso deste tratamento têm em conta se os benefícios superam os riscos ou vice-versa (Tabela 4) (Legro et al., 2013; Melo et al., 2017):

- categoria 1- quando não existem restrições para o uso desta terapêutica;
- categoria 2 - se os benefícios superarem os riscos;
- categoria 3 - caso os riscos superem as vantagens;
- categoria 4- o uso de contraceptivos hormonais está completamente contra-indicado.

Tabela 4 – Critérios para a indicação da terapêutica com COC na SOP (Adaptado de Legro et al., 2013).

| Critério | Classificação adicional | Categoria | | | |
|---------------------|--|-----------|--------|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Idade | > 40 anos | | X | | |
| Fumador | > 35 anos e < 15 cigarros por dia > 35 anos e > 15 cigarros por dia | | | X | X |
| Hipertensão | Hipertensão: sistólica 140-159 mmHg ou diastólica 90-99 mmHg | | | X | |
| | Hipertensão: sistólica \geq 160 mmHg ou diastólica \geq 100 mmHg | | | | X |
| Dislipidemia | Hiperlipidemias | | X | X | |
| Diabetes | > 20 anos e doenças vasculares (neuropatia, retinopatia e nefropatia) | | | X | X |
| Obesidade | IMC < 30 kg/m ² IMC > 30 kg/m ² | | X X | | |

Situações clínicas como mulher fumadora com idade superior a 35 anos, hipertensão não controlada, hiperlipidemias e doença de diabetes prolongada associada a doenças vasculares são classificadas pertencendo à categoria 3 ou 4, o que corresponde a uma contra-indicação à terapêutica com contraceptivos hormonais combinados nestas doentes (Legro et al., 2013; Melo et al., 2017).

Perante uma contra-indicação ao tratamento com contraceptivos hormonais combinados, em doentes com SOP que apresentem irregularidades menstruais e manifestações dermatológicas hiperandrogénicas, como o hirsutismo e a acne, a alternativa proposta mais segura são os contraceptivos hormonais apenas com progestativo (Barbieri & Ehrmann, 2016; Melo et al., 2017). Em contraceptivos hormonais apenas com progestativo o risco para eventos cardiovasculares é menor e, por outro lado, o risco de hiperplasia do endométrio também é reduzida conferindo, assim, proteção do endométrio (Barbieri & Ehrmann, 2016; Melo et al., 2017). No entanto, o uso apenas de progestativo não confere tanta eficácia no tratamento das manifestações clínicas cutâneas, uma vez que, os níveis de androgénios não diminuem tanto, se compararmos com a terapêutica combinada. Para solucionar este problema é comum associar ao progestativo um fármaco anti-androgénico com o propósito de suprimir os níveis de testosterona para níveis suficientemente baixos que permitam controlar a acne, o hirsutismo e a alopecia androgénica (Barbieri & Ehrmann, 2016; Legro et al., 2013). Como fármacos anti-androgénicos, indicados para o tratamento sintomático da SOP, temos os que derivam dos progestativos, como é o caso do acetato de ciproterona. Sendo que estão relacionados com um risco elevado de TEV utilizam-se medicamentos anti-androgénicos que não têm indicação para esta patologia, nomeadamente a finasterida, a flutamida e a espironolactona, como descrito mais adiante (Barbieri & Ehrmann, 2016; Conway et al., 2014; Legro et al., 2013; Melo et al., 2017).

A maior parte dos estudos publicados apenas referenciam os efeitos da contraceção hormonal oral nas mulheres com SOP, sendo poucos os artigos que sugerem outras formulações. Nesse sentido são necessários estudos que avaliem a segurança e efetividade de diferentes dispositivos e formas farmacêuticas (Barbieri & Ehrmann, 2016; Legro et al., 2013; Williams et al., 2016).

Atualmente não existem estudos que indiquem a duração ideal para o tratamento sintomático da SOP com contraceptivos hormonais, mas sendo uma patologia endócrina que ainda não apresenta cura, será uma terapêutica a longo prazo. Desta forma, estudos a longo prazo são necessários para avaliar a segurança e a eficácia dos contraceptivos hormonais até porque são a terapêutica principal na SOP para o hirsutismo, acne, alopecia androgénica e para as irregularidades menstruais (Choi & Yang, 2015) .

2.2 CITRATO DE CLOMIFENO

Se o desejo principal de uma doente com SOP for engravidar a primeira abordagem terapêutica a considerar são os fármacos que têm a capacidade de induzir a ovulação. O citrato de clomifeno (CC), comercializado em Portugal pelo nome comercial Dufine[®], é um fármaco modulador seletivo dos recetores de estrogénio, podendo funcionar como agonista ou antagonista desses recetores (Conway et al., 2014; Melo et al., 2015; Saha, Kaur, & Saha, 2012). Este fármaco é utilizado desde 1967 e está indicado para situações de amenorreia associada a distúrbios hormonais, com a finalidade de induzir a ovulação. Em homens é igualmente utilizado para estimular a produção de gonadotrofinas (Costello et al., 2012; Prontuário terapêutico online, 2013).

O mecanismo de ação do CC, para o tratamento da infertilidade na SOP, ainda é controverso e não está claramente descrito. Durante o ciclo menstrual há inicialmente um aumento da concentração de estrogénio responsável pela maior secreção das gonadotrofinas seguindo-se, depois, um aumento da progesterona o que provoca um *feedback* negativo no hipotálamo-hipófise, inibindo a secreção endógena de FSH e LH.

O CC atua de modo a antagonizar este *feedback* negativo, competindo com o estrogénio nos seus recetores situados no eixo hipotálamo-hipófise. Estando o CC ligado aos recetores de estrogénio, a concentração de estrogénio livre aumenta. Deste modo, os níveis de gonadotrofinas endógenas também aumentam (Melo et al., 2017; Saha et al., 2012). O aumento de FSH permite, assim, o desenvolvimento e o processo de maturação adequados para o folículo até se atingir a dimensão de um folículo dominante e este ser libertado do ovário para as trompas de Falópio. Por outro lado, os níveis normais de LH, ao contrário do que habitualmente se constata nas doentes com SOP, não antecedem a fase secretora do ciclo menstrual (Saha et al., 2012).

O tratamento com CC inicia-se com uma dose baixa, 50 mg por dia durante 5 dias consecutivos, administrados preferencialmente de manhã. Caso a mulher apresente menstruação a terapêutica farmacológica deve começar entre o 2º e o 5º dia do ciclo menstrual. Se a doente manifestar amenorreia o tratamento pode ser iniciado em qualquer momento do ciclo (DynaMed Plus, 2017a; Melo et al., 2015; Ndefo et al., 2013).

O esquema terapêutico para o CC inicia-se com 50 mg diários mas pode ser aumentado para 100 mg por dia no ciclo seguinte nos casos em que não ocorre a ovulação. O tratamento deve ser mantido sempre com a dose mínima eficaz e pode ser aumentado até 150 mg por dia, sendo que doses superiores a 100 mg não demonstraram resultados positivos na indução da ovulação, para além de aumentarem os efeitos anti-estrogénios (Costello et al., 2012; Matsaseng, 2017; Melo et al., 2015; Ndefo et al., 2013).

Deve ser feita uma monitorização, através de um ultra-som, no primeiro ciclo de tratamento com CC para confirmar o desenvolvimento e crescimento do folículo, mas também para excluir a possibilidade de múltiplos folículos. A monitorização permite verificar, ainda, se a dose instituída obtém a resposta pretendida: a indução da ovulação. Nos ciclos seguintes não é necessário acompanhar a resposta terapêutica se no primeiro ciclo ocorrer a ovulação (Conway et al., 2014; Matsaseng, 2017).

A ovulação ocorre por norma sete dias após a última toma do comprimido e pode ser comprovada pelo ultra-som ou pela medição dos níveis de progesterona. Quando confirmada a ovulação, sete dias depois, a mulher pode confirmar a gravidez recorrendo a um teste que deteta a presença da hormona HCG. Neste período de tempo o casal deve manter a frequência de relações sexuais para aumentar a probabilidade de uma gravidez (Melo et al., 2015).

Esta terapêutica induz a ovulação em cerca de 70 a 85% das doentes mas apenas 30% consegue engravidar (Conway et al., 2014; Costello et al., 2012; Ndefo et al., 2013).

Apesar dos bons resultados que se conseguem obter com o CC, no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP, existem doentes que são resistentes a este medicamento. Quando não surge a ovulação durante 3 meses consecutivos, ou seja, durante 3 ciclos de tratamento ou quando mesmo após ocorrer ovulação não surgir gravidez após 6 meses de tratamento, estamos perante um caso de resistência ao CC. É de salientar que esta terapêutica não deve ser realizada por um período de tempo superior a 12 meses. Nestes casos a indução da ovulação não é efetiva com o CC, tratamento de 1º linha na infertilidade por SOP (DGS, 2011b; Melo et al., 2015).

Sempre que se inicia o tratamento com CC e a cada novo ciclo é recomendado realizar um teste de gravidez para excluir essa possibilidade, uma vez que, este fármaco é contra-indicado nessa situação. Em casos de hemorragia uterina, carcinoma do endométrio e patologias hepáticas também está contra-indicado o uso de CC (Davidson, Motan, & Korownyk, 2016; DynaMed Plus, 2017a;).

O Citrato de clomifeno é um fármaco bem tolerado na maioria das mulheres, contudo apresenta alguns efeitos adversos sendo os mais comuns as alterações de humor, os distúrbios visuais e os afrontamentos. Habitualmente, estes sintomas desaparecem depois de terminar o ciclo de tratamento. Outras manifestações como os distúrbios gastrointestinais, cefaleias, tensão mamária e aumento anormal do ovário também fazem parte dos efeitos adversos do CC. (Melo et al., 2015; Ndefo et al., 2013; Pfeifer et al., 2013).

Devido ao mecanismo de ação do CC, que tem um efeito sobre os recetores do estrogénio, uma das grandes desvantagens desta terapêutica reside na possibilidade de ocorrência de síndrome de hiperestimulação ovárica (OHHS). Caracteriza-se pela resposta exagerada dos ovários após a administração de CC provocando aumento do tamanho dos ovários. Este processo eleva a permeabilidade capilar o que acarreta fenómenos de hipotensão, edemas pulmonares, hemorragias, trombose venosa profunda ou dificuldades respiratórias quando estamos perante casos graves de OHHS. Por outro lado, os elevados níveis de estrogénio também comprometem o normal desenvolvimento do endométrio, onde é implantado o feto (Melo et al., 2015; Pfeifer et al., 2013; Smith, Osianlis, & Vollenhoven, 2015).

Apesar dos inconvenientes descritos esta terapêutica apresenta algumas vantagens. Na maioria dos casos é desenvolvido apenas um folículo no ovário, a incidência de múltiplos fetos é baixa, o tratamento não tem um custo elevado e é bem tolerado. As doentes que fazem este tipo de terapêutica devem ser sempre alertadas para o risco de poderem desenvolver mais do que uma gestação, mesmo que este acontecimento seja pouco comum (Davidson et al., 2016; Melo et al., 2015).

2.3 GONADOTROFINAS EXÓGENAS

As gonadotrofinas exógenas são consideradas a segunda linha terapêutica na indução da ovulação, em doentes com SOP, quando há resistência ao tratamento com CC ou quando existe uma contra-indicação para o uso desse fármaco (DGS, 2011b; Matsaseng, 2017; Tannus, Burke, & Kol, 2015). Mesmo que a terapêutica com CC induza a ovulação, o tratamento nem sempre resulta numa gravidez e consequente nascimento vivo do feto. Nestes casos a terapêutica que se sugere mais efetiva são as gonadotrofinas para indução da ovulação em doentes com SOP, quando o principal desejo é a gravidez (McFarland, 2012; Yu et al., 2017).

Esta classe terapêutica é composta por duas hormonas, a FSH e LH, que são fundamentais no desenvolvimento, maturação e crescimento dos folículos no ovário. As gonadotrofinas são administradas desde 1960 em situações de anovulação crónica, como é o caso da SOP. Como nestas situações a produção e secreção de hormonas pela hipófise está comprometida, uma das alternativas propostas é a injeção dessas mesmas hormonas (Costello et al., 2012; Levi Setti et al., 2015; Tannus et al., 2015).

As gonadotrofinas são administradas com o propósito de regular a atividade reprodutiva do ovário e tanto a FSH como a LH atuam sinergicamente para o crescimento e desenvolvimento dos folículos ovarianos. Tendo em conta que, nas doentes com SOP, a quantidade de FSH está bastante mais reduzida quando comparada com os níveis de LH, as formulações de gonadotrofinas exógenas disponíveis contêm apenas a hormona FSH (Saha et al., 2012; Tannus et al., 2015). Com a administração de gonadotrofinas exógenas os níveis de FSH aumentam para quantidades suficientemente elevadas que permitem uma maturação adequada dos folículos no ovário das mulheres com SOP (Barbieri & Ehrmann, 2016; Levi Setti et al., 2015).

Inicialmente as gonadotrofinas eram obtidas através da urina de mulheres pós-menopáusicas, denominadas de gonadotrofina menopáusica humana (HMG). Mais tarde, estas gonadotrofinas urinárias sofrem processos de alta purificação, dando origem à gonadotrofina menotropina, que está disponível no mercado português com o nome comercial Menopur[®] (Melo et al., 2015; RCM Menopur, 2013).

Para além das HMG, surgiram as gonadotrofinas obtidas através de técnicas de ADN recombinante, mais especificamente, a folitropina α , que está disponível em Portugal com o nome Gonal-F[®] (Levi Setti et al., 2015; RCM Gonal-F, 2010).

Atendendo ao facto de existirem dois fármacos disponíveis em Portugal com gonadotrofinas, estudos publicados sugerem que a terapêutica com folitropina α é mais eficaz quando comparada com menotropina. Embora ambas sofram processos de purificação, a menotropina deriva da HMG, que é obtida através da urina e a sua atividade farmacológica pode variar de lote para lote. Mesmo que a terapêutica com a folitropina α seja mais dispendiosa, normalmente é necessária uma menor quantidade de doses administradas para obter o efeito desejado e por esse motivo é preferível (Levi Setti et al., 2015; Wex & Abou-Setta, 2013). Tanto a folitropina α como a menotropina tinham na sua constituição as hormonas FSH e LH. No entanto, com os constantes processos de purificação, atualmente são constituídas apenas pela hormona FSH.

Relativamente ao esquema terapêutico não está documentado apenas um único, sendo que a escolha do método terapêutico a seguir pela doente é da responsabilidade do médico especialista em infertilidade (Pfeifer et al., 2013). No entanto, o esquema terapêutico mais comum é o *step-up* que consiste em começar o tratamento com uma dose de gonadotrofinas mais baixa, sendo a dose gradualmente aumentada de semana para semana. Inicia-se o tratamento com uma dose de gonadotrofinas entre os 37,5 e 75 UI durante a fase menstrual do ciclo reprodutor. É injetada a mesma dose de gonadotrofinas por um período de 7 a 13 dias consecutivos. Nesse período de tempo são realizados exames de ultra-som para avaliar se houve crescimento e desenvolvimento do folículo no ovário. No caso de ser detetada a presença do folículo o tratamento com gonadotrofinas mantém-se com a mesma dose instituída anteriormente até o folículo atingir a dimensão necessária para a ovulação. Se não houver desenvolvimento do folículo a dose de gonadotrofinas é aumentada em 50% face à dose anterior (Barbieri & Ehrmann, 2016; Saha et al., 2012; Tannus et al., 2015).

Outro esquema terapêutico menos comum é o *step-down* que, contrariamente ao anterior, se inicia com uma dose elevada de gonadotrofinas, mais especificamente de 150 UI. Quando for detetado o crescimento folicular a dose de FSH é reduzida em 50% a cada 3 dias até se atingir a dimensão de um folículo maduro (Barbieri & Ehrmann, 2016; Tannus et al., 2015).

Atendendo a que o tratamento com doses elevadas de gonadotrofinas está associado a um maior risco de OHHS e a diversas complicações, o melhor esquema terapêutico a adotar é o *step-up* com o propósito de se desenvolver apenas um único folículo no ovário e de se reduzir a hiperestimulação provocada pelas doses elevadas, diminuindo assim o risco das adversidades relacionadas com a administração de gonadotrofinas. (Dubourdieu, Fréour, Dessolle, & Barrière, 2013; Xi et al., 2015).

Sendo a resposta ao tratamento positiva e havendo um desenvolvimento folicular, é aconselhável administrar uma injeção de HCG. A sua finalidade é aumentar a quantidade de LH para ocorrer maturação final do oócito e originar a ovulação.

A fecundação pode ser realizada por inseminação intra-uterina ou por relações sexuais agendadas. Neste último caso, aquando da administração de HCG é aconselhável o casal ter relações sexuais no próprio dia e no dia seguinte à injeção (Barbieri & Ehrmann, 2016; Tannus et al., 2015). Apesar de ambos os processos serem efetivos, a inseminação intra-uterina é o processo mais comum quando se recorre à terapêutica com gonadotrofinas uma vez que a probabilidade de obter uma gravidez é superior (Melo et al., 2015). O tratamento com gonadotrofinas exógenas na indução da ovulação está associado a elevadas taxas de ovulação, mais concretamente, em 70% das doentes (Barbieri & Ehrmann, 2016; Melo et al., 2015).

A terapêutica com gonadotrofinas está relacionada com a diminuição dos sinais e sintomas associados à carência de estrogénio nas doentes com SOP, o que resulta normalmente na osteoporose. Além disso, o uso de gonadotrofinas em mulheres com anovulação crónica é considerado um tratamento seguro. (Barbieri & Ehrmann, 2016; McFarland, 2012).

Uma das principais desvantagens deste tratamento é o seu elevado custo e, sendo um tratamento injetável, também se torna agressivo. Por outro lado, tal como acontece com o uso de CC, altas doses deste fármaco está associado a um maior risco de OHHS, o que pode levar a consequências graves para a doente. Para além disso, o uso de gonadotrofinas também se relaciona com um risco superior de múltiplos fetos e de quistos nos ovários devido à alta sensibilidade (Ndefo et al., 2013).

Os principais efeitos adversos associados a este tratamento são os distúrbios gastrointestinais, as dores pélvicas e cefaleias. Dado que é uma administração injetável é comum haver irritabilidade e eritemas no local da injeção. Nos órgãos sexuais é frequente o aparecimento da OHHS ligeira a moderada e de quistos nos ovários (RCM Gonal-F, 2010; RCM Menopur, 2013).

Antes de se iniciar a terapêutica com gonadotrofinas exógenas, e porque o custo deste tratamento é bastante elevado, deve ser realizado um exame ginecológico, designado de histerossalpingografia, que avalia a permeabilidade das trompas de Falópio e permite detetar a presença de doenças na cavidade uterina (Melo et al., 2015).

Apesar das gonadotrofinas surgirem como uma alternativa terapêutica ao CC, podem ser usados concomitantemente na indução da ovulação. A terapia combinada permite uma redução tanto das doses de gonadotrofinas como do CC, minimizando as complicações associadas a cada fármaco. Deste modo, a escolha da melhor abordagem terapêutica dependerá dos resultados obtidos para cada doente (Pfeifer et al., 2013).

2.4 INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores da aromatase (IA) são habitualmente indicados no tratamento adjuvante do cancro da mama sendo que esta classe terapêutica só passou a ser indicada para a indução da ovulação a partir de 2001 (Ndefo et al., 2013; Tannus et al., 2015; Usluogullari, Duvan, & Usluogullari, 2015). Todos os IA atuam inibindo a conversão periférica de androgénios em estrogénios pelo bloqueio da enzima aromatase. Esta enzima é responsável por essa transformação, o que aumenta a concentração de estrogénio, que por sua vez estimula no eixo hipotálamo-hipófise o *feedback* negativo diminuindo a secreção de gonadotrofinas essenciais ao desenvolvimento e maturação do folículo ovariano (Melo et al., 2015; Saha et al., 2012; Xi et al., 2015).

O letrozol, com o nome comercial Femara[®], pertence à classe de fármacos dos inibidores da aromatase, sendo o mais utilizado em situações de anovulação e tem como finalidade induzir a ovulação pelo aumento da quantidade de gonadotrofinas endógenas nas doentes com SOP (RCM Femara, 2014; Saha et al., 2012; Williams et al., 2016). Sendo o letrozol um inibidor seletivo da aromatase, inativando esta enzima, há uma diminuição da conversão de androgénios em estrogénios o que reduz os níveis séricos de estrogénio, que, entretanto, estimula a produção e secreção de gonadotrofinas, especialmente de FSH (Tannus et al., 2015).

O esquema terapêutico dos IA é semelhante ao esquema previsto para o CC, administra-se oralmente 2,5 a 7,5 mg de letrozol durante 5 dias seguidos, preferencialmente depois do terceiro dia do ciclo menstrual, sendo administrado na fase folicular com a finalidade de induzir o desenvolvimento, crescimento e maturação do folículo (Tannus et al., 2015; Williams et al., 2016).

No tratamento da indução da ovulação, tanto o CC como os IA interferem nos níveis séricos de estrogénio mas, enquanto, o CC bloqueia os recetores de estrogénio, os IA inibem a enzima responsável pela conversão de androgénios a estrogénios. Esta diferença nos mecanismos de ação permite que a resposta farmacológica dos IA seja mais seletiva e reversível. O facto do CC se ligar aos recetores de estrogénio no eixo hipotálamo - hipófise implica o bloqueio desses recetores e conseqüentemente a quantidade livre de estrogénio aumenta de tal forma que prejudica o *feedback* negativo

aumentando a probabilidade de desenvolvimento de múltiplos folículos (Tannus et al., 2015; Usluogullari et al., 2015).

Como os IA apenas inibem a enzima aromatase, os recetores de estrogénio no eixo hipotálamo hipófise continuam livres para induzir o *feedback* negativo, assim que os níveis de estrogénio aumentarem (Tannus et al., 2015; Usluogullari et al., 2015).

Visto que, os IA são administrados apenas durante 5 dias, pouco tempo depois de se terminar o tratamento, a aromatase deixa de estar inibida e, por outro lado, o crescimento e o desenvolvimento do folículo no ovário estimulam a produção de estrogénio. Desta forma, não estando a enzima inibida e estando os recetores de estrogénio livres, ocorre o *feedback* negativo no eixo hipotálamo hipófise, o que permite a diminuição da gonadotrofina FSH e conseqüentemente desenvolve-se apenas um único folículo dominante reduzindo a possibilidade da formação de múltiplos folículos (Pavone & Bulun, 2013; Tannus et al., 2015; Usluogullari et al., 2015).

Presume-se que o tratamento com IA seja mais efetivo quando comparado com o CC ou com as gonadotrofinas endógenas relativamente aos efeitos anti estrogénios que ocorrem nestes últimos. A grande vantagem da terapêutica com letrozol associa-se a um risco inferior de gravidezes múltiplas, não ocorre hiperestimulação ovárica devido aos recetores livres de estrogénio e assim a espessura do endométrio está apta para a implementação do feto, contrariamente ao que se verifica num tratamento com CC. Atendendo a estas características assume-se que a terapêutica com IA obtenha melhores taxas de ovulação e de natalidade, diminuindo a taxa de gravidezes múltiplas (Franik, Kremer, Nelen, Farquhar, & Marjoribanks, 2015; Legro et al., 2013; Melo et al., 2015; Saha et al., 2012; Tannus et al., 2015; Williams et al., 2016; Xi et al., 2015). No entanto, apesar das características acima descritas os IA não são considerados primeira linha terapêutica na indução da ovulação em doentes com SOP. Este facto deve-se à eventualidade do letrozol poder causar efeitos teratogénicos numa possível gravidez, sendo esta a principal desvantagem desta classe terapêutica. Desta forma a eficácia dos IA na indução da ovulação é controversa, pondo em causa a segurança do tratamento (Conway et al., 2014; Costello et al., 2012; Legro et al., 2014; Melo et al., 2015; Tannus et al., 2015).

Relativamente aos efeitos adversos mais comuns do letrozol incluem-se as cefaleias, os afrontamentos, os distúrbios gastrointestinais e as dores músculo-esqueléticas e articulares. Outro efeito secundário bastante negativo é o aumento do colesterol total, que por norma já é elevado nesta síndrome. Devido à redução da quantidade de estrogénio pode ocorrer diminuição da densidade óssea, causando osteoporose (DynaMed Plus, 2017b; Pavone & Bulun, 2013; Williams et al., 2016). Assim, a escolha de IA na indução da ovulação em doentes com SOP deve ter em conta se os riscos superam os benefícios. E mesmo que o uso de IA seja favorável são necessários mais estudos a longo prazo que avaliem a sua segurança (Xi et al., 2015). Por este motivo tem sido associado o uso de IA a gonadotrofinas exógenas, o que está relacionado com alguns aspetos positivos como a redução da concentração de gonadotrofinas necessárias para estimular a ovulação, diminuindo as adversidades inerentes. Além disso, também reduz a duração do tratamento com IA, o que é necessário para induzir a ovulação. A terapêutica concomitante parece ser efetiva e diminui os riscos de complicações, como a hiperestimulação ovárica (Usluogullari et al., 2015; Xi et al., 2015).

2.5 TRATAMENTOS *OFF-LABEL* NO SOP:

O hiperandrogenismo é uma manifestação clínica que está presente na maioria das doentes com SOP e caracteriza-se pelos elevados níveis de androgénio, que se manifestam pela presença do hirsutismo, da acne e da alopecia androgénica. Quando o tratamento de primeira linha para as manifestações dermatológicas não apresenta resultados ou quando existe uma contra-indicação para os COC, a abordagem terapêutica alternativa passa pelo uso de anti-androgénios. Estes não têm indicação específica para o tratamento de sinais e sintomas cutâneos na SOP, mas, na realidade, estudos recentes apontam para uma alternativa terapêutica efetiva, segura e com resultados positivos visíveis (Conway et al., 2014; Ndefo et al., 2013; Pasquali & Gambineri, 2014; Unluhizarci, Karaca, & Kelestimur, 2013).

Os anti-androgénios que não têm indicação para o tratamento de manifestações clínicas nas mulheres com SOP, mas que se utilizam frequentemente são: a espironolactona, a flutamida e a finasterida. Mesmo que o mecanismo de ação seja distinto entre eles, a finalidade de cada um incide na diminuição dos níveis de androgénios biologicamente livres, quer seja pelo bloqueio dos recetores de androgénio que impedem a conversão para DHT, principal responsável pelo hirsutismo e pela acne, quer pela inibição da enzima 5α -redutase, enzima encarregue pela transformação de testosterona em DHT. Ainda que os mecanismos de ação sejam diferentes ambos atuam de forma a melhorar aspetos dermatológicos, uma vez que, o aumento de DHT está relacionado com o crescimento capilar e a enzima 5α -redutase associa-se ao aumento da produção de sebo, o que resulta, respetivamente, em hirsutismo e acne (Buzney et al., 2014; Rocca et al., 2015).

Estes fármacos podem ser administrados isoladamente ou concomitantemente com os COC para melhorar a resposta terapêutica. Apesar do tratamento com anti-androgénios ser *off-label* e considerar-se uma terapêutica de segunda linha, estudos referem uma maior eficácia destes fármacos quando comparados com a terapêutica isolada de COC no tratamento do hirsutismo, manifestação clínica mais comum nas doentes que sofrem desta síndrome. Por outro lado, presume-se que o esquema terapêutico mais eficiente seja a associação de um anti-androgénio com um COC, não só pelos resultados verificados, mas também, pelo facto de tanto a flutamida, como a espironolactona ou a finasterida estarem contra-indicadas numa gravidez, dado que, no caso de se tratar de um feto masculino pode ocorrer a feminização do feto devido às

baixas concentrações de testosterona, causando desta forma efeitos teratogénicos. (Buzney et al., 2014; Conway et al., 2014; Matsaseng, 2017; Pasquali & Gambineri, 2014; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015).

No início do tratamento, as pacientes devem ser informadas que, independentemente do medicamento escolhido, a duração da terapêutica será sempre longa e que os resultados terapêuticos surgem apenas passados alguns meses, dependendo de doente para doente. Dado que se trata de manifestações dermatológicas que afetam não só o aspecto físico, mas também o bem-estar psicológico e social, é imperioso uma abordagem terapêutica que apresente resultados clínicos visíveis aliados a uma melhor qualidade de vida nesta população (Conway et al., 2014; Unluhizarci et al., 2013).

Seguem-se as características específicas de cada um dos anti-androgénios utilizados no tratamento de manifestações dermatológicas na SOP.

2.5.1 ESPIRONOLACTONA

A espironolactona, comercializada como Aldactone[®], está indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca e da hipertensão, pertencendo ao grupo dos diuréticos poupadores de potássio. O mecanismo de ação referente à melhoria das manifestações clínicas da SOP diz respeito à atividade anti-androgénica deste princípio ativo, que atua pela inibição competitiva dos recetores de androgénio, sendo considerado um antagonista. Este é apontado como o principal mecanismo de ação responsável pelos efeitos clínicos positivos, no entanto, outros artigos colocam a hipótese da espironolactona também atuar ao nível dos ovários, diminuindo igualmente a quantidade de androgénios (Moura et al., 2011; RCM Aldactone, 2017; Rocca et al., 2015; Vitek et al., 2015). Considera-se como sendo um fármaco dose-dependente, ou seja, a inibição dos recetores é tanto maior quanto mais elevada for a dose administrada. O esquema terapêutico usual para o tratamento da acne e do hirsutismo na SOP é de 100 a 200 mg por dia, embora também sejam documentadas doses mais baixas como 25 a 50 mg diárias (Moura et al., 2011; Ndefo et al., 2013; Rocca et al., 2015; Vitek et al., 2015; Williams et al., 2016).

O tratamento com espironolactona é bem tolerado, considera-se seguro e tem um baixo custo, sendo estas as principais vantagens desta terapêutica. Atendendo à sua indicação farmacológica como diurético podem ser relatados casos de hipotensão, hipercaliémia e poliúria, apresentando alguns efeitos adversos, nomeadamente, cefaleias, fadiga, tonturas, náuseas e tensão mamária. Estes efeitos secundários são mais frequentes quanto maior for a dose administrada, e deve ter-se especial atenção às doentes com insuficiência renal que, pelas propriedades deste fármaco, devem ser regularmente monitorizadas. Apesar desta abordagem terapêutica ser documentada como efetiva no tratamento de manifestações dermatológicas, o grande inconveniente deste medicamento são as alterações menstruais, como o sangramento menstrual fora do ciclo menstrual, que é descrito em mais de metade das doentes (Conway et al., 2014; Karaköse et al., 2013; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015; Williams et al., 2016).

Ainda que a maioria dos artigos mencionem que a efetividade da espironolactona, da flutamida e da finasterida sejam semelhantes, outros referem que a espironolactona apresenta melhores resultados no tratamento do hirsutismo diminuindo significativamente os *scores* obtidos na escala de Ferriman-Gallwey (Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013). Por outro lado, as terapêuticas combinadas têm vindo a ser documentadas como mais benéficas evidenciando efeitos sinérgicos, mais concretamente, uma associação entre a espironolactona e a finasterida, que mostraram melhorias significativas no tratamento tanto do hirsutismo como da acne, uma vez que, atuam por mecanismos distintos mas têm a mesma finalidade: a diminuição dos níveis de androgénios (Buzney et al., 2014; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015). A associação entre a espironolactona e os COC também parece ser efetiva no tratamento das manifestações clínicas, permitindo uma redução da dose necessária de espironolactona e, atendendo às propriedades farmacológicas do progestativo e do estrogénio anteriormente descritas, permitem uma redução superior do hiperandrogenismo, para além de, melhorarem os distúrbios menstruais associados à terapêutica isolada com espironolactona, e de reduzirem os efeitos metabólicos frequentemente relacionados com as terapêuticas com COC (Hagag, Steinschneider, & Weiss, 2014; Leelaphiwat et al., 2015; Pasquali & Gambineri, 2014; Saha et al., 2012).

2.5.2 FINASTERIDA

A finasterida está indicada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e, também, na prevenção da retenção urinária em doentes do sexo masculino. Está disponível com o nome comercial Proscar[®] e o seu principal mecanismo de ação relaciona-se com a inibição da enzima 5 α -redutase, sendo que esta enzima apresenta duas isoenzimas: uma localizada nas glândulas sebáceas e a outra nos folículos pilosos. Ao inibir-se a enzima 5 α -redutase não ocorre a conversão de testosterona em DHT, que é o principal responsável pelas manifestações cutâneas de hirsutismo, acne e alopecia, e embora, o fármaco iniba as duas isoenzimas, a sua ação é maior sobre a isoenzima localizada nos folículos pilosos, no entanto, os estudos publicados são controversos nesse sentido (Conway et al., 2014; RCM Proscar, 2017; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015).

A dose terapêutica recomendada é de 2,5 mg a 5 mg de finasterida por dia contudo, doses mais baixas, de 1 mg, também estão documentadas e associadas à melhoria da alopecia androgénica, tendo essa indicação farmacológica. Qualquer que seja o esquema terapêutico escolhido a redução dos níveis de androgénios é o mecanismo principal e fundamental para o tratamento das características dermatológicas nas mulheres com SOP. Apesar da finasterida ser bem tolerada e de se julgar a terapêutica *off-label* mais segura, presume-se que seja menos efetiva e que apresente resultados pouco positivos, quando comparada com a efetividade obtida nos tratamentos com a flutamida ou com a espironolactona. Os efeitos secundários frequentes nesta abordagem terapêutica são a redução da libido, as cefaleias e a tensão mamária, que tendem a desaparecer nos tratamentos a longo prazo mesmo com doses mais elevadas, uma vez que, não estão relacionados com um perfil superior de efeitos adversos. Atendendo a estas especificidades, e para uma melhoria clínica, é comum uma terapêutica combinada com espironolactona ou com os COC, como já foi citado acima (Conway et al., 2014; Pasquali & Gambineri, 2014; Rocca et al., 2015; Saha et al., 2012; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015).

2.5.3 FLUTAMIDA

Tal como a finasterida, a flutamida também está indicada no tratamento de estados avançados do cancro da próstata, no qual se deseja diminuir os níveis de testosterona, no entanto, o mecanismo de ação é distinto do descrito para a finasterida. A flutamida, com o nome comercial de Prosneo[®], atua pela inibição dos recetores de androgénios funcionando como antagonista desses mesmos recetores, e quanto maior for a dose administrada maior será o seu efeito sendo, por isso, dose-dependente. A sua ação anti-androgénica impede a ligação dos androgénios aos recetores e consequente a sua associação aos tecidos alvo (Moura et al., 2011; RCM Prosneo, 2014; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015).

A dose recomendada para o tratamento de manifestações dermatológicas com flutamida é de 250 mg por dia, porém, doses mais baixas como 62,5 a 125 mg por dia também se consideram benéficas no tratamento de manifestações clínicas, habitualmente presentes nas mulheres que sofrem de SOP. Por norma, o esquema terapêutico preferencialmente selecionado contém baixas doses de flutamida, isto porque, o principal inconveniente deste tratamento prende-se com o maior risco deste medicamento causar hepatotoxicidade grave. As evidências clínicas sobre esse assunto são pouco esclarecedoras e discutíveis pelo facto de, em terapêuticas prolongadas e com doses baixas de flutamida, o risco de lesões hepáticas ser pouco comum. Para além desta adversidade, o tratamento com flutamida pode causar certos efeitos adversos, mais concretamente, distúrbios gastrointestinais, tonturas e tensão mamária. Sendo as alterações na função hepática um efeito muito frequente, as doentes devem ser continuamente monitorizadas durante o período de tratamento. Em média, esta abordagem terapêutica origina uma redução de 9 a 10 pontos na escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey em tratamentos prolongados, mais de 12 meses (Domecq et al., 2013; Rocca et al., 2015; Unluhizarci et al., 2013; Vitek et al., 2015).

Uma vez que, o uso de doses baixas de flutamida está relacionado com a redução do risco de hepatotoxicidade é imprescindível recorrer a tratamentos combinados para melhorar a efetividade da terapêutica diminuindo o perfil de efeitos secundários inerentes. No entanto, os dados sobre a eficácia da flutamida são controversos: alguns estudos referem ser mais benéfica quando comparada com as restantes opções e outros referem eficácia semelhante. Contrariamente ao que seria de esperar, uma vez que apresentam mecanismos de ação diferentes, mas tendo a mesma finalidade, a combinação de flutamida com a finasterida não apresenta benefícios no tratamento do

hirsutismo, comparativamente à flutamida isolada. Por norma, a associação de fármacos acarreta vantagens, e mesmo que isso não se verifique numa associação de finasterida com flutamida, a sua combinação tanto com os COC como com a metformina é conveniente e está relacionada com efeitos adicionais no tratamento do hirsutismo. O tratamento concomitante dos COC com a flutamida melhora não só o hirsutismo, como também tem ação terapêutica sobre as lesões inflamatórias cutâneas, reduzindo a acne em 80%. No que diz respeito à metformina combinada com a flutamida, estas melhoram não apenas o hirsutismo, como estão particularmente relacionadas com a indução da ovulação pelo aumento da frequência dos ciclos menstruais regulares. Deste modo, favorecem características hiperandrogénicas e hiperinsulinémicas (Boztosun, Açmaz, Ozturk, & Müderris, 2013; Buzney et al., 2014; Paradisi, Fabbri, Battaglia, & Venturoli, 2013; Vitek et al., 2015).

Como se pode constatar não existe um medicamento anti-androgénicos ideal para o tratamento de manifestações dermatológicas hiperandrogénicas, devendo ser selecionada uma terapêutica farmacológica baseada no grau de severidade do hirsutismo, da acne e da alopecia, no custo do tratamento, nos benefícios e nos riscos associados bem como nos possíveis efeitos adversos. Sendo uma abordagem terapêutica a longo prazo, deverá ser instituída uma dose mínima eficaz e tendo em conta que não há superioridade de um medicamento sobre outro, é comum uma associação de diferentes medicamentos orais. Mesmo que tanto a finasterida como a flutamida ou a espironolactona não tenham indicação farmacológica para o tratamento de manifestações clínicas nas doentes com SOP, são muitas das vezes prescritas como terapêuticas de primeira linha (Conway et al., 2014; Pasquali & Gambineri, 2014; Unluhizarci et al., 2013).

2.5.4 METFORMINA

Embora ainda não seja conhecida uma causa fisiopatológica concreta para o aparecimento da SOP, algumas características clínicas são comumente associadas à doença, nomeadamente, o hiperandrogenismo, a obesidade e a resistência à insulina. A obesidade, nestas doentes, pode ser reduzida adotando um estilo de vida saudável através de uma alimentação equilibrada e da prática de exercício físico regular. Relativamente ao hiperandrogenismo, apontado como principal causa fisiopatológica, pode ser controlado através de terapêuticas medicamentosas anteriormente referidas. Em relação à resistência à insulina, está frequentemente relacionada com a presença de obesidade, e neste caso, também é benéfico a redução do peso corporal para melhoria da sensibilidade à insulina, uma vez que, esta condição interfere com anormalidades metabólicas e estados reprodutivos. Atendendo a estas características é imprescindível uma alternativa terapêutica que contribua para a redução da insulina, sendo que, os seus elevados níveis provocam a diminuição de SHBG e favorecem o aumento de androgénios. Por outro lado, uma das principais repercussões metabólicas relacionadas com esta síndrome é a diabetes mellitus, o que torna ainda mais importante encontrar um tratamento que seja eficaz neste sentido (Barthelmess & Naz, 2014; Dumesic et al., 2015).

Os fármacos sensibilizadores da insulina são a primeira abordagem terapêutica nos doentes que manifestam diabetes mellitus tipo 2, sendo que, nesta classe terapêutica se destaca a metformina, disponível em Portugal com o nome comercial Glucophage[®], existindo outras marcas (RCM Glucophage, 2017). Outros fármacos igualmente sensibilizadores da insulina, mas mais recentes, são as glitazonas, especificamente, a pioglitazona e a rosiglitazona (Moura et al., 2011). Esta classe terapêutica está indicada como primeira linha no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em doentes obesos, quando as alterações no estilo de vida não são suficientes para reduzir o IMC e os níveis de insulina. A metformina tem como principal mecanismo de ação a redução da produção de glicose no fígado, que por sua vez, diminui a necessidade de secreção de insulina. Para além disso, a metformina também atua ao nível do músculo aumentando a sensibilidade deste para a insulina e consequentemente capta a glucose. Ainda tem a capacidade de reduzir a absorção intestinal de glucose, tendo a vantagem de conseguir diminuir os níveis de glicose sem causar hipoglicémia (Barbieri & Ehrmann, 2017; Buzney et al., 2014; Magalhães, Ferreira, & Mendes, 2015; Tannus et al., 2015).

Desde 1994 que começou a ser estudado o possível efeito terapêutico da metformina nas doentes com SOP, porém, atualmente ainda são controversas e inconsistentes as ações, os efeitos e as indicações terapêuticas (Al-Ruthia et al., 2017; Barbieri & Ehrmann, 2017; Conway et al., 2014; Tannus et al., 2015). Vários estudos demonstram que a metformina, usada como tratamento *off-label* na SOP, apresenta benefícios, não só na redução dos níveis de insulina, mas também, na redução do peso corporal, na diminuição dos níveis séricos de androgénios, na indução da ovulação, para além de, favorecer ciclos menstruais regulares, sendo promissor no tratamento da infertilidade. O mecanismo de ação associado presume-se que esteja relacionado com a atividade da metformina sobre o ovário, no qual se supõe uma inibição das hormonas sexuais, especificamente da LH, o que evita o aparecimento prematuro da fase luteínica do ciclo menstrual, contribuindo para o desenvolvimento de um único folículo e favorece a ovulação. A sua ação ao nível do ovário também proporciona a diminuição da produção de androgénios que, conseqüentemente, reduz a sua concentração sérica, factor que contribui, também, para a indução de ciclos menstruais regulares. Atendendo aos possíveis efeitos da metformina na SOP, este fármaco poderá ser considerado como opção terapêutica tanto no tratamento de manifestações dermatológicas, como no tratamento das irregularidades menstruais e na indução da ovulação. Sendo um tratamento *off-label* utilizado na SOP, não é a primeira opção terapêutica para tratar qualquer uma das características presentes, no entanto, é vulgarmente aceite como segunda escolha farmacológica nas doentes que apresentem: diabetes mellitus, resistência farmacológica ao CC, uma contra-indicação aos COC ou, simplesmente, em associação com qualquer um dos tratamentos referidos anteriormente, até mesmo com os restantes fármacos *off-label* (Barbieri & Ehrmann, 2016, 2017; Barthelmess & Naz, 2014; Magalhães et al., 2015; Moura et al., 2011; Naderpoor et al., 2015; Pasquali & Gambineri, 2014; Saha et al., 2012; Tannus et al., 2015).

Apesar dos estudos contraditórios, a terapêutica farmacológica com metformina é segura estando associada a poucos efeitos adversos, sendo estes transitórios e mais frequentes no início do tratamento. Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos mais comuns, e incluem-se as dores e o desconforto abdominal, a diarreia, as náuseas, os vómitos, a má disposição e a diminuição da absorção da vitamina B12. Sendo a sua excreção exclusivamente renal, é uma terapêutica contra-indicada em insuficientes renais, mas também, em doentes cardíacos ou hepáticos. Na SOP são poucas as doentes que descontinuam esta terapêutica pelos efeitos secundários sofridos, sendo considerado

um tratamento bem tolerado em terapêuticas a longo prazo (Barbieri & Ehrmann, 2017; Buzney et al., 2014; Jayasena & Franks, 2014; Moura et al., 2011; Ndefo et al., 2013; Saha et al., 2012; Souto et al., 2008).

O esquema terapêutico da metformina, na abordagem terapêutica da SOP é semelhante ao esquema verificado para o tratamento da diabetes. Inicia-se a terapêutica com baixas doses, o que atenua os efeitos adversos, aumentando-se gradualmente de semana para semana. Na primeira semana a dose recomendada é de 500 mg ao jantar, seguindo-se 500 mg ao pequeno-almoço e ao jantar, depois passa para 1000 mg ao jantar mantendo a dose do pequeno-almoço e, por último, 1000 mg de manhã e à noite (Barbieri & Ehrmann, 2017; Souto et al., 2008).

A metformina é considerada uma terapêutica adjuvante no tratamento da maioria das manifestações clínicas encontradas na SOP. Embora estudos indiquem que tenha mais benefícios quando é associada a outras terapêuticas, quando comparada com o placebo a sua ação terapêutica favorece tanto as manifestações clínicas como metabólicas e, até as co morbilidades relacionadas. Considera-se efetiva, usada isoladamente, no tratamento da infertilidade, da anovulação crónica, da regulação dos ciclos menstruais, no aumento da sensibilidade à insulina, na diminuição da obesidade e na melhoria das anormalidades metabólicas. Mais detalhadamente, as taxas de ovulação, de nascimento vivo e de gravidez aumentam com este tratamento, por outro lado, o risco de gravidez múltipla ou das complicações durante a gravidez são bastante inferiores. Além disso, melhora as anormalidades e a síndrome metabólica, frequentemente manifestadas pelas doentes, diminui a resistência à insulina, diminui o IMC pela restrição calórica associada à ação da metformina e reduz o apetite. Relativamente aos sinais metabólicos, melhora o perfil lipídico, pelo aumento dos níveis de HDL e pela diminuição do LDL, e também reduz a hipertensão arterial. A normalização dos ciclos menstruais contribui para a diminuição do risco de OHSS, o que reduz a probabilidade de cancro do endométrio. A diminuição dos níveis de androgénios, tanto séricos como a nível do ovário, reduz a concentração de testosterona o que favorece manifestações clínicas dermatológicas como a acne, a alopecia e o hirsutismo (Barbieri & Ehrmann, 2016, 2017; Barthelmess & Naz, 2014; Feng, Jia, Zhang, & Shi, 2016; Libby et al., 2009; Mahalingaiah & Diamanti-Kandarakis, 2015; McFarland, 2012; Melo et al., 2015; Pasquali & Gambineri, 2014; Saha et al., 2012).

Contudo, quando se comparam os efeitos da metformina com as outras opções terapêuticas já descritas, a sua efetividade não é tão significativa. Desta forma, e na generalidade, a terapêutica concomitante da metformina com o CC, com os COC, com as gonadotrofinas ou com a espirolactona, promovem os benefícios de cada fármaco isolado, embora a literatura não seja consensual nesse sentido. A associação de metformina com os COC, estão descritos como a segunda linha terapêutica quando há contra-indicação aos COC e esta combinação melhora, essencialmente, aspetos reprodutivos, induz a ovulação em cerca de 50% das doentes, normaliza os ciclos menstruais e é efetiva na redução de androgénios e no aumento de SHBG, contribuindo para a melhoria das manifestações clínicas cutâneas. Por outro lado, controla as anormalidades metabólicas relacionadas com a terapêutica isolada de COC, diminuindo a resistência à insulina e melhora o perfil metabólico. O facto da terapêutica com a metformina não conferir proteção ao endométrio, a associação com o COC é uma vantagem nesse aspeto (Barbieri & Ehrmann, 2016, 2017; Feng et al., 2016; Karjane, Cheang, Mandolesi, & Stovall, 2012; Legro et al., 2013; Melo et al., 2017; Pasquali & Gambineri, 2014). Relativamente à eficácia da metformina sobre as manifestações dermatológicas, esta permanece incerta, e mesmo que seja eficaz quando administrada isoladamente, quando se compara o seu efeito, no hirsutismo, na acne e na alopecia, com o efeito da espirolactona ou da flutamida os resultados da metformina são menores e pouco significativos, reduzindo apenas um ou dois pontos na escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey. Enquanto que uns estudos referem que a associação da metformina possa favorecer os efeitos da espirolactona, outros referem que a metformina não melhora aspetos dermatológicos que justifique esta associação medicamentosa (Barbieri & Ehrmann, 2017; Dirí et al., 2016). No tratamento da infertilidade, o uso concomitante de CC com a metformina mostrou ser eficaz no aumento das taxas de ovulação, de gravidez e de nascimento vivo. Embora a metformina isolada seja menos efetiva nas taxas de nascimento vivo, quando associada ao CC essa taxa aumenta, e dessa forma, melhora a infertilidade. Uma das limitações do uso da metformina é o facto de não estar explícito se este benefício na infertilidade se deve exclusivamente à diminuição do IMC, provocada pelo tratamento ou não (Barbieri & Ehrmann, 2017; Matsaseng, 2017; Ndefo et al., 2013; Pfeifer et al., 2013; Tannus et al., 2015). A associação de gonadotrofinas com a metformina parece ser eficaz, duplicando a probabilidade de ocorrer a ovulação, o que favorece o aumento das taxas de gravidez e nascimento vivo. Para além disso, o uso combinado destes dois

fármacos favorece o desenvolvimento e crescimento de um único folículo no ovário (Barbieri & Ehrmann, 2017; Palomba, Falbo, & Giovanni, 2014).

Apesar dos estudos do tratamento com a metformina, como tratamento *off-label* na melhoria dos estados reprodutivos serem controversos, em parte, deve-se ao facto de se esse efeito terapêutico estar apenas relacionado com o mecanismo de ação da metformina ao nível do ovário ou, se estará associado à diminuição do peso corporal que a terapêutica confere, e dessa forma, haver melhoria da ovulação e da infertilidade nas doentes com SOP (Al-Ruthia et al., 2017; Barbieri & Ehrmann, 2017; Jayasena & Franks, 2014; Zeng, Zhang, Tian, Xue, & An, 2016).

Assim, a metformina considera-se um tratamento adjuvante das restantes opções terapêuticas para a SOP, contribuindo para a gestão dos sinais e sintomas da doença, sendo a efetividade do tratamento dependente dos objetivos individuais de cada doente. Embora se suponha que apresente uma eficácia reduzida sobre o tratamento das manifestações dermatológicas, assume-se como uma opção terapêutica com benefícios globais nas principais características da patologia (Conway et al., 2014; Tannus et al., 2015).

3. COMPLICAÇÕES E COMORBILIDADES

A síndrome do ovário poliquístico é uma doença que, mesmo não se conhecendo a sua fisiopatologia, apresenta algumas características fisiológicas bem definidas na maioria das mulheres afetadas pela doença. Essas características fisiológicas, como a obesidade, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina, condicionam o normal metabolismo, pelo aumento dos vários fatores de risco inerentes, o que conduz a diversas anormalidades metabólicas. Fatores de risco como o perímetro abdominal elevado, as hiperlipidemias, a hipertensão arterial, a intolerância diminuída à glicose ou a diabetes mellitus são indicativos de uma maior probabilidade de síndrome metabólica (Carmina, 2014; De Sousa & Norman, 2016; Dumesic et al., 2015). Comparando mulheres saudáveis com mulheres com SOP, o risco de síndrome metabólica é duas vezes superior nesta patologia. Quando comparamos o risco de doenças, como por exemplo, a diabetes mellitus ou a intolerância diminuída à glicose, a probabilidade também é cerca de 4 vezes mais na população afetada. Outro aspeto crucial para as complicações e comorbilidades associadas à SOP é o facto de mais de metade das mulheres com SOP serem obesas o que, por si só, favorece a presença de doenças cardiovasculares, doenças lipídicas e hepáticas, aumentando a mortalidade nesta população (Dumesic et al., 2015; Marques et al., 2015; Melo et al., 2017; Velija-Asimi et al., 2016; Williams et al., 2016).

Por outro lado, o risco de cancro do endométrio também é superior nestas doentes, cerca de 2 a 3 vezes maior, do que na população considerada saudável. Neste caso não são apenas as características fisiológicas que estão relacionadas com esta complicação, a estimulação contínua do endométrio é a principal razão, tanto pelas elevadas concentrações de estrogénio e pelas baixas de progestativo, como pela anovulação crónica frequentemente associada (Barthelmess & Naz, 2014; Dumesic et al., 2015; Housman & Reynolds, 2014; Macut et al., 2017; Souto et al., 2008).

Embora as comorbilidades e os fatores de risco associados às doentes com SOP sejam superiores nesta população, a sua epidemiologia difere de continente para continente. As mulheres africanas têm maior possibilidade de apresentar fatores de risco de doenças cardiovasculares e hipertensivas, enquanto que mulheres americanas e europeias apresentam maior probabilidade para fatores de risco como a diabetes e a síndrome metabólica (Dumesic et al., 2015).

CONCLUSÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença endócrina reprodutiva mais comum nas mulheres em idade fértil, sendo considerada a principal causa de infertilidade feminina.

Atualmente, tanto a etiologia como a fisiopatologia da SOP permanecem desconhecidas o que dificulta tanto o diagnóstico como o tratamento da doença, verificando-se um diagnóstico muito extenso, com a necessidade de exclusão de diversas patologias. Uma vez que não está definido um mecanismo de ação principal, mas sim um conjunto de possíveis mecanismos responsáveis pela síndrome, o tratamento farmacológico incide na sintomatologia e nas características clínicas manifestadas por cada mulher. Assim, a abordagem terapêutica a adotar deve ser baseada nos desejos de cada doente e, também, nos resultados obtidos, considerando-se um tratamento individualizado e personalizado.

O CC, os COC, as gonadotrofinas e os inibidores da aromatase são os únicos fármacos indicados, até ao momento, para o tratamento da SOP, sendo que, nenhuma abordagem é eficaz a tratar todas as manifestações clínicas que a doente poderá apresentar e, por isso, a combinação de diferentes terapêuticas tem sido promissora para obter melhorias metabólicas e reprodutivas, aliado à melhoria da qualidade de vida.

Vários fármacos têm vindo a ser estudados como possíveis terapêuticas farmacológicas nas manifestações clínicas, como a anovulação, as menstruações irregulares, as manifestações dermatológicas hiperandrogénicas e no tratamento das anormalidades metabólicas intrínsecas, no entanto, os estudos apresentados são na sua maioria controversos e inconsistentes.

Desta forma, o tratamento da SOP ainda permanece um desafio emergente, necessitando de uma investigação e pesquisa clínica contínua nas áreas que compreendam as causas e os mecanismos associados, bem como, nas suas consequências a longo prazo e na procura de estratégias que previnam as doenças reprodutivas.

REFERÊNCIAS

- Adeniji, A. A., Essah, P. A., Nestler, J. E., & Cheang, K. I. (2016). Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health, 25*(6), 638–645. <http://doi.org/10.1089/jwh.2015.5418>
- Al-Ruthia, Y. S., Al-Mandeel, H., AlSanawi, H., Mansy, W., AlGasem, R., & AlMutairi, L. (2017). Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal, 25*(5), 795–800. <http://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.001>
- Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Nahidi, F., Kabir, A., Azizi, F., & Carmina, E. (2017). Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism, 73*, 22–35. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.001>
- Andrade, V. H. L. de, Mata, A. M. O. F. da, Soares, B. R., Costa-Silva, D. R., Martins, L. M., Ferreira, P. M. P., ... Silva, B. B. da. (2016). Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Revista Da Associação Médica Brasileira, 62*(9), 867–871. <http://doi.org/10.1590/1806-9282.62.09.867>
- Asemota, O., & Klatsky, P. (2015). Access to Infertility Care in the Developing World: The Family Promotion Gap. *Seminars in Reproductive Medicine, 33*(01), 017–022. <http://doi.org/10.1055/s-0034-1395274>
- Associação Portuguesa de Fertilidade - APF (2006). Principais causas de infertilidade feminina. Consultado em 18 de Fevereiro de 2017, disponível em: http://www.apfertilidade.org/Infertilidade_Causas_Femininas.html
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility, 91*(2), 456–488. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
- Barbieri, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults/print?source=search_result&source=sindrome

- Barbieri, R. L., & Ehrmann, D. A. (2017). Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome/print?source=related_link
- Barthelmess, E. K., & Naz, R. K. (2014). Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 6, 104–19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389146>
- Bouchard, P. (2010). Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Annales D'endocrinologie*, 71(3), 225–227. <http://doi.org/10.1016/j.ando.2010.03.006>
- Boyle, J. A., & Teede, H. J. (2014). Irregular menstrual cycles in a young woman. *Canadian Medical Association Journal*, 186(11), 850–852. <http://doi.org/10.1503/cmaj.130667>
- Bozdag, G., & Yildiz, B. O. (2013). Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - Indications and cautions. *Frontiers of Hormone Research*, 40, 115–127. <http://doi.org/10.1159/000341823>
- Boztosun, A., Açmaz, G., Ozturk, A., & Müderris, I. I. (2013). Clinical efficacy of low dose flutamide plus Diane-35 in the treatment of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*, 84(4), 258–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700857>
- Buzney, E., Sheu, J., Buzney, C., & Reynolds, R. V. (2014). Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(5), 859.e1–859.e15. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.009>
- Carmina, E. (2014). Polycystic ovary syndrome: Metabolic consequences and long-term management. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(sup244), 23–26. <http://doi.org/10.3109/00365513.2014.936676>
- Choi, E. J., & Yang, Y.-M. (2015). Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1345. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S89737>
- Chuan, S. S., & Chang, R. J. (2010). Polycystic ovary syndrome and acne. *Skin Therapy Letter*, 15(10), 1–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076799>
- Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Franks, S., Gambineri, A., ... ESE PCOS Special Interest Group. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of

- Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), P1–P29. <http://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
- Costello, M. F., Misso, M. L., Wong, J., Hart, R., Rombauts, L., Melder, A., ... Teede, H. J. (2012). The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(4), 400–403. <http://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01448.x>
- Davidson, R., Motan, T., & Korownyk, C. (2016). Clomiphene for anovulatory infertility. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 62(6), 492. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303007>
- De Sousa, S. M. C., & Norman, R. J. (2016). Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 140–151. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006>
- Direção Geral de Saúde. (2011a). Norma da Direção Geral de Saúde nº 003/2011. *Conduta em Infertilidade*. Disponível em: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/normas-e-orientacoes/infertilidade/norma--saude-reprodutiva--infertilidade-para-os-cuidados-de-saude-primarios-edicao-revista-em-2010.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (2011b). Norma da Direção Geral de Saúde nº 004/2011. *Conduta em Infertilidade*. Disponível em: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/normas-e-orientacoes/infertilidade/norma--saude-reprodutiva--infertilidade-para-os-cuidados-hospitalares.aspx>
- Diri, H., Karaburgu, S., Acmaz, B., Unluhizarci, K., Tanriverdi, F., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2016). Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 32(1), 42–45. <http://doi.org/10.3109/09513590.2015.1080679>
- Domecq, J. P., Prutsky, G., Mullan, R. J., Sundaresh, V., Wang, A. T., Erwin, P. J., ... Murad, M. H. (2013). Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4646–54. <http://doi.org/10.1210/jc.2013-2374>
- Dorota, S., Machaj, M., & Artur, J. (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 26(3), 555–558. <http://doi.org/10.17219/acem/61987>

- Dubourdieu, S., Fréour, T., Dessolle, L., & Barrière, P. (2013). Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH + LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 168(1), 45–48. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.016>
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, 36(5), 487–525. <http://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
- Dumitrescu, R., Mehedintu, C., Briceag, I., Purcarea, V. L., & Hudita, D. (2015). The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 142–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866568>
- DynaMed Plus. (2017a). Clomiphene. Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Consultado em 28 de Agosto de 2017, disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T238043/Clomiphene>
- DynaMed Plus. (2017b). Letrozole. Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Consultado em 12 de Setembro de 2017, disponível em: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233545/Letrozole>
- DynaMed Plus. (2017c). Polycystic Ovary Syndrome. Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Consultado em 10 de Março de 2017, disponível em: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116286/Polycystic-ovary-syndrome>
- Fausser, B. C. J. M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19–25. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
- Feng, W., Jia, Y.-Y., Zhang, D.-Y., & Shi, H.-R. (2016). Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. *Gynecological Endocrinology*, 32(2), 147–150. <http://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101441>
- Franik, S., Kremer, J. A. M., Nelen, W. L. D. M., Farquhar, C., & Marjoribanks, J. (2015). Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertility and Sterility*, 103(2), 353–355. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.016>

- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., & Carmina, E. (2015). American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excesso and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocrine Practice*, 21(12), 1415–1426. <http://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
- Hagag, P., Steinschneider, M., & Weiss, M. (2014). Role of the combination spironolactone-norgestimate-estrogen in Hirsute women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Reproductive Medicine*, 59(9-10), 455–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25330687>
- Housman, E., & Reynolds, R. V. (2014). Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(5), 847.e1–847.e10. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.007>
- Inan, C., & Karadag, C. (2016). Correlation between ovarian morphology and biochemical and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 32(3), 742–5. <http://doi.org/10.12669/pjms.323.10082>
- Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, 21(4), 411–426. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
- Jayasena, C. N., & Franks, S. (2014). The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(10), 624–636. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2014.102>
- Karaköse, M., Cakal, E., Ertan, K., & Delibaşı, T. (2013). The metabolic effects of drugs used for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 14(3), 168–73. <http://doi.org/10.5152/jtgga.2013.57701>
- Karjane, N. W., Cheang, K. I., Mandolesi, G. A., & Stovall, D. W. (2012). Persistence with Oral Contraceptive Pills Versus Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*, 21(6), 690–694. <http://doi.org/10.1089/jwh.2011.3116>
- Leelaphiwat, S., Jongwutiwes, T., Lertvikool, S., Tabcharoen, C., Sukprasert, M., Rattanasiri, S., & Weerakiet, S. (2015). Comparison of desogestrel/ethinyl

- estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(3), 402–10. <http://doi.org/10.1111/jog.12543>
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., & Welt, C. K. (2013). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565–4592. <http://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P., ... NICHD Reproductive Medicine Network. (2014). Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 119–129. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>
- Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., Giuliani, A., & Obermayer-Pietsch, B. (2014). Hyperandrogenemia in Polycystic Ovary Syndrome: Exploration of the Role of Free Testosterone and Androstenedione in Metabolic Phenotype. *PLoS ONE*, 9(10), e108263. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0108263>
- Levi Setti, P. E., Alviggi, C., Colombo, G. L., Pisanelli, C., Ripellino, C., Longobardi, S., ... De Placido, G. (2015). Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: A literature review and cost evaluation. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(5), 497–503. <http://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>
- Libby, G., Donnelly, L. A., Donnan, P. T., Alessi, D. R., Morris, A. D., & Evans, J. M. M. (2009). New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(9), 1620–5. <http://doi.org/10.2337/dc08-2175>
- Lim, S. S., Norman, R. J., Davies, M. J., & Moran, L. J. (2013). The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(2), 95–109. <http://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x>
- Luciano, A. A., Lanzone, A., & Goverde, A. J. (2013). Management of female infertility from hormonal causes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123, S9–S17. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.007>
- Macut, D., Bjekić-Macut, J., Rahelić, D., & Doknić, M. (2017). Insulin and the

- polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 163-170. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.011>
- Magalhães, A. R., Ferreira, A. V., & Mendes, J. E. (2015). Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*, 10(2), 182–185. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.03.001>
- Mahalingaiah, S., & Diamanti-Kandarakis, E. (2015). Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19(11), 1561–1574. <http://doi.org/10.1517/14728222.2015.1101067>
- Marques, P., Ferreira, F., Soares, A. P., Nunes, J., Sousa, S., Aguiar, A., & Calhaz-Jorge, C. (2015). Significado cardiometabólico do excesso de peso/obesidade numa população de 263 mulheres inférteis com síndrome do ovário poliquístico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 10, 2–7. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.12.003>
- Matsaseng, T. (2017). Polycystic Ovary Syndrome: Management Review & Update. *Obstetrics and Gynaecology Forum*, 27, 12-15. Disponível em: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=8719a481-d03d-42c2-a973-ae79d19ecf56%40sessionmgr4006&vid=10&hid=4105>
- McFarland, C. (2012). Treating Polycystic Ovary Syndrome and Infertility. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 37(2), 116–121. <http://doi.org/10.1097/NMC.0b013e31824239ce>
- Melo, A., Reis, R., Ferriani, R., & Vieira, C. (2017). Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access Journal of Contraception, Volume 8*, 13–23. <http://doi.org/10.2147/OAJC.S85543>
- Melo, Ferriani, R., & Navarro, P. (2015). Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*, 70(11), 765–769. [http://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)09](http://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)09)
- Mohammad, M. B., & Seghinsara, A. M. (2017). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 18(1), 17–21. <http://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
- Moura, H. H. G. de, Costa, D. L. M., Bagatin, E., Sodré, C. T., & Manela-Azulay, M. (2011). Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(1), 111–119. <http://doi.org/10.1590/S0365-05962011000100015>

- Naderpoor, N., Shorakae, S., de Courten, B., Misso, M. L., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2015). Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21(5), 560–574. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmv025>
- Ndefo, U. A., Eaton, A., & Green, M. R. (2013). Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 38(6), 336–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946629>
- OMS. (1946). Constitution of the World Health Organization: Principles. Consultado em 5 de Maio de 2017, disponível em : <http://www.who.int/about/mission/en/>
- OMS. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* (1982), 41(10), 1403–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560308>
- Palomba, S., Falbo, A., & Giovanni, B. La. (2014). Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 12, 3. <http://doi.org/10.1186/1477-7827-12-3>
- Panico, A., Messina, G., Lupoli, G. A., Lupoli, R., Cacciapuoti, M., Moscatelli, F., ... Lupoli, G. (2017). Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Preference and Adherence, Volume 11*, 423–429. <http://doi.org/10.2147/PPA.S119180>
- Panidis, D., Tziomalos, K., Papadakis, E., Chatzis, P., Kandaraki, E. A., Tsourdi, E. A., ... Katsikis, I. (2013). The clinical significance and primary determinants of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 168(6), 871–877. <http://doi.org/10.1530/EJE-13-0039>
- Paradisi, R., Fabbri, R., Battaglia, C., & Venturoli, S. (2013). Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(4), 391–395. <http://doi.org/10.3109/09513590.2012.754876>
- Pasquali, R., & Gambineri, A. (2014). Therapy of endocrine disease: Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 170(2), R75–R90. <http://doi.org/10.1530/EJE-13-0585>
- Pavone, M. E., & Bulun, S. E. (2013). The Use of Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction and Superovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology &*

- Metabolism*, 98(5), 1838–1844. <http://doi.org/10.1210/jc.2013-1328>
- Pfeifer, S., Fritz, M., Lobo, R., McClure, R., Goldberg, J., Thomas, M., ... La Barbera, A. (2013). Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 100(2), 341–8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.033>
- Prontuário terapêutico online, (2013). Anti-Hormonas; Clomifeno. Consultado em 25 de Maio de 2017, disponível em: <https://www.omd.pt/noticias/2015/04/prontuarioterapeutico2013.pdf>
- Radosh, L. (2009). Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *American Family Physician*, 79(8), 671–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405411>
- RCM, Aldactone. (2017). Resumo das Características do Medicamento. Espironolactona. Consultado em 29 de Julho de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=200&tipo_doc=rcm
- RCM, Diane 35. (2017). Resumo das Características do Medicamento. Acetato de ciproterona + Etinilestradiol. Consultado em 7 de Junho de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2516&tipo_doc=rcm
- RCM, Femara. (2014). Resumo das Características do Medicamento. Letrozol. Consultado em 2 de Setembro de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3326&tipo_doc=rcm
- RCM, Glucophage. (2017). Resumo das Características do Medicamento. Metformina. Consultado em 29 de Setembro de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3975&tipo_doc=rcm
- RCM, Gonal-F. (2010). Resumo das Características do Medicamento. Folitropina alfa. Consultado em 22 de Agosto de 2017, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf
- RCM, Menopur. (2013). Resumo das Características do Medicamento. Menotropina. Consultado em 18 de Agosto de 2017, disponível em:

- http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38407&tipo_documento=rcm
- RCM, Proscar. (2017). Resumo das Características do Medicamento. Finasterida. Consultado em 13 de Setembro de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7188&tipo_documento=rcm
- RCM, Prosneo. (2014). Resumo das Características do Medicamento. Flutamida. Consultado em 2 de Setembro de 2017, disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9673&tipo_documento=rcm
- Rocca, M. L., Venturella, R., Mocciaro, R., Di Cello, A., Sacchinelli, A., Russo, V., ... Morelli, M. (2015). Polycystic ovary syndrome: chemical pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(9), 1369–1393. <http://doi.org/10.1517/14656566.2015.1047344>
- Rostami Dovom, M., Ramezani Tehrani, F., Djalalinia, S., Cheraghi, L., Behboudi Gandavani, S., & Azizi, F. (2016). Menstrual Cycle Irregularity and Metabolic Disorders: A Population-Based Prospective Study. *PLOS ONE*, 11(12), e0168402. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0168402>
- Saha, L., Kaur, S., & Saha, P. K. (2012). Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome - an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 26(1), 54–62. <http://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00916.x>
- Seeley, R.; Stephens, T. ; Tate, P. (2011). Anatomia e Fisiologia: Aparelho Reprodutor (pp. 1073-1090). Loures, Portugal : LusoCiência.
- Smith, V., Osianlis, T., & Vollenhoven, B. (2015). Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, 514159. <http://doi.org/10.1155/2015/514159>
- Soares, J. M. J., & Baracat, E. C. (2010). [The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome]. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetricia : Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia E Obstetricia*, 32(11), 523–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21271161>
- Souto, S., Braga, C., & Medina, J. (2008). Síndrome do ovário poliquístico – do diagnóstico ao tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 01, 39–50. Disponível em: http://www.spedm.org/media/5-Artigos_de_Revisao-20121112-123845.pdf

- Taghavi, S. A., Bazarganipour, F., Hugh-Jones, S., & Hosseini, N. (2015). Health-related quality of life in Iranian women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study. *BMC Women's Health*, *15*, 111. <http://doi.org/10.1186/s12905-015-0272-4>
- Tan, J., Wang, Q.-Y., Feng, G.-M., Li, X.-Y., & Huang, W. (2017). Increased Risk of Psychiatric Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Southwest China. *Chinese Medical Journal*, *130*(3), 262–266. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.198916>
- Tannus, S., Burke, Y. Z., & Kol, S. (2015). Treatment Strategies for the Infertile Polycystic Ovary Syndrome Patient. *Women's Health*, *11*(6), 901–912. <http://doi.org/10.2217/whe.15.40>
- Unluhizarci, K., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2013). Hirsutism - from diagnosis to use of antiandrogens. *Frontiers of Hormone Research*, *40*, 103–114. <http://doi.org/10.1159/000341822>
- Usluogullari, B., Duvan, C. Z., & Usluogullari, C. A. (2015). Use of aromatase inhibitors in practice of gynecology. *Journal of Ovarian Research*, *8*(1), 4. <http://doi.org/10.1186/s13048-015-0131-9>
- Velija-Asimi, Z., Burekovic, A., Dujic, T., Dizdarevic-Bostandzic, A., Semiz, S., & Semiz, S. (2016). Incidence of prediabetes and risk of developing cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *16*(4), 298–306. <http://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1428>
- Vitek, W., Alur, S., & Hoeger, K. M. (2015). Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *103*(3), 605–611. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.019>
- Vitek, W., & Hoeger, K. (2014). Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Seminars in Reproductive Medicine*, *32*(03), 214–221. <http://doi.org/10.1055/s-0034-1371093>
- Wex, J., & Abou-Setta, A. M. (2013). Economic evaluation of highly purified human menopausal gonadotropin versus recombinant human follicle-stimulating hormone in fresh and frozen in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm-injection cycles in Sweden. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, *5*, 381–397. <http://doi.org/10.2147/CEOR.S48994>
- Williams, T., Mortada, R., & Porter, S. (2016). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *American Family Physician*, *94*(2), 106–113. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27419327>

- Xi, W., Liu, S., Mao, H., Yang, Y., Xue, X., & Lu, X. (2015). Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: A prospective study. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 6001–6008. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S83259>
- Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14–24. <http://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6>
- Yu, Y., Fang, L., Zhang, R., He, J., Xiong, Y., Guo, X., ... Sun, Y. (2017). Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 3812. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-03803-9>
- Zeng, X.-L., Zhang, Y.-F., Tian, Q., Xue, Y., & An, R.-F. (2016). Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine*, 95(36), e4526. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000004526>
- Zhang, Y., Liu, J., Yao, J., Ji, G., Qian, L., Wang, J., ... Liu, Y. (2014). Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*, 6(11), 5153–83. <http://doi.org/10.3390/nu6115153>