

Fisiologia: uma atualização do ciclo menstrual

Ruth Clapauch

Doutora em Biociências (UERJ), Mestre em Endocrinologia (UFRJ), Vice presidente do DEFA /SBEM e Coordenadora dos Setores de Endocrinologia Ginecológica e Andrologia do Hospital da Lagoa/Ministério da Saúde, RJ.



Durante a embriogênese e vida fetal as ovogônias, células germinativas femininas migram para a gônada primitiva, sofrem mitose e progridem para a fase inicial da primeira divisão meiótica, parando na prófase 1 como oócitos primários. Durante este processo ocorre apoptose acelerada, de forma que ao nascimento a menina não apresenta mais ovogônias (células 2 N) e sim apenas oócitos (células N) que são cercados por uma camada de células da granulosa formando folículos primordiais. A partir da menarca estas células sofrem um amadurecimento total de cerca de 300 dias até a ovulação. Inicialmente o amadurecimento é gonadotrofina independente; em seguida, com o aumento de FSH que ocorre no final do ciclo anterior há aumento do número de receptores de FSH nas células da granulosa, dando início ao período de amadurecimento gonadotrofina

dependente. Entre os d1-d4, mensalmente, uma nova coorte de folículos previamente estimulados é recrutada. Na fase folicular inicial o FSH age nas células da granulosa ativando a aromatase, que converte a androstenediona produzida na teca e transportada para a granulosa a estrona, que é convertida a estradiol pela 17- β -OH esteroide desidrogenase tipo I. Nos folículos em desenvolvimento mediado por FSH ocorre então produção crescente de estradiol e inibina B que levam à queda do FSH (feed-back negativo). Na fase de seleção (d5-d7) e dominância folicular (d8-ovulação) há atresia dos folículos da coorte restando apenas um, que será o folículo dominante. Os mecanismos desta seleção envolvem fatores presentes no líquido folicular do antro de cada folículo: FSH, estrogênios, progesterona, prolactina, androgênios, ativinas, inibinas, folistatina, 5 α -reductase... O folículo mais “capaz” cresce e inibe o crescimento dos demais, que degeneram. O folículo dominante é cercado por várias camadas de células da granulosa e da teca, tem maior quantidade de aromatase e é o principal secretor de estradiol na fase folicular final.

Os níveis crescentes de estradiol estimulam a formação de receptores de LH nas células da granulosa e aumentam os pulsos de GnRH. Quando o E2 permanece acima de 200 ng/dl por pelo menos 50 h ocorre o pico de LH, por feedback positivo com o estradiol. A ovulação acontece 34-36 h após o aumento e 10-12 h após o pico de LH. O pico de LH é mensurável por testes urinários, que a paciente que está buscando engravidar pode fazer em casa. Finaliza a meiose com a liberação do corpo polar, formando o cumulus oophorus. Prostaglandinas, colagenase e plasmina aumentam, digerindo o colágeno da parede folicular, liberando o complexo oócito-cumulus e estimulando o músculo liso ovariano, uterino e trompas para a captação do óvulo.

Paralelamente ao pico de LH há um pico de FSH, que aumenta receptores para LH nas células da granulosa que permanecem no ovário após a liberação do óvulo, que se luteinizam e formam o corpo lúteo e junto com as células da teca secretam progesterona. Na segunda fase do ciclo o corpo lúteo é a principal fonte de hormônios e pode agir de forma autônoma durante 12-14 dias, com o pico de progesterona ocorrendo no 8º dia pós ovulatório. A progesterona prepara o endométrio para a implantação, reduz pulsos de GnRH e secreção de LH. Se houver secreção de HCG (gravidez) o corpo lúteo se mantém por 3 meses, caso contrário sofre luteólise formando o corpo albicans, com diminuição da produção de progesterona e de estradiol, sangramento de privação (menstruação), queda da inibina A e aumento de pulsos de GnRH. Com isto há aumento do FSH e recomeço do estímulo...

As principais formas de estudo do ciclo menstrual do ponto de vista reprodutivo são o ultrassom transvaginal seriado, visualizando diretamente a ovulação; dosagens de FSH na fase folicular precoce < 10

mUI/ml indicam reserva ovariana adequada; a medida do pico de LH por testes urinários é capaz de indicar o momento da ovulação e a dosagem de progesterona no 8º dia pós-ovulatório acima de 10 ng/dl para indicar boa função do corpo lúteo.

Produção de androgênios na mulher

Durante o envelhecimento feminino ocorre uma queda dos androgênios adrenais e ovarianos independente da menopausa, porém mais acentuada para os androgênios ovarianos nas mulheres ooforectomizadas.

Idade (anos)	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-75
Testosterona Total (25 -83 ng/dl)	45,53	31,98	26,9	23,34	19,0	20,46
Testo livre calculada (370 -1110 pg/dl)	680,4	497,1	393,9	340,6	311,5	281,2
S-DHEA (150-400 µg/dl)	227,4	174,8	159,6	126,6	87,4	65,18
Androstenediona (140-395 ng/dl)	243,8	185,5	148,4	120,1	90,4	88,4

Ref: Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. JCEM 2005; 90(7): 3847-3853

Assim, na época da menopausa os estrogênios estão 16 vezes mais baixos que na vida reprodutiva, enquanto a queda dos androgênios é da ordem de 4 vezes.,

Transição climatérica

Quando os últimos folículos ovarianos vão sendo liberados a secreção de progesterona já não é tão perfeita. Os ciclos ainda são ovulatórios, porém com insuficiência de corpo lúteo que se traduz por um encurtamento de cerca de 2 dias no intervalo menstrual ou por menores níveis de progesterona em seu pico. Na fase seguinte da transição climatérica começa a irregularidade menstrual- ciclos com intervalos diferentes em pelo menos 7 dias dos normais, sinalizando oligovulação, paulatina ao aumento do FSH. A irregularidade se acentua com períodos de oligomenorréia de 60 dias ou mais até ocorrer uma pausa de um ano sem menstruar, quando então se pode, retrospectivamente, determinar a data da última menstruação: a menopausa.

O SWAN, estudo longitudinal multicêntrico iniciado em 1997 de 3.302 mulheres de 42 a 52 anos pertencentes a 5 grupos étnicos, com útero e pelo menos 1 ovário estudadas desde o início da menopausa tem agregado muitos dados ao que ocorre neste período (mais detalhes em <http://www.swanstudy.org>).

Os fogachos, que podem acontecer em 20% das mulheres na pré-menopausa e persistir em 50% das mulheres até 55 anos, parecem ser marcadores de risco cardiovascular e de osteoporose. São mais comuns em mulheres com menor escolaridade e sedentárias, e nas com maior IMC e adiposidade abdominal, assim como nas tabagistas. Na perimenopausa foram associados à menor vasodilatação endotélio-dependente (produção de óxido nítrico) e maior calcificação aórtica vista por tomografia computadorizada medindo escore de cálcio. Fogachos persistentes em mulheres mais idosas estiveram associados à maior risco de eventos cardiovasculares nos estudos HERS e WHI. No SWAN fogachos também sinalizaram menor densidade mineral óssea.

A perda de massa óssea na perimenopausa é significativa (1,7%/ ao ano) desde 2-3 anos antes da menopausa, quando FSH > 34 UI/ml e aumenta para 3,3%/ao ano nos primeiros 2 anos pós-menopausa , reduzindo-se depois para 1% ao ano.

Quanto à composição corporal, na transição menopáusicas existe um ganho anual de 0,5 kg e de 0,9 cm de circunferência abdominal, mas o maior aumento da circunferência abdominal ocorre no ano seguinte a última menstruação.

Colesterol total, LDL e Apolipoproteína B aumentam no 1º ano pós-menopausa, independente do peso. A relação Testosterona total/E2 aumentou 10.1%/ano na transição menopáusicas. O acúmulo de gordura visceral e incidência de Síndrome Metabólica estiveram associadas ao hiperandrogenismo relativo que ocorre na menopausa, representado pelo aumento na relação Testosterona/Estradiol e aos níveis de Testosterona biodisponível, independente do IMC e resistência insulínica avaliada pelo HOMA-IR.

Terapia Hormonal Estrogênica & Androgênica: afinal, onde estamos?

A controvérsia em relação à TH surgiu a partir do estudo WHI, randomizado duplo cego contra placebo, onde não se constatou prevenção das doenças do coração (principal causa de morte feminina nos EUA, na ordem de oito vezes mais que o câncer de mama) após reposição estrogênica isolada ou associada à medroxiprogesterona por até 7 anos. No entanto as mulheres recrutadas para o WHI tinham em média 63 anos ao iniciar TH... Ao se re-analisar o estudo por faixas etárias ao iniciar TH verificou-se que nas mulheres entre 50 e 59 anos os benefícios foram maiores que os riscos e que inclusive houve redução das mortes cardiovasculares no grupo que usou estrogênio comparado a placebo. Infelizmente o grupo de mulheres de 50 a 59 anos recrutadas para o WHI foi pequeno, o que tornou o tamanho desta amostra insuficiente para extrapolar resultados.

Para interpretar essa discrepância, chamada de JANELA DE OPORTUNIDADE, os estudos tem se voltado para a fisiopatologia do processo aterosclerótico e para o papel da TH na prevenção, que é a habilidade do estrogênio (e também da progesterona natural, mas não de muitas progestinas sintéticas) em modular a produção de óxido nítrico (NO) endotelial. Estradiol liga-se a seu receptor alfa endotelial ativando uma cascata de quinases que por sua vez ativam a enzima óxido nítrico sintase (eNOS) a produzir NO. O NO promove vasodilatação, inibe a adesão monocitária, o crescimento e migração de células do músculo liso vascular a agregação plaquetária e a trombogênese, processos importantes nas fases iniciais da aterosclerose (placa gordurosa a inflamatória). Estudos em animais após ooforectomia bilateral mostraram que a re-introdução imediata de reposição estrogênica foi capaz de prevenir a progressão de aterosclerose após dieta hiperlipídica em 50 a 70%, enquanto que a postergação da re-introdução estrogênica para o equivalente a 6 anos em humanos não mostrou mudança na taxa de aterosclerose em relação ao grupo controle. Nosso grupo avaliou por videocapilaroscopia funcional o efeito endotelial de estradiol agudo em mulheres menopausadas saudáveis de 34 a 70 anos. O tempo de hipoestrogenismo influenciou na resposta endotelial vasodilatadora dos capilares (mediante aumento de NO) a estradiol agudo, independente da idade.

As sociedades médicas envolvidas recomendam que a TH deva ser iniciada precocemente, em mulheres com fogachos (cujas evidências se acumulam como marcadores de risco CV) e para prevenção da osteoporose. Outros benefícios como diminuição rápida da circunferência abdominal, prevenção de diabetes mellitus, síndrome metabólica e câncer de colo intestinal tem sido demonstrados. As contra-indicações à TH são as mesmas já conhecidas: história pessoal ou de duas parentes de 1º grau – mãe e irmã- com câncer estrogênio dependente (mama, endométrio ou ovário) antes dos 50 anos; trombose venosa ou arterial aguda ou história comprovada. Para rastreamento dessas contra-indicações faz-se mamografia e ultrassom transvaginal antes de iniciar e anualmente após a TH. Não há prazo máximo de uso de TH: o tratamento deve ser individualizado baseado nas necessidades de cada paciente, bem como a dose e tipo de TH. Estradiol por via oral aumenta mais o HDL e diminui mais o LDL colesterol, porém aumenta o nível de triglicérides (o que não ocorre com o transdérmico) e pode aumentar a pressão arterial já que estimula a formação hepática do substrato da renina. A via oral do estrogênio também tem mais efeitos pró-coagulantes que a não oral, que, todavia não é desprovida desses efeitos. Tanto a progesterona natural quanto os progestágenos em geral ligam-se a outros receptores esteróides (glico, mineracolocorticóide, estrogênio, androgênio) e à SHBG com maior ou menor afinidade, ativando-os ou inativando-os, o que promove consideráveis diferenças no efeito final obtido. De uma forma geral os progestágenos mais androgênicos são os que mais prejudicam os efeitos cardiovasculares benéficos do estrogênio, seguidos pelos que tem mais ação glicocorticóide.

A adição de androgênios à TH, portanto teria um efeito cardiovascular prejudicial; além disso na menopausa normal não há deficiência androgênica, ao contrário existe até um hiperandrogenismo relativo. No entanto, existem situações de potencial insuficiência androgênica na mulher, como a ooforectomia – cirúrgica ou química- o hipopituitarismo, a insuficiência adrenal primária... A dosagem de testosterona não auxilia no diagnóstico porque o kit tem baixa sensibilidade e confiabilidade para valores baixos. Os estudos não têm conseguido correlacionar dosagens baixas de testosterona com queixas de disfunção sexual feminina, ou Desordem do Interesse Sexual Hipoativo (HSDD), que afeta em média 40% das mulheres, dependendo do país estudado e da idade (depende da cultura, é maior quanto maior a idade). Na verdade as queixas sexuais femininas podem resultar de diferentes fatores além dos hormonais: pessoais ou interpessoais (relacionamento com o parceiro), contextuais (do momento) ou históricos ou mesmo de falta de estímulo adequado. O fato é que, com vistas ao grande mercado que representa um tratamento da disfunção sexual feminina, inúmeras drogas têm sido propostas. Recentemente foi lançado na Europa com esta indicação (mas foi rejeitado pelo FDA americano até maiores estudos de segurança) um adesivo contendo 300 mcg de testosterona de liberação prolongada para uso 2 x semana. Esta dose mostrou, em mulheres ooforectomizadas, aumento de desejo e excitação comparada ao placebo, bem como aumento na frequência de atividade sexual satisfatória, representada por uma frequência semanal de 2.1 episódios (grupo testosterona) versus 0.98 episódios (grupo placebo). Em 12 semanas de uso verificou-se maior índice de depilação facial no grupo que usou testosterona. Os efeitos potenciais em prazo maior e na dependência da dose são acne, alopecia, policitemia, virilização e efeitos metabólicos deletérios. Em conclusão, mulheres com queixas sexuais e fatores de risco, como ooforectomia bilateral, podem ser candidatas a terapia androgênica desde as outras causas sejam excluídas, sua estrogenização esteja adequada e a avaliação basal de lipídios e função hepática o permita. A terapia androgênica deve ser em baixa dose por curto período de tempo, de preferência por via transdérmica, já que não existem dados de segurança a longo prazo; a melhora da sexualidade e aparecimento de eventos adversos devem ser monitorizados de perto. Vale lembrar que a testosterona se converte em estradiol, portanto, todas as condições que consistem contra-indicações à terapia estrogênica também devem ser igualmente respeitadas no uso de androgênios em mulheres.



Dra, Ruth Clapauch junto da platéia

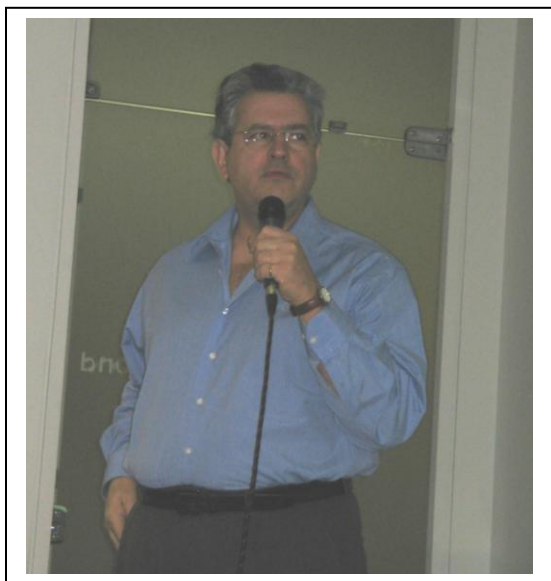
(Foto Rosalvo Reis)

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

José Antonio Miguel Marcondes

Livre-docente em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Coordenador do ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do Hospital das Clínicas de São Paulo



Qual a importância do estudo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)?

A SOP tem uma incidência alta na população de mulheres adultas jovens, da ordem de 8%, o que a torna um dos distúrbios hormonais mais frequentes nessa faixa etária. Durante muitos anos, foi considerada uma desordem da esfera reprodutiva, devido à presença de distúrbio menstrual e infertilidade, e estética, pela presença de hirsutismo, acne e alopecia. Na década de 80 do século passado, esse conceito começa a mudar devido à publicação de um estudo retrospectivo, no qual se evidenciou que mulheres na pós-menopausa que durante a sua vida reprodutiva haviam sido submetidas ao tratamento cirúrgico devido à SOP, apresentavam uma prevalência maior de diabetes, hipertensão arterial e infarto do miocárdio. Mais recentemente, um estudo multicêntrico americano demonstrou que essas mulheres quando submetidas à cateterismo cardíaco pela presença de insuficiência coronariana, apresentam um número maior de lesões e uma maior mortalidade após o exame. Hoje se aceita que a presença da SOP seja um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, intolerância a hidratos de carbono e dislipidemia, com um aumento do risco cardiovascular a longo prazo.

1. O que é a SOP ?

A SOP é considerada como uma disfunção ovariana de etiologia desconhecida, que pode se manifestar através da associação de 4 características: disfunção menstrual, ovários policísticos, hiperandrogenemia (aumento de testosterona total, testosterona livre ou DHEAS) e hiperandrogenismo (presença de hirsutismo, acne e alopecia padrão androgênico quando associada a distúrbio menstrual). Por se tratar de uma síndrome, nenhuma característica isolada é suficiente para o seu diagnóstico, sendo um diagnóstico de exclusão, sendo necessário descartar todos os fenótipos que possam mimetizá-la, como disfunção tireoidiana, tumores virilizantes, forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia.

2. Como é diagnosticada a SOP?

Existem 3 Consensos que estabelecem critérios para o diagnóstico da SOP, todos considerando a associação das 4 características fundamentais da síndrome (Figura 1). Esses Consensos diferem entre si com relação à presença do ovário policístico. Enquanto que o Consenso do *National Institute of Health* exclui o ovário policístico dos critérios diagnósticos, o Consenso de *Rotterdam* o coloca como uma característica isolada. Já o Consenso da *Androgen Excess Society* considera o ovário policístico como um equivalente ao distúrbio menstrual.

3. O encontro de um ovário policístico na avaliação por ultrassom é suficiente para o diagnóstico da SOP?

Não, Nunca é demais resaltar que nenhuma característica isolada é suficiente para o diagnóstico da síndrome, e isso se aplica também à presença do ovário policístico. Ovários com morfologia policística podem ser encontrados em mulheres normais, com uma prevalência entre 20 e 46%, de acordo com o critério utilizado. Essas mulheres podem apresentar alterações hormonais leves e sensibilidade a insulina intermediária entre a encontrada em mulheres normais e portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Entretanto, não apresentam uma maior incidência de infertilidade e dislipidemia quando comparadas a mulheres normais. Da mesma maneira, um estudo prospectivo acompanhou por 8 anos mulheres normais que em exame de rotina apresentaram ovários policísticos ao ultrassom. Somente uma evoluiu para a síndrome, 11 mantiveram o quadro ultrasonográfico estável e 11 regrediram a morfologia.

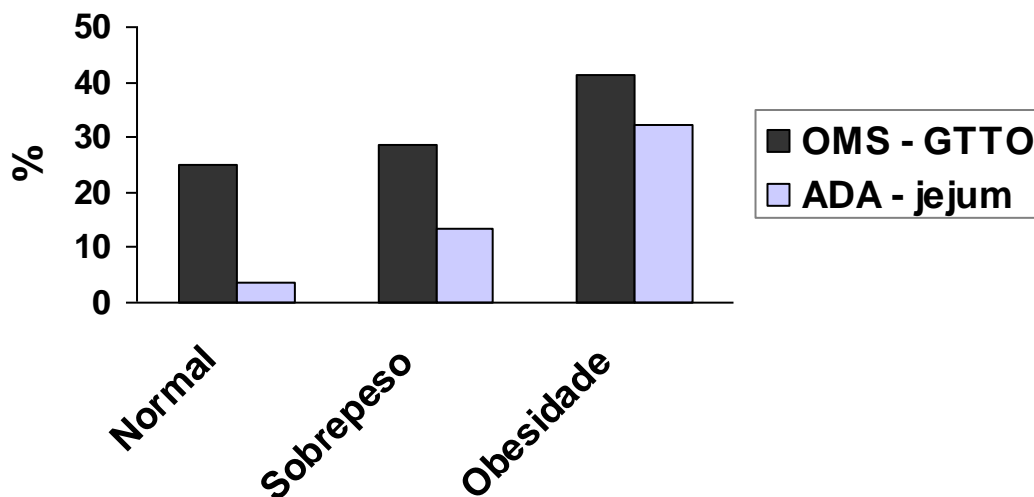
4. Porque as pacientes com a SOP apresentam um risco cardiovascular aumentado ?

Algumas condições podem estar associadas ou serem decorrentes da síndrome dos ovários policísticos, como hiperplasia e carcinoma do endométrio, apnéia do sono, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diminuição da sensibilidade à insulina e distúrbios metabólicos, com um possível aumento de risco em longo prazo para doenças cardiovasculares. Essa associação de distúrbio metabólico e hipertensão arterial aumentam o risco cardiovascular das pacientes com a síndrome.

5. Quais são os distúrbios metabólicos presentes na síndrome e como identificá-los?

Alterações do metabolismo dos carboidratos são frequentes em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, sendo que sua prevalência é maior quando se emprega a curva glicêmica ao invés da glicemia de jejum na sua detecção (Figura 2). Na casuística do ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas, observou-se uma prevalência semelhante à de outros estudos (27% para intolerância a hidratos de carbono e 4,8% para diabetes tipo 2, utilizando como critério diagnóstico os preconizados pela Organização Mundial da Saúde, ou seja, glicemia aos 120 minutos do GTTO)

Quanto ao perfil lipídico, a dislipidemia é um achado freqüente em pacientes portadoras da síndrome, variando o seu fenótipo de acordo com a população estudada. Enquanto que um achado freqüente tem sido representada por uma concentração aumentada de triglicérides e diminuída de HDL-colesterol, quando comparados para indivíduos normais, porém dentro dos limites da normalidade, semelhante ao observado em outras síndromes caracterizadas pela presença da resistência à insulina, observamos em nossa casuística uma prevalência de dislipidemia de 75%, representada principalmente por uma diminuição da concentração de HDL, com um impacto significativo da obesidade (Figura 3).



Prevalência do distúrbio do metabolismo dos hidratos de carbono em pacientes com SOP de acordo com o índice de massa corporal, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da American Diabetes Association (ADA)

6. Considerando que as pacientes com a síndrome apresentam uma maior prevalência de distúrbios metabólicos, é de se esperar também uma maior prevalência de síndrome metabólica?

A prevalência da síndrome metabólica em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos é variável de acordo com a população estudada, estando quase que ausente em pacientes da República Checa a atingido uma porcentagem elevada, de 47%, na população americana, prevalência esta quase que 5 vezes a observada na população geral para o mesmo sexo e faixa etária. Possivelmente fatores étnicos e a obesidade sejam responsáveis por essa diferença. De fato, a prevalência da obesidade nas pacientes da República Checa era pequena, enquanto que aproximadamente 80% das pacientes americanas apresentavam obesidade.

Em nosso ambulatório (Figura 4), observamos uma prevalência de 38,4%, estando ausente nas mulheres com índice de massa corporal normal e presente em mais de 80% das pacientes obesas.

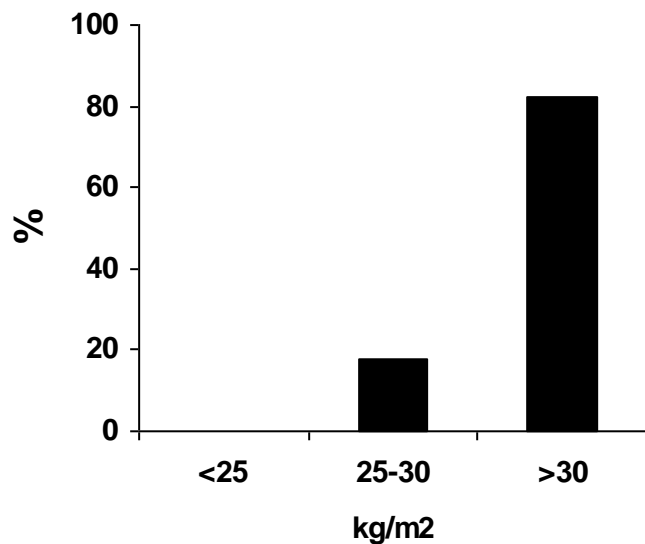


Figura 4. Prevalência da síndrome metabólica na síndrome dos ovários policísticos

7. Qual o papel da obesidade na SOP?

Embora a obesidade tenha sido uma das características da síndrome quando de sua descrição inicial por Stein e Leventhal, a prevalência de obesidade em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos é variável, de acordo com o grupo étnico estudado. Em nossa população, quase 2/3 das pacientes não são obesas. As manifestações clínicas diversas apresentadas por diferentes grupos étnicos também podem ser decorrentes de prevalência diferente da obesidade em cada população. Em geral está presente a obesidade do tipo andróide, a qual pode ser detectada clinicamente através da medida da circunferência abdominal ou da relação entre a circunferência da cintura e do quadril. Uma circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, bem como uma relação cintura/quadril maior que 0,95 para homens ou 0,85 para mulheres confere um risco significativo de anormalidades metabólicas em indivíduos com um índice de massa corporal entre 25,0 e 34,9 kg/m².

A comparação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes obesas e não obesas portadoras da síndrome dos ovários policísticos evidenciam o impacto da obesidade sobre a síndrome, com uma maior prevalência de distúrbio menstrual, infertilidade, hirsutismo e acantose *nigricans*. Da mesma maneira, uma redução de peso da ordem de 5 a 10% e suficiente para permitir a normalização do ciclo menstrual

8. A resistência à insulina pode ser considerada a vilã da história?

Possivelmente a resistência à insulina é o elo entre a síndrome, os distúrbios metabólicos complicações metabólicas e o aumento do risco cardiovascular. A partir dos resultados derivados do *clamp* euglicêmico em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, foi possível demonstrar que a resistência à insulina está presente em pacientes portadoras da síndrome, independente do índice de massa corporal e que a presença da obesidade é um fator aditivo na diminuição da sensibilidade à insulina. É o que observamos na nossa casuística, na qual a redução da sensibilidade à insulina se faz progressivamente de mulheres com peso normal, pacientes com a síndrome e peso normal, mulheres obesas e pacientes obesas com a síndrome, indicando que a resistência à insulina é um achado comum na síndrome dos ovários policísticos e que em pacientes obesas com a síndrome, decorre da interação de dois fatores, a obesidade e a síndrome propriamente dita. Entretanto, a resistência à insulina não está presente em todas as pacientes, provavelmente decorrente de fatores étnicos, com uma incidência aproximada de 75% nas pacientes obesas e próximo a 50% nas não obesas.50%.

9. Como tratar a síndrome, considerando esse risco cardiovascular aumentado?

O tratamento da síndrome é inespecífico, devendo ser direcionado de acordo com a queixa da paciente: contraceptivo hormonal oral para o distúrbio menstrual, associação de contraceptivo hormonal oral com antiandrogênicos para as manifestações hierandrogênicas (hirsutismo, acne e alopecia) e acetato de clomifeno para a infertilidade.

Com relação ao risco cardiovascular, a primeira medida é a mudança de estilo de vida, englobando uma alimentação saudável, hipocalórica se houver sobrepeso ou obesidade, prática regular de atividade física, e medidas de combate ao tabagismo. Uma redução de peso da ordem de 5 a 10% é suficiente para reverter algumas das manifestações da síndrome, com um impacto positivo sobre a resistência à insulina, padrão menstrual e fertilidade. Da mesma maneira, a atividade física é benéfica, independente da perda de peso. Com relação ao uso de medicamentos, considerações devem ser feitas com relação à drogas sensibilizadoras da ação da insulina, redutoras do colesterol, antihipertensivos e antiobesidade.

O cloridrato de metformina tem sido amplamente utilizado no tratamento da SOP, com melhora do padrão menstrual e fertilidade. Entretanto, seu efeito nesses parâmetros é inferior ao dos contraceptivos hormonais orais e acetato de clomifeno. Isso tem levado a um uso mais racional dessa droga, estando reservada para pacientes com sobrepeso e obesidade com intolerância a hidratos de carbono que não respondem adequadamente à mudança de estilo de vida, com redução de peso. Para as pacientes com peso normal e intolerância à hidratos de carbono, como é de se esperar um resultado pobre com a mudança de estilo de vida, pode ser utilizada juntamente com o programa comportamental.

O uso das drogas redutoras de colesterol segue as recomendações do ATP III, ou seja, LDL-colesterol acima de 160 mg/dL e/ou não HDL-colesterol acima de 130 mg/dL. O objetivo seria uma redução do LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL ou 70 mg/dL, na dependência da presença de diabetes, síndrome metabólica ou doença vascular. Das opções existentes, a única experiência no tratamento da SOP se refere às estatinas.

Drogas antihipertensivas devem ser utilizadas na presença de níveis pressóricos acima de 140/90 mmHg, quando não ocorre resposta à mudança de estilo de vida. Deve-se dar preferência aos inibidores de enzima de conversão e bloqueadores do receptor das angiotensina sobre os beta-bloqueadores e diuréticos. O objetivo do tratamento é a redução dos níveis pressóricos a 120/80 mmHg.

A experiência com o uso de drogas antiobesidade (cloridrato de sibutramina, orlistat e fentermina) é limitada na SOP, não havendo consenso se devem ou não ser utilizadas.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

José Antonio Miguel Marcondes

Livre-docente em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Coordenador do ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do Hospital das Clínicas de São Paulo



A SOP tem uma incidência alta na população de mulheres adultas jovens, da ordem de 8%, o que a torna um dos distúrbios hormonais mais freqüentes nessa faixa etária. Durante muitos anos, foi considerada uma desordem da esfera reprodutiva, devido à presença de distúrbio menstrual e infertilidade, e estética, pela presença de hirsutismo, acne e alopecia. Na década de 80 do século passado, esse conceito começa a mudar devido à publicação de um estudo retrospectivo, no qual se evidenciou que mulheres na pós menopausa que durante a sua vida reprodutiva haviam sido submetidas ao tratamento cirúrgico devido à SOP, apresentavam uma prevalência maior de diabetes, hipertensão arterial e infarto do miocárdio. Mais recentemente, um estudo multicêntrico americano demonstrou que essas mulheres quando submetidas à cateterismo cardíaco pela presença de insuficiência coronariana, apresentam um número maior de lesões e uma maior mortalidade após o exame. Hoje aceita-se que a presença da SOP seja um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, intolerância a hidratos de carbono e dislipidemia, com um aumento do risco cardiovascular a longo prazo.

O diagnóstico da SOP deve levar em consideração 4 características: disfunção menstrual, ovários policísticos, hiperandrogenemia (aumento de testosterona total, testosterona livre ou DHEAS) e hiperandrogenismo (presença de hirsutismo, acne e alopecia padrão androgênico quando associada a distúrbio menstrual). Por se tratar de uma síndrome, nenhuma característica isolada é suficiente para o seu diagnóstico, sendo um diagnóstico de exclusão, devendo serem descartados todos os fenótipos que possam mimetizá-la, como disfunção tireoidiana, tumores virilizantes, forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia.

Existem 3 Consensos que estabelecem critérios para o diagnóstico da SOP, todos considerando a associação das 4 características fundamentais da síndrome (Figura 1). Esses Consensos diferem entre si com relação à presença do ovário policístico. Enquanto que o Consenso *do National Institute of Health* exclui o ovário policístico dos critérios diagnósticos, o Consenso de *Rotterdam* o coloca como uma característica isolada. Já o Consenso da *Androgen Excess Society* considera o ovário policístico como um equivalente ao distúrbio menstrual.

É importante resaltar que o encontro de um ovário com morfologia policística ao ultrassom não é diagnóstico da SOP. Ovários com morfologia policística podem ser encontrados em mulheres normais, com uma prevalência entre 20 e 46%, de acordo com o critério utilizado. Essas mulheres podem apresentar alterações hormonais leves e sensibilidade a insulina intermediária entre a encontrada em mulheres normais e portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Entretanto, não apresentam uma maior incidência de infertilidade e dislipidemia quando comparadas a mulheres normais. Da mesma maneira, um estudo prospectivo acompanhou por 8 anos mulheres normais que em exame de rotina apresentaram ovários policísticos ao ultrassom. Somente uma evoluiu para a síndrome, 11 mantiveram o quadro ultrasonográfico estável e 11 regrediram a morfologia.

Algumas condições podem estar associadas ou serem decorrentes da síndrome dos ovários policísticos, como hiperplasia e carcinoma do endométrio, apnéia do sono, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diminuição da sensibilidade à insulina e distúrbios metabólicos, com um possível aumento de risco em longo prazo para doenças cardiovasculares. Essa associação de distúrbio metabólico e hipertensão arterial aumentam o risco cardiovascular das pacientes com a síndrome.

Alterações do metabolismo dos carboidratos são freqüentes em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, sendo que sua prevalência é maior quando se emprega a curva glicêmica ao invés da glicemia de jejum na sua detecção (Figura 2). Na casuística do ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas, observou-se uma prevalência semelhante à de outros estudos (27% para intolerância a hidratos de carbono e 4,8% para diabetes tipo 2, utilizando como critério diagnóstico os preconizados pela Organização Mundial da Saúde, ou seja, glicemia aos 120 minutos do GTTO)

Quanto ao perfil lipídico, a dislipidemia é um achado freqüente em pacientes portadoras da síndrome, variando o seu fenótipo de acordo com a população estudada. Enquanto que um achado freqüente tem sido representado por uma concentração aumentada de triglicérides e diminuída de HDL-colesterol, quando comparados para indivíduos normais, porém dentro dos limites da normalidade, semelhante ao observado em outras síndromes caracterizadas pela presença da resistência à insulina, observamos em nossa casuística uma prevalência de dislipidemia de 75%, representada principalmente por uma diminuição da concentração de HDL, com um impacto significativo da obesidade (Figura 3).

A prevalência da síndrome metabólica em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos é variável de acordo com a população estudada, estando quase que ausente em pacientes da República Checa a atingido uma porcentagem elevada, de 47%, na população americana, prevalência esta quase que 5 vezes a observada na população geral para o mesmo sexo e faixa etária. Possivelmente fatores étnicos e a obesidade sejam responsáveis por essa diferença. De fato, a prevalência da obesidade nas pacientes da República Checa era pequena, enquanto que aproximadamente 80% das pacientes americanas apresentavam obesidade.

Em nosso ambulatório (Figura 4), observamos uma prevalência de 38,4%, estando ausente nas mulheres com índice de massa corporal normal e presente em mais de 80% das pacientes obesas.

Embora a obesidade tenha sido uma das características da síndrome quando de sua descrição inicial por Stein e Leventhal, a prevalência de obesidade em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos é variável, de acordo com o grupo étnico estudado. Em nossa população, quase 2/3 das pacientes não são obesas. As manifestações clínicas diversas apresentadas por diferentes grupos étnicos também podem ser decorrentes de prevalência diferente da obesidade em cada população. Em geral está presente a obesidade do tipo andróide, a qual pode ser detectada clinicamente através da medida da circunferência abdominal ou da relação entre a circunferência da cintura e do quadril. Uma circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, bem como uma relação cintura/quadril maior que 0,95 para homens ou 0,85 para mulheres confere um risco significativo de anormalidades metabólicas em indivíduos com um índice de massa corporal entre 25,0 e 34,9 kg/m².

A comparação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes obesas e não obesas portadoras da síndrome dos ovários policísticos evidenciam o impacto da obesidade sobre a síndrome, com uma maior prevalência de distúrbio menstrual, infertilidade, hirsutismo e acantose *nigricans*. Da mesma maneira, uma redução de peso da ordem de 5 a 10% e suficiente para permitir a normalização do ciclo menstrual

Possivelmente a resistência à insulina é o elo entre a síndrome, os distúrbios metabólicos complicações metabólicas e o aumento do risco cardiovascular. A partir dos resultados derivados do *clamp* euglicêmico em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, foi possível demonstrar que a resistência à insulina está presente em pacientes portadoras da síndrome, independente do índice de massa corporal e que a presença da obesidade é um fator aditivo na diminuição da sensibilidade à insulina. É o que observamos na nossa casuística, na qual a redução da sensibilidade à insulina se faz progressivamente de mulheres com peso normal, pacientes com a síndrome e peso normal, mulheres obesas e pacientes obesas com a síndrome, indicando que a resistência à insulina é um achado comum na síndrome dos ovários policísticos e que em pacientes obesas com a síndrome, decorre da interação de dois fatores, a obesidade e a síndrome propriamente dita. Entretanto, a resistência à insulina não está presente em todas as pacientes, provavelmente decorrente de fatores étnicos, com uma incidência aproximada de 75% nas pacientes obesas e próximo a 50% nas não obesas.50%.

O tratamento da síndrome é inespecífico, devendo ser direcionado de acordo com a queixa da paciente: contraceptivo hormonal oral para o distúrbio menstrual, associação de contraceptivo hormonal oral com antiandrógenos para as manifestações hiperandrogênicas (hirsutismo, acne e alopecia) e acetato de clomifeno para a infertilidade.

Com relação ao risco cardiovascular, a primeira medida é a mudança de estilo de vida, englobando uma alimentação saudável, hipocalórica se houver sobrepeso ou obesidade, prática regular de atividade física, e medidas de combate ao tabagismo. Uma redução de peso da ordem de 5 a 10% é suficiente para reverter algumas das manifestações da síndrome, com um impacto positivo sobre a resistência à insulina, padrão menstrual e fertilidade. Da mesma maneira, a atividade física é benéfica, independente da perda de peso.

Com relação ao uso de medicamentos, considerações devem ser feitas com relação à drogas sensibilizadoras da ação da insulina, redutoras do colesterol, antihipertensivos e antiobesidade.

O cloridrato de metformina tem sido amplamente utilizado no tratamento da SOP, com melhora do padrão menstrual e fertilidade. Entretanto, seu efeito nesses parâmetros é inferior ao dos contraceptivos hormonais orais e acetato de clomifeno. Isso tem levado a um uso mais racional dessa droga, estando reservada para pacientes com sobrepeso e obesidade com intolerância a hidratos de carbono que não respondem adequadamente à mudança de estilo de vida, com redução de peso. Para as pacientes com peso normal e intolerância à hidratos de carbono, como é de se esperar um resultado pobre com a mudança de estilo de vida, pode ser utilizada juntamente com o programa comportamental.

O uso das drogas redutoras de colesterol segue as recomendações do ATP III, ou seja, LDL-colesterol acima de 160 mg/dL e/ou não HDL-colesterol acima de 130 mg/dL. O objetivo seria uma redução do LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL ou 70 mg/dL, na dependência da presença de diabetes, síndrome metabólica ou doença vascular. Das opções existentes, a única experiência no tratamento da SOP se refere às estatinas.

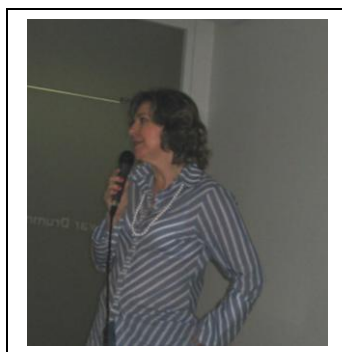
Drogas antihipertensivas devem ser utilizadas na presença de níveis pressóricos acima de 140/90 mmHg, quando não ocorre resposta à mudança de estilo de vida. Deve-se dar preferência aos inibidores de enzima de conversão e bloqueadores do receptor das angiotensina sobre os beta-bloqueadores e diuréticos. O objetivo do tratamento é a redução dos níveis pressóricos a 120/80 mmHg.

A experiência com o uso de drogas antiobesidade (cloridrato de sibutramina, orlistat e fentermina) é limitada na SOP, não havendo consenso se devem ou não ser utilizadas.

Bibliografia

- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
- Barcellos CR, Rocha MP, Hayashida SA, Nery M, Marcondes JÁ. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:601-5.
- D. Florakis, E. Diamanti-Kandarakis, I. Katsikis, G.P. Nassis, A. Karkanaki and N. Georgopoulos *et al.*, Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study, *Int J Obes (Lond)* 32 (2008), pp. 692–699.

- D. Panidis, D. Farmakiotis, D. Rousso, A. Kourtis, I. Katsikis and G. Krassas, Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels, *Fertil Steril* **89** (2008), pp. 899–906.
- [Diamanti-Kandarakis E](#), [Papavassiliou AG](#), [Kandarakis SA](#), [Chrousos GP](#). Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:280-5.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, Hindi P, Schauer PR. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1:77–80.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6364–9.
- Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1470-4.
- Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:972-9.
- Marcondes JAM, Hayashida SAY, Bacheга TSS. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB (Eds) – *Endocrinologia*. Atheneu, São Paulo, 2007, pp635-682.
- Marcondes JAM, Hayashida SYA, Barcellos CRG, Rocha MP. Síndromes hiperandrogênicas e hirsutismo. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (Eds) - *Clínica Médica*. Manole, São Paulo, 2009 – pp289-300.
- Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-20.
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009;92:1966-82.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
- Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-56.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276-84.
- V. Jayagopal, E.S. Kilpatrick, S. Holding, P.E. Jennings and S.L. Atkin, Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* **90** (2005), pp. 729–733.
- Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts*. 2009;2:26-35.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Position Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr 7. [Epub ahead of print]
- Yildiz BO. Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome: Risk-Benefit Assessment *Semin Reprod Med* 2008;26:111–120
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam MR, editors. *PCOS*. Boston, Blackwell Scientific; 1992.p. 377-84.



Dr. Victor Euripedes Barbosa (Presidente da SBEMMG) e Dra. Marisa Helena F. Campos (Tesoureira da SBEMMG) agradecendo a presença de todos e aos palestrantes que muito abrilhantaram a nossa reunião.

Maio de 2010

