



Disfunções metabólicas da síndrome do ovário policístico.

Bruno Silva Zanuto ¹, Iris Teresa Lacerda Andrade dos Santos², Erika Maria de Souza Schuck³, Estefanny Maria de Souza Schuck³, Catharine Menezes Mota³, Laura Cid Vieira Belem³, Bruna Azedo Guimarães³, Francisco Edésio Campêlo Filho³, Bianca Mayara Sampaio de Araújo³, Domingos Tchivanja Luwawa⁴.

Artigo de revisão

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino que acomete cerca de 1 em cada 15 mulheres em idade reprodutiva. Sua patogênese está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores genéticos, estudos mostraram que mulheres que apresentam variações nos genes CYP11a, CYP17, CYP19 e CYP21 possuem alterações intrínsecas na esteroidogênese. Além disso, foram encontradas em mulheres que sofrem desse distúrbio endócrino alterações no gene do hormônio anti-Mulleriano (AMH), gene da folistatina e gene do receptor do hormônio folículo-estimulante (FSHR). Por outro lado, a ocorrência de SOP relacionada a fatores ambientais está vinculada a mulheres com obesidade e uso de desreguladores endócrinos, como o bisfenol A. O diagnóstico da SOP é baseado nos critérios de Rotterdam que requer a presença de pelo menos dois dos seguintes elementos: oligoanovulação, hiperandrogenismo e a identificação de ovários policísticos por meio de ultrassonografia. A SOP pode apresentar diversas disfunções metabólicas, como hiperandrogenismo, estresse oxidativo, inflamação crônica e hiperinsulinemia, podendo desencadear diabetes mellitus tipo 2. Além disso, outros órgãos como coração e fígado podem ser afetados por essa doença, prejudicando ainda mais a qualidade de vida desses pacientes. O tratamento da síndrome dos ovários policísticos é baseado em medidas não farmacológicas e farmacológicas. Entre as medidas não farmacológicas temos que a atividade física e a mudança no estilo de vida são as principais intervenções para esses pacientes. Por outro lado, medidas farmacológicas, como o uso de sensibilizantes de insulina, anticoncepcionais e anti andrógenos mostraram eficácia significativa no tratamento da SOP.

Palavras-chave: SOP, disfunções endócrinas, hiperandrogenismo .

Metabolic dysfunctions of polycystic ovary syndrome.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that occurs in about 1 in 15 women of reproductive age. Its pathogenesis is related to genetic and environmental factors. Among genetic factors, studies have shown that women who present variations in the CYP11a, CYP17, CYP19 and CYP21 genes have intrinsic changes in steroidogenesis. Furthermore, defects have been found in women suffering from this endocrine disorder, alterations in the anti-Mullerian hormone (AMH) gene, follistatin gene and follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) gene. On the other hand, the occurrence of PCOS related to environmental factors is linked to women with obesity and the use of endocrine disruptors, such as bisphenol A. The diagnosis of PCOS is based on the Rotterdam criteria that require the presence of at least two of the following elements : oligoanovulation, hyperandrogenism and identification of polycystic ovaries using ultrasound. PCOS can present several metabolic dysfunctions, such as hyperandrogenism, oxidative stress, chronic inflammation and hyperinsulinemia, which can trigger type 2 diabetes mellitus. Furthermore, other organs such as the heart and liver can be affected by this disease, further impairing the quality of life of these patients. illnesses. patients. The treatment of polycystic ovary syndrome is based on non-pharmacological and pharmacological measures. Among non-pharmacological measures, physical activity and lifestyle changes are the main instructions for these patients. On the other hand, pharmacological measures, such as the use of insulin sensitizers, contraceptives and anti-androgens, have shown significant efficacy in the treatment of PCOS.

Keywords: PCOS, endocrine dysfunctions, hyperandrogynism.

Instituição afiliada –¹Discente de medicina da Universidade de Rio Verde/ Campus Rio Verde -GO (UniRV),² Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), ³ Universidade Nilton Lins/ Campus Manaus -AM,⁴ Universidade Katyavala Bwila/ Campus Benguela (Angola)

Dados da publicação: Artigo recebido em 11 de Dezembro e publicado em 21 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p1646-1665>

Autor correspondente: Bruno Silva Zanuto - brunoszanuto@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição endócrina complexa que afeta mulheres em idade reprodutiva, apresentando-se não apenas como uma disfunção ovariana, mas também associada a uma série de distúrbios metabólicos. Nos últimos anos, a atenção científica voltada para a SOP tem se expandido, evidenciando não apenas suas manifestações reprodutivas, mas também as implicações significativas para a saúde metabólica das pacientes.

Este artigo propõe uma análise aprofundada dos distúrbios metabólicos na SOP, explorando as interconexões entre resistência à insulina, hiperandrogenismo e outras comorbidades cardiovasculares associadas. Ao abordar os mecanismos subjacentes e as recentes descobertas, buscamos fornecer uma visão abrangente dessa síndrome multifacetada, visando contribuir para o avanço do conhecimento científico e, por conseguinte, para estratégias mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de janeiro de 2024, por meio de pesquisas na base de dados Pubmed. Na busca, foram utilizados os descritores: “metabolic dysfunctions” AND “polycystic ovary syndrome” . Foram recuperados 156 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2020 a 2023, artigos de revisão de literatura, que abordaram as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra, não havendo restrição quanto à linguagem dos artigos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS

A síndrome do ovário policístico (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum em mulheres na idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos, tendo uma prevalência de 6 a 20%. A SOP é caracterizada por anormalidades reprodutivas, endócrinas e metabólicas. A etiologia da SOP é variada, possuindo fatores ambientais e genéticos (SIDDQUI et al,2022).

É sabido que em até 80% dos casos de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), ocorre resistência à insulina (RI) e obesidade, os quais, em conjunto com sintomas como hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, podem influenciar-se mutuamente. Além disso, a SOP é reconhecida por apresentar um estado de inflamação crônica, predominantemente associada ao excesso de tecido adiposo (SIDDQUI et al,2022).

A (SOP) é caracterizada por uma secreção excessiva de andrógenos adrenais e ovarianos, resultante de fatores intrínsecos, incluindo esteroidogênese ovariana modificada e impacto do ambiente externo aos ovários. A esteroidogênese alterada é caracterizada por aumento do crescimento folicular e parada prematura do crescimento dos folículos antrais, contribuindo para o fenótipo clássico da SOP (SIDDQUI et al,2022).

Predisposição genética da SOP

Estudos sugerem que a SOP é um distúrbio sindrômico multifatorial, com diversos genes mutantes responsáveis pela a patogênese dessa doença.

A concentração de Hormônio Antimülleriano (AMH) aumenta com o número de folículos antrais em mulheres com SOP. Mutações genéticas relacionadas à SOP, envolvendo diversos genes como CYP11a, CYP17, CYP19 e CYP21, resultam em alterações intrínsecas na esteroidogênese. Essas enzimas, pertencentes à família do citocromo P450, desempenham papéis cruciais na conversão de esteroides e quando há deficiência nas enzimas ocorre o acúmulo de andrógenos (SIDDQUI et al,2022).

O gene CYP11a, envolvido na formação de progesterona a partir do colesterol, apresenta variações alélicas associadas à SOP, mostrando correlação com níveis elevados de testosterona. Outro gene defeituoso presente em mulheres com morfologia ovariana policística é o gene CYP17, responsável pela formação de androstenediona e dehidroepiandrosterona, podendo ter sua atividade aumentada em pacientes com SOP. O gene CYP19, que codifica a aromatase, revela deficiência em pacientes hiperandrogênicos, contribuindo para o acúmulo excessivo de andrógenos. Além disso, o gene CYP21, que codifica a 21-hidroxilase, apresenta mutações associadas à SOP, resultando em níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona e contribuindo para o hiperandrogenismo observado na síndrome (SIDDIQI et al,2022).

No caso do LH, pacientes com SOP apresentam aumento nos níveis de LH e modificações em sua ação, levando à anovulação e impacto negativo na maturação dos oócitos. Mutações na subunidade β do gene LH, como Trp 8 Arg e Ile 15 Thr, geram variantes de LH com atividade aumentada. Outras mutações, incluindo Gln 102 Ser, e polimorfismos na região promotora, contribuem para a disfunção ovulatória na SOP. Essas alterações resultam em feedback negativo, reduzindo os níveis de FSH e contribuindo para a conversão de andrógenos em estrogênio (SIDDIQI et al,2022).

O gene do receptor do hormônio folículo-estimulante (FSHR) localizado no cromossomo 2p16.3 é crucial para o desenvolvimento das gônadas. Mutações nesse gene afetam a ligação do FSH, causando distúrbios no desenvolvimento e maturação dos folículos, contribuindo para o desequilíbrio hormonal e os sintomas da SOP (SIDDIQI et al,2022).

O gene do hormônio anti-Mulleriano (AMH), codifica a proteína AMH, envolvida na formação de folículos. Variações nesse gene estão associadas à SOP, tornando-o um indicador para diagnóstico e previsão da síndrome (SIDDIQI et al,2022).

O gene da folistatina, que codifica uma proteína reguladora da ativina, também desempenha um papel na SOP. Alterações na expressão da folistatina prejudicam as funções da ativina, levando a características da SOP, como redução nos níveis de FSH,

interrupção na maturação dos folículos e aumento na produção de andrógenos. O gene da folistatina é considerado um gene contendor na SOP (SIDDQUI et al,2022).

Fatores ambientais ligados a SOP

Fatores ambientais desempenham um papel na patogênese da SOP, com a resistência à insulina, hiperinsulinemia e obesidade considerados elementos-chave. Dieta inadequada e estilo de vida sedentário, que podem levar ao ganho de peso, são fatores que podem contribuir para as anormalidades metabólicas e reprodutivas associadas à SOP. Modificações no estilo de vida e na dieta, promovendo uma melhoria na sensibilidade à insulina, foram documentadas como eficazes na melhoria de índices reprodutivos em mulheres obesas com SOP (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

Além disso, desreguladores endócrinos, compostos presentes em itens cotidianos, como plásticos, detergentes e pesticidas, também podem desempenhar um papel. O bisfenol A (BPA), um desregulador endócrino com atividade estrogênica, tem sido associado a efeitos adversos na saúde, incluindo alterações semelhantes à SOP em estudos pré-clínicos e um aumento do risco de obesidade, diabetes tipo 2 e distúrbios reprodutivos em humanos. Uma meta-análise recente sugeriu uma associação positiva entre os níveis séricos de BPA e a SOP, indicando possível envolvimento do BPA na resistência à insulina e hiperandrogenismo associados à SOP (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) atualmente segue os critérios estabelecidos na reunião de consenso ESHRE/ASRM em Rotterdam, realizada em 2003. Esses critérios expandiram a classificação anterior do Instituto Nacional de Saúde (NIH) de 1990 e requerem a presença de pelo menos dois dos seguintes elementos: oligoanovulação, hiperandrogenismo e a identificação de ovários policísticos por meio de ultrassonografia (MIRZA et al,2022).

Além disso, é crucial verificar comorbidades como Síndrome Metabólica (SM), Diabetes Mellitus (DM), Doença Cardiovascular (DCV) e câncer, frequentemente associadas à SOP. Pesquisas recentes indicam a utilidade de marcadores adicionais, como DHEA, insulina, HbA1c e LDL-c, para diagnóstico precoce da SOP. A xenina, peptídeo regulador associado ao DM e obesidade, também emerge como um fator na patogênese da SOP (DABRAVOLSKI et al, 2021).

Estudos sugerem que o desequilíbrio nas células do sistema imunológico em pacientes com SOP está vinculado à inflamação crônica da síndrome. Níveis elevados de células Th1 e uma maior relação Th1/Th2 foram observados, com possível conexão com obesidade abdominal. Proteínas responsáveis pela glicólise aumentada foram identificadas em células Th de pacientes com SOP. Glicoproteínas, desempenhando papel central na inflamação, apresentam alterações estruturais durante processos inflamatórios, podendo servir como marcadores (DABRAVOLSKI et al, 2021).

Biomarcadores como GlycA e GlycB, associados a inflamação, resistência à insulina, secreção de insulina e obesidade, foram recentemente relacionados à SOP. No entanto, é importante abordar com cautela a análise dos parâmetros metabólicos e de inflamação crônica devido às frequentes alterações na composição corporal, diferentes dietas e comportamentos alimentares em pacientes com SOP, que podem influenciar os resultados obtidos (DABRAVOLSKI et al, 2021).

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo na fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Esse fenômeno ocorre quando as espécies reativas de oxigênio (ROS) são produzidas em excesso em comparação com a capacidade dos antioxidantes de eliminá-las. O aumento do estresse oxidativo resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para resistência à insulina, hiperandrogenismo e elevando o risco de doenças cardiovasculares (ŞİDDIQI et al, 2022).

As ROS, ao causarem alterações genéticas, como reticulação do DNA e mutações, aumentam o risco de câncer de ovário e endométrio em mulheres com SOP. Adicionalmente, marcadores de estresse oxidativo elevados no fluido folicular afetam negativamente o crescimento e a maturação do folículo, resultando em má qualidade do oócito e embrião, levando à infertilidade. A carcinogênese também está associada ao dano oxidativo do DNA (SIDDQUI *et al*,2022).

O estresse oxidativo origina modificações epigenéticas, incluindo metilação do DNA, que silenciam genes supressores de tumor, contribuindo para o aumento do risco de cânceres ginecológicos em mulheres com SOP. Além disso, o estresse oxidativo está correlacionado com condições patológicas, como hiperandrogenemia, resistência à insulina e obesidade, frequentemente associadas à SOP(SIDDQUI *et al*,2022).

A resistência à insulina, resultante da hiperglicemia e do aumento de ácidos graxos livres, contribui para a produção de ROS, enquanto a inflamação é outra patogênese reconhecida na SOP. Marcadores inflamatórios elevados, como proteína C reativa, fator de necrose tumoral e interleucinas, são comuns em pacientes com SOP. Estudos indicam uma inter-relação entre estresse oxidativo e inflamação, sendo que as ROS estimulam a liberação de fatores inflamatórios, contribuindo para resistência à insulina e hiperandrogenemia. Assim, o estresse oxidativo está intrinsecamente relacionado ao desenvolvimento e progressão da SOP (SIDDQUI *et al*,2022).

Inflamação

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) está associada a uma inflamação crônica de baixo grau, evidenciada por aumento na contagem de glóbulos brancos, proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), proteína quimioatraente de monócitos-1 e proteína inflamatória de macrófagos-1. A resistência à insulina na SOP está relacionada à inflamação, onde a produção aumentada de fator de necrose tumoral (TNF- α) pode agravar as anormalidades metabólicas e hormonais. Produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) e seus receptores, associados à inflamação e estresse oxidativo, também são superexpressos em mulheres com SOP, aumentando o risco cardiovascular (ARMANINI *et al*,2022).

O tecido adiposo também desempenha um papel importante na inflamação da SOP. Os macrófagos no tecido adiposo liberam substâncias pró-inflamatórias, contribuindo para a resistência à insulina. O hiperandrogenismo na SOP afeta as funções do tecido adiposo, criando um ciclo vicioso com resistência à insulina, inflamação crônica, e hipertrofia e disfunção do tecido adiposo. Essas interações necessitam de confirmação em estudos mais abrangentes que investiguem diretamente a presença de inflamação nos tecidos adiposos de mulheres com SOP (ARMANINI et al,2022).

Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2

A insulina regula a glicose estimulando sua absorção em tecidos sensíveis, enquanto suprime a produção hepática de glicose e a lipólise. A resistência à insulina é a redução da capacidade da insulina em realizar essas ações metabólicas, resultando em níveis compensatórios elevados de insulina. Na Síndrome do Ovário Policístico (SOP), a causa da resistência à insulina não está clara, independentemente do índice de massa corporal. Estudos sugerem uma diminuição na autofosforilação do receptor de insulina na SOP (ARMANINI et al,2022).

O acúmulo de lipídios intra-hepáticos, oriundo do aumento da quebra de gordura devido a resistência à insulina, ao nível de fígado e músculo esquelético, causa a ativação do eixo diacilglicerol/proteína quinase C e inibe o receptor de insulina, o que prejudica a sinalização da insulina e gliconeogênese. No músculo esquelético, a resistência à insulina leva à inibição da fosfoinositídeo-3 quinase, prejudicando a sinalização da insulina e a captação de glicose (ARMANINI et al,2022).

A hiperinsulinemia compensatória na resistência à insulina estimula tecidos não sensíveis à insulina, como os ovários, promovendo a produção de andrógenos ovarianos. A insulina age como co-gonadotrofina, influenciando diretamente a atividade do LH e afetando indiretamente a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Isso resulta em aumento da resposta dos esteróides adrenais aos estímulos do ACTH, redução da síntese da SHBG no fígado e, conseqüentemente, aumento nos níveis de andrógenos totais e livres (ARMANINI et al,2022).

Em pacientes com SOP, a resistência à insulina está associada a uma diminuição na ligação à insulina nas células β pancreáticas nos tecidos adiposos, resultando em baixa captação de glicose e sensibilidade reduzida à insulina em comparação com mulheres normais. A redução da sensibilidade à insulina é atribuída à possível diminuição da abundância de GLUT4 no tecido adiposo subcutâneo em pacientes com SOP. Além disso, a disfunção das células β é considerada um fator contribuinte para a resistência à insulina, embora não esteja claro se a função defeituosa da subunidade β é a causa principal ou secundária da resistência à insulina (XU et al,2022).

A proporção de pró-insulina e insulina é sugerida como um marcador para analisar a resistência à insulina em pacientes com SOP, revelando aumento da secreção de insulina seguida por níveis excessivos de pró-insulina em pacientes obesas e com sobrepeso com SOP. A SOP, um distúrbio geneticamente contribuído, apresenta hiperinsulinemia nas fases iniciais da vida, persistindo durante a puberdade em indivíduos com histórico hereditário de SOP. A disfunção persistente das células β pancreáticas é observada em adolescentes peripúberes com histórico familiar de SOP, sugerindo causas genéticas na resistência à insulina. Uma possível razão hereditária envolve a atividade da proteína adaptadora (Lnk) em linhagens de células ovarianas femininas com SOP, suprimindo as respostas de sinalização à insulina. Estudos em fibroblastos da SOP indicaram redução na autofosforilação dos receptores estimulados pela insulina, sem mutação no gene receptor de insulina em pacientes com SOP (XU et al,2022).

Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo é um quadro marcante da SOP, caracterizado, principalmente, por excesso de testosterona livre ou não ligada ao sangue. Estima-se que mais de 80% das mulheres acometidas por SOP apresentam hiperandrogenismo, sendo, portanto, a principal característica clínica dessa doença. A presença de hiperandrogenismo pode ser facilmente detectada pela presença de hirsutismo, acne e alopecia (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

Os andrógenos são produzidos tanto nos ovários quanto nas glândulas adrenais a partir de um precursor comum, o colesterol . Após uma série de reações enzimáticas, o colesterol se transforma em desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. A androstenediona é o principal precursor para a produção de testosterona e estrogênio nos ovários e no córtex adrenal. No ovário, a androstenediona é convertida em testosterona nas células da teca, seguida pela conversão da testosterona em estrogênio nas células da granulosa através da ação da aromatase do citocromo P450 (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

Na regulação da produção de andrógenos no ovário, o hormônio luteinizante (LH) desempenha um papel nas células da teca, enquanto a síntese de estrogênio a partir dos andrógenos é controlada pelo hormônio folículo-estimulante (FSH) nas células da granulosa . Além disso, a biossíntese de ambos os esteroides sexuais é influenciada por fatores internos e externos ao ovário. Um ciclo de feedback negativo parácrino, modulando a atividade do citocromo P450c17 nas células da teca, é utilizado pelos andrógenos e pelo estradiol para inibir sua própria produção. Adicionalmente, a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) são fatores externos essenciais que regulam a síntese de esteróides sexuais. Estes atuam como estimulantes da produção de andrógenos, aumentando a atividade da 17-hidroxilase e 17,20-liase do P450c17 (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

A SOP tem como uma de suas principais características o aumento nos níveis de testosterona e androstenediona. Embora a glândula adrenal possua um papel importante na produção de andrógenos, estudos recentes mostraram que a maioria das mulheres com SOP possuem diversos distúrbios intrínsecos na produção estrogênica nas células da teca ovarianas, sendo a principal fonte de androgênios em mulheres acometidas por essa doença (XU et al,2022).

Nas mulheres com SOP alguns esteróides, como a androstenediona e a testosterona são transformados, por meio da enzima aromatase, em estrogênio. Dessa maneira, é comum encontrar em mulheres que sofrem desta patologia um nível

umentado de estrógeno, e diminuição da progesterona . Esse desequilíbrio de hormônios sexuais é uma das causas da anovulação presente em pacientes com SOP (XU et al,2022).

Na Síndrome do Ovário Policístico (SOP), ocorre uma liberação excessiva do hormônio luteinizante (LH) em comparação com o hormônio folículo-estimulante (FSH), possivelmente devido a um aumento pulsátil no hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Esta alteração na secreção de GnRH pode ser associada a defeitos no hipotálamo, não exclusivos da SOP, visto que também são observados em condições como hiperandrogenismo em câncer de ovário. O hiperandrogenismo na SOP, caracterizado pelo aumento de andrógenos ovarianos, destaca as células da teca como as principais produtoras de andrógenos. Essas células secretam níveis elevados de androstenediona e 17-hidroxiprogesterona. A 17-hidroxiprogesterona é um intermediário na biossíntese de andrógenos. A relação entre essas anormalidades nas células da teca, a anovulação crônica na SOP e as células normais dos ovários ainda é objeto de questionamento. A insulina pode influenciar o hormônio luteinizante nas mulheres com SOP, uma vez que as células da teca demonstram atividade elevada de enzimas esteroidogênicas quando cultivadas em culturas de tecidos. Essa amplificação da atividade esteroidogênica é considerada intrínseca e possivelmente genética, contribuindo para as características morfológicas associadas à SOP (XU et al,2022).

Funções fisiológicas alteradas.

O acometimento fisiológico da síndrome dos ovários policísticos vai muito além das funções reprodutivas da mulher. Estudos recentes mostraram que a disfunção hormonal oriunda da SOP afeta diretamente órgãos, como coração e fígado.

Pacientes com SOP têm maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares. A resistência à insulina, comum em pacientes acometidas por essa doença, está associada à inativação e diminuição da produção de óxido nítrico (NO) e na síntese exacerbada de fatores vasodilatadores , todos esses efeitos somados levam a vasodilatação ineficiente e ao aumento da rigidez do miocárdio (XU et al,2022).

O aspecto cardiovascular da SOP pode ser avaliado por marcadores clínicos e subclínicos, como disfunção endotelial, velocidade da onda de pulso prejudicada, aumento da espessura da íntima-média carotídea (EIM), placas carotídeas e aumento da calcificação da artéria coronária (CAC). Estudos mostraram uma associação entre SOP e aumento da incidência de fatores de risco cardiovascular, incluindo a presença de CAC em mulheres mais velhas com SOP. Além disso, o marcador adipocitário omentina pode ser indicativo do risco de DCV em pacientes com SOP, especialmente considerando a alta prevalência de obesidade e diabetes nessa população (SANGARAJU et al,2022).

Em relação ao sistema hepático, pacientes acometidos com SOP têm maiores chances de desenvolverem a doença hepática gordurosa não alcoólica devido que essas pessoas, geralmente, possuem resistência à insulina com disfunções metabólicas e obesidade incondicional (XU et al,2022).

Estudos recentes mostraram que mulheres que possuem síndrome dos ovários policísticos apresentam 24% a mais de chance de desenvolverem hipertensão em relação às mulheres saudáveis. A explicação para esse fenômeno deve-se ao fato de que mulheres com SOP possuem níveis de aldosterona maior, contribuindo com a reabsorção de sódio nos túbulos renais, com consequente elevação da pressão arterial. Além disso, distúrbios no sistema nervoso autônomo foram encontrados em mulheres com SOP, o que evidenciou uma menor produção de óxido nítrico nessas pacientes. Dessa maneira fica evidente que pacientes com SOP têm maior tendência à hipertensão, bem como doenças cardiovasculares, o que aumenta a taxa de mortalidade e morbidade dessas mulheres (SANGARAJU et al,2022).

Outro acometimento fisiológico comum em mulheres com síndrome dos ovários policísticos é a dislipidemia. De acordo com pesquisas o aumento dos níveis lipídicos nessas pacientes se dá pela interconexão das consequências da obesidade, resistência à insulina e hiperandrogenismo. Mecanismos como resistência à insulina, produção excessiva de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipólise aberrante mediada por lipoproteína lipase e mau funcionamento na via de sinalização da insulina devido à

superexpressão do gene PI3KR1 contribuem para o aumento da adiposidade, conectando assim a dislipidemia à SOP. A resistência à insulina e hipertrigliceridemia se deve à síntese hepática excessiva de VLDL contendo apoB está associada. Os níveis elevados de testosterona em pacientes com SOP também podem ser responsáveis pela dislipidemia, uma vez que a testosterona aumentada induz resistência à insulina por meio do receptor de andrógeno e a superexpressão de genes relacionados ao catabolismo de HDL, considerado uma forma benéfica de colesterol (SANGARAJU et al,2022).

Tratamento

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição clínica diversificada que, além de manifestar sintomas clássicos como infertilidade e distúrbios hiperandrogênicos, pode estar relacionada a diversas condições cardiovasculares, tais como resistência à insulina, tolerância diminuída à glicose, dislipidemia, obesidade e hipertensão. Ao abordar a gestão da SOP, é crucial considerar não apenas as necessidades específicas dos pacientes, mas também as comorbidades associadas. A resistência à insulina e o hiperandrogenismo, características proeminentes da síndrome, não apenas impactam a função reprodutiva, mas também influenciam o perfil metabólico dos indivíduos com SOP, independentemente do índice de massa corporal (IMC) (ARMANINI et al,2022).

Em primeiro lugar, vale destacar que a mudança no estilo de vida deve ser a primeira forma de tratamento prescrita para pacientes que possuem SOP. Na SOP a prática de atividades físicas tem um papel fundamental na melhora dos sintomas clínicos desses indivíduos, uma vez que o exercicios fisico acentua a perda dos depósitos de gorduras, fundamentais para o surgimento da resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, DM2 e secreção excessiva de andrógenos. Além disso, a diminuição do nível de gordura é associada a uma melhora das funções endócrinas e adrenais (XU et al,2022).



A prática de atividade física também foi associada a uma melhora da inflamação em pacientes com SOP, haja vista que o exercício aumenta os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10), diminui os níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α e reduz os níveis de fosforilação das principais vias de resposta inflamatória IKK α / β / JNK (DABRAVOLSKI et al, 2021).

O tratamento medicamentoso é essencial para o tratamento da SOP, auxiliando no controle dos níveis de andrógenos, resistência à insulina, infertilidade e outros distúrbios metabólicos e endócrinos oriundo da SOP.

Em relação a resistência à insulina, a metformina, um sensibilizador a insulina, é amplamente utilizada na SOP, mesmo na ausência de diabetes, exercendo efeitos em vários tecidos afetados pela resistência à insulina, como tecido adiposo, músculos esqueléticos, ovários e endotélio. Seu uso prolongado tem demonstrado aumento na taxa de ovulação, regulação do ciclo menstrual e redução das secreções de andrógenos. O regime combinado de clomifeno e metformina é considerado mais benéfico do que a monoterapia para ovulação e gravidez em mulheres com SOP. Outros sensibilizadores de insulina, como pioglitazona e rosiglitazona, também mostraram eficácia na eliminação da resistência à insulina, tolerância anormal à glicose, hiperandrogenemia e na promoção de ovulação regular (XU et al,2022).

Além disso, a metformina exerce efeitos benéficos anti-inflamatórios e de promoção da saúde, impactando outras estruturas, como a função mitocondrial e a modulação da imunidade por mecanismos ainda não completamente compreendidos. A metformina também tem sido associada a melhorias na saúde mental, incluindo transtornos como a depressão, que frequentemente afetam pacientes com Síndrome do Ovário Policístico (SOP). Estudos mostram que a metformina pode indiretamente melhorar aspectos hormonais e metabólicos relacionados à saúde mental, além de atuar diretamente na síntese e secreção de neuroesteroides, como a alopregnanolona (ARMANINI et al,2022) .

Outros fármacos sensibilizadores de insulina, como a pioglitazona e rosiglitazona são considerados eficazes no combate a resistência insulina, hiperandrogenismo, taxa de ovulação e irregularidade menstrual em pacientes com SOP. Esses fármacos, pertencentes a classe dos tiazolidinedionas, atuam ativando o receptor nuclear PPAR- γ , o que aumenta a sensibilidade a insulina no tecido adiposo e músculo esquelético (SANCHEZ-GARRIDO et al,2020). Estudos mostraram que a combinação entre pioglitazona e metformina produziu efeitos positivos no tratamento de mulheres com SOP, sendo contraindicado em pacientes que desejam engravidar, devido ao risco de teratogenicidade (XU et al,2022).

Fármacos análogos de GLP-1 demonstraram bastante eficácia na redução do peso corporal, melhora do ciclo menstrual e hiperandrogenismo em mulheres com SOP. Vale ressaltar que a associação de análogos de GLP-1 com metformina pode ser usado em pacientes que não apresentaram resultados metabólicos significativos, apenas com o uso de metformina(SANCHEZ-GARRIDO et al,2020).

Os contraceptivos hormonais, como os orais, adesivos ou vaginais, geralmente contêm estrogênio (etinilestradiol ou valerato de estradiol) e progestina, atuando por meio da supressão de gonadotrofinas, redução dos andrógenos ovarianos e aumento da síntese de SHBG, resultando na redução dos andrógenos circulantes em mulheres com SOP. Embora esses contraceptivos possam melhorar aspectos clínicos, bioquímicos e metabólicos na SOP, seu uso pode causar efeitos colaterais, especialmente em pacientes com alterações metabólicas e cardiovasculares. O excesso de estrogênio pode agravar a resistência à insulina, sendo esse efeito modulado pela progestina associada. O cuidado no uso de progestinas com menor ação androgênica, como acetato de ciproterona, clormalidona e drospirenona, é recomendado, embora estejam associadas a um aumento do risco de trombose venosa (ARMANINI et al,2022).

Os AOCs também podem intensificar o estado inflamatório na SOP, relacionado ao aumento da relação aldosterona-renina e da PCR. A exposição ao estrogênio pode estimular a síntese de angiotensinogênio, ativando o sistema renina-angiotensina-

aldosterona (SRAA), resultando em retenção de líquidos, hipertensão, agravamento da resistência à insulina, ganho de peso e depressão. Contraceptivos orais devem ser usados com cautela em pacientes com SOP que apresentam fatores de risco cardiovasculares. A amenorreia pós-descontinuação do contraceptivo, especialmente em pacientes com SOP já com oligo ou amenorreia prévia, é um efeito colateral frequente que, em alguns casos, persiste. Estudos sobre contraceptivos de terceira geração mostram eficácia nos sinais de hiperandrogenismo, mas há preocupações sobre os efeitos cardiometabólicos a longo prazo, demandando estudos mais amplos e avaliação de riscos. Os contraceptivos com estrogênio natural surgem como alternativas potenciais, enquanto os contraceptivos contendo apenas progestágenos não são úteis no tratamento dos sinais e sintomas da SOP (ARMANINI et al,2022).

Por fim, medicamentos antiandrógenos podem ser utilizados como tratamento da SOP. Entre eles, os mais conhecidos são acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e flutamida (ARMANINI et al,2022).

A espironolactona, fármaco antiandrógeno mais utilizado, possui sua ação baseada no bloqueio de receptores androgênicos, estimulação da aromatase e bloqueio parcial da produção de andrógenos, nas gônadas e supra-renais. Além disso, esse fármaco possui bons efeitos no tratamento da acne, queda de cabelo, no estado pró-inflamatório, bem como em algumas alterações metabólicas e hipertensão de mulheres com SOP. Dentre os efeitos adversos desse fármaco, estudos mostraram que a espironolactona pode causar sangramentos intermenstruais devido seu efeito seletivo no receptor de progesterona (ARMANINI et al,2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo, conclui-se que a Síndrome dos Ovários Policísticos é uma distúrbio endócrino heterogêneo que acomete mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Ao longo dos anos foram feitos avanços significativos no estudo da origem dessa doença, evidenciando que certos fatores genéticos e ambientais estão intimamente relacionados à patogênese dessa doença. A SOP apresenta como principal manifestação clínica a oligoovulação/anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos. O diagnóstico é



baseado nos critérios de Rotterdam que é feito por meio da presença de pelo menos duas das principais manifestações clínicas apresentadas anteriormente. No entanto, vale destacar que a SOP possui outras manifestações clínicas, embora menos comum, possuem extrema importância, como resistência à insulina, hiperandrogenismo, estresse oxidativo e distúrbios fisiológicos significativos. A SOP possui como principal tratamento a prática de exercícios físicos e o uso de sensibilizadores de insulina, anticoncepcionais e antiandrógenos.

REFERÊNCIAS

ARMANINI, Decio *et al.* Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], 23 abr. 2022. DOI 10.3390/ijms23084110.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9030414/>. Acesso em: 10 jan. 2024.

DABRAVOLSKI, Siarhei A. *et al.* Mitochondrial Dysfunction and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], 22 abr. 2021. DOI 10.3390/ijms22083923. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070512/>. Acesso em: 10 jan. 2024.

MIRZA, Fadi G. *et al.* Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Does the Challenge End at Conception?. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s. l.], 12 nov. 2022. DOI 10.3390/ijerph192214914. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9690374/>. Acesso em: 9 jan. 2024

SANCHEZ-GARRIDO, Miguel A.; TENA-SEMPERE, Manuel. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Elsevier*, [s. l.], 5 fev. 2020. DOI 10.1016/j.molmet.2020.01.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115104/>. Acesso em: 5 jan. 2024.

SANGARAJU, Sai Lahari *et al.* Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus*, [s. l.], 14 maio 2022. DOI 10.7759/cureus.25076. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9203254/>. Acesso em: 5 jan. 2024.

SIDDIQUI, Sana *et al.* A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Springer*, [s. l.], 3 out. 2022. DOI 10.1007/s10815-022-02625-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190593/>. Acesso em: 4 jan. 2024.

XU, Yalan *et al.* Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare*



Engineering, [s. l.], 21 mar. 2022. DOI 10.1155/2022/9240569. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959968/>. Acesso em: 10 jan. 2024.