

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Rosane Rodrigues Pieroni

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

São Paulo
2019

Rosane Rodrigues Pieroni – RA: SPGR000030

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Luciana Pugliese da Silva, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Rosane Rodrigues Pieroni

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

São Paulo, 25 de novembro de 2019

Professor Orientador – Prof^a Dr^a Luciana Pugliese da Silva

Professor Examinador – Prof. Dr. Fábio Mitsuo Lima

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pois, acredito que de alguma forma sempre está abrindo meus caminhos para que eu consiga realizar meus sonhos.

A bolsa assistencial concedida pelo Centro Universitário São Camilo, pois devido a essa oportunidade foi possível concluir meus estudos.

A minha mãe Fátima Rodrigues, obrigada por todo amor e dedicação, por acreditar em mim até quando eu descredito da minha capacidade e principalmente, obrigada por me incentivar a seguir em frente e nunca me deixar desistir.

Ao Ygor Camossato, pela paciência que teve comigo e auxílio em química, obrigada por ter me mostrado que todos nós somos capazes, porém tudo depende de esforço, dedicação e estudo.

Ao Jonathan Martins, obrigada pela parceria em todos os trabalhos em grupo, provas, por me ajudar a estudar e me acalmar em momentos de desespero.

A minha amiga Gisele Malvezzi, sou grata por todas as nossas conversas e risadas, que tornaram meus dias melhores e por me ajudar na confecção dos slides desse trabalho, obrigada por sempre estar presente na minha vida.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Luciana Pugliese da Silva, por ter aceitado e apoiado o meu trabalho, fazendo com que fosse realizado com maestria.

A todos os docentes do curso de biomedicina do Centro Universitário São Camilo por todos os ensinamentos e dedicação às aulas, graças a vocês sinto orgulho de ser camiliana e me tornei biomédica.

PIERONI, R. R. **Síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura.** 2019. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) atualmente é a desordem endocrinológica mais prevalente nas mulheres em idade reprodutiva, assumindo uma importância especial em todas as especialidades que se aplicam à saúde da mulher devido a suas repercussões: reprodutivas, representando a principal causa de infertilidade anovulatória; metabólicas, caracterizada pela presença de resistência à insulina, obesidade e, por conseguinte, diabetes; cardiovasculares, resultando em maior prevalência de hipertensão e dislipidemia; oncológicas, apresentando elevado risco de desenvolver câncer de endométrio e ovário; dermatológicas, devido a presença de hirsutismo e acne resultantes do hiperandrogenismo além de psicológicas, relacionadas a depressão, transtornos da imagem corporal e diminuição da satisfação sexual. Todas essas condições repercutem negativamente sobre a qualidade de vida das mulheres com a síndrome. Essas manifestações são heterogêneas entre as mulheres acometidas pela SOP e, portanto o tratamento deve ser individualizado. São utilizados medicamentos para a redução do excesso de andrógenos, da oligo-ovulação e da resistência à insulina. Conhecer a doença e suas complicações é de extrema importância, pois direcionará a abordagem terapêutica das mulheres com a síndrome, o que irá influenciar no seu prognóstico. É imprescindível tratar suas manifestações clínicas bem como suas implicações psicológicas, para que essas mulheres tenham restabelecimento completo de sua saúde física e emocional.

Palavras-chave: síndrome do ovário policístico. Hiperandrogenismo. Síndrome metabólica. Resistência à insulina. Doenças cardiovasculares.

PIERONI, R. R. **Polycystic ovary syndrome: a literature review**. 2019. 49f. Course Conclusion Paper (Graduation in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) currently is the most prevalent endocrinological disorder in women of reproductive age, assuming special importance in all specialties that apply to women's health due to its repercussions: reproductive, representing the main cause of anovulatory infertility; metabolic, characterized by the presence of insulin resistance, obesity and therefore diabetes; cardiovascular, resulting in a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia; oncologic, presenting a high risk of developing endometrial cancer and ovarian cancer; dermatological, due to the presence of hirsutism and acne resulting from hyperandrogenism besides psychological, related to depression, body image disorders and decreased sexual satisfaction. All of these conditions have a negative impact on the quality of life of women with the syndrome. These manifestations are heterogeneous among women with PCOS and therefore treatment should be individualized. Medicaments are used to reduce androgen excess, oligo-ovulation and insulin resistance. Knowing the disease and its complications is extremely important, as it will direct the therapeutic approach of women with the syndrome, which will influence its prognosis. It is essential to treat their clinical manifestations as well as their psychological implications, so that these women have complete reestablishment of their physical and emotional health.

Keywords: polycystic ovary syndrome. Hyperandrogenism. Metabolic syndrome. Insulin resistance. Cardiovascular diseases.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	9
3. MÉTODOS	10
4. DESENVOLVIMENTO	11
4.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS OVÁRIOS	11
4.2 CONCEITOS GERAIS SOBRE A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	15
4.3 HISTÓRICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	18
4.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	20
4.4.1 HIPERANDROGENISMO.....	20
4.4.2 HIRSUTISMO.....	21
4.4.3 ALOPECIA ANDROGÊNICA.....	24
4.4.4 ACNE	24
4.4.5 ACANTOSE (ACANTHOSIS NIGRICANS)	25
4.4.6 ANOVULAÇÃO CRÔNICA	26
4.4.7 INFERTILIDADE E RISCO GESTACIONAL	26
4.4.8 SÍNDROME METABÓLICA.....	27
4.5 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO.....	28
4.6 QUALIDADE DE VIDA E ASPECTOS PSICOSSOCIAIS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	30
4.7 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E A RESISTÊNCIA À INSULINA	32
4.8 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS CORRELACIONADA COM DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	36
4.9 TRATAMENTOS	38
4.9.1 TRATAMENTO ESTÉTICO.....	38
4.9.2 FARMACOTERAPIA	39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi retratada pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal, sendo definida pela associação entre ovários policísticos, hirsutismo, obesidade, amenorreia, anovulação crônica e infertilidade. A SOP afeta aproximadamente 5 a 10% da população feminina, representando a endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade reprodutiva e a principal causa de infertilidade anovulatória (LOPES et al., 2011).

É uma doença crônica que provoca repercussões, reprodutivas, hormonais, metabólicas e até mesmo psicológicas, as quais podem estar associadas à obesidade, diabetes mellitus tipo II e a dislipidemia. A junção desses fatores acarreta na síndrome metabólica. A disfunção metabólica na SOP pode estar correlacionada com maior risco de desencadear doença cardiovascular (ANDRADE et al., 2016; FREIRE et al., 2019).

Quando se refere às repercussões psicológicas em mulheres com SOP, como transtornos da imagem corporal devido à presença de obesidade, acúmulo de gordura abdominal, hirsutismo e acne, é importante salientar que tais condições culminam em perda da autoestima e piora na qualidade de vida, podendo levar ao desenvolvimento de depressão nessas mulheres (FONSECA; ALDRIGHI, 2012). Portanto, devem ser levadas em consideração todas as queixas que se referem a acne resistente ao tratamento, hirsutismo, irregularidade menstrual, seborreia, acantose nigricans e obesidade apresentadas pelas pacientes (FREIRE et al., 2019).

A etiologia dessa síndrome pode estar relacionada com alterações na secreção do hormônio liberador de gonadotrofina, alteração na síntese androgênica e também com desenvolvimento de resistência à insulina (ANDRADE et al., 2016). Outra teoria tem relação com a elevação da síntese de andrógenos em resposta ao aumento do hormônio luteinizante (LH), e níveis normais ou diminuídos do hormônio folículo estimulante (FSH), sendo indicativo de um distúrbio no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (FREIRE et al., 2019).

Atualmente se tem sugerido que a resistência à insulina (RI) é o fator fisiopatológico principal para o desenvolvimento da SOP. A insulina age de modo sinérgico com o LH para aumentar a síntese de andrógenos nas células da teca do ovário. Os níveis elevados de andrógenos acarretam na atresia precipitada dos

folículos ovarianos, formando múltiplos cistos, levando a anovulação (ANDRADE et al., 2016)

É importante destacar que não tem uma terapia farmacológica universal para a SOP, então, o tratamento deve sempre ser realizado de modo individual e adaptado às necessidades de cada mulher portadora da síndrome. Os objetivos do tratamento farmacológico podem compreender a redução do excesso de andrógenos, da oligo-ovulação e da resistência à insulina, a orientação sobre o estilo de vida precisa ser oferecido em todos os casos para prevenir ou tratar a obesidade (MORREALE, 2018).

2. OBJETIVO

O presente trabalho é uma revisão da literatura referente à síndrome dos ovários policísticos (SOP), com o intuito de reunir informações atuais e relevantes em relação à etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da SOP, correlacionando-a com as principais manifestações clínicas, com a finalidade de conhecer em mais detalhes essa síndrome, que atualmente é a desordem endocrinológica mais prevalente nas mulheres em idade reprodutiva.

3. MÉTODOS

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, as fontes de informação na forma de artigo foram obtidas a partir da base de dados PubMed, além do portal de revistas eletrônicas SciELO, Google Acadêmico e livros do acervo bibliográfico da biblioteca Padre Inocente Radrizzani. A busca foi realizada por meio dos seguintes descritores em português, e seus equivalentes em inglês: síndrome do ovário policístico, hiperandrogenismo, hirsutismo, síndrome metabólica, resistência à insulina, infertilidade, qualidade de vida, doenças cardiovasculares, contraceptivos orais combinados e metformina. Não foram adotados critérios de inclusão ou exclusão de referências. Os artigos e livros consultados foram nos idiomas português e inglês, no período entre os anos de 2009 a 2019.

4. DESENVOLVIMENTO

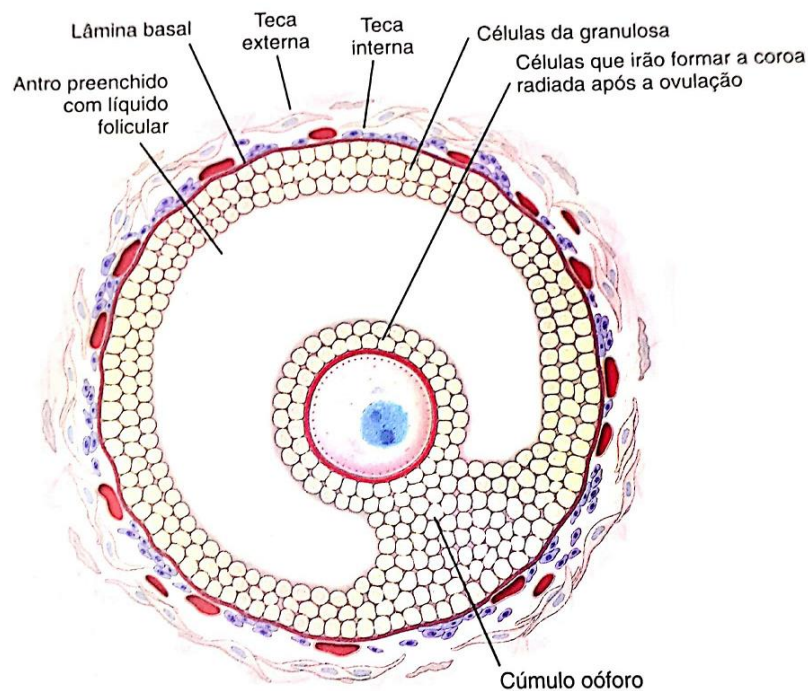
4.1 Estrutura e função dos ovários

O par de ovários são estruturas em formato de amêndoa, que possuem uma coloração branco-rosada, medindo em torno de 3 cm de comprimento, 1,5 de largura e 1cm de espessura e estão localizados na pelve, sendo fixados ao ligamento largo do útero por uma prega peritoneal denominada mesovário. Antes da puberdade a superfície dos ovários é lisa, porém, durante a fase reprodutiva vão se acumulando gradativamente cicatrizes devido às contínuas ovulações. Os ovários exercem basicamente duas funções que estão inter-relacionadas, a gametogênese, que se refere à produção de gametas e a esteroidogênese, que versa sobre a síntese de esteroides. Nas mulheres a produção dos gametas é chamada de oocitogênese e os gametas em desenvolvimento são denominados oócitos (PAWLINA, 2017).

A ovulação é um processo em que o oócito secundário é liberado pelo folículo que sofre a ovulação, chamado de folículo de De Graaf. Nos primeiros dias do ciclo menstrual o folículo designado a ovular é recrutado através de uma coorte entre inúmeros folículos primários (PAWLINA, 2017). Esse recrutamento é dependente do hormônio folículo estimulante (FSH). Na coorte de folículos de 5ª ordem começa a fase de desenvolvimento rápido, na qual um dos folículos apresenta crescimento maior que os restantes e procura estabelecer dominância sobre os outros folículos de ambos os ovários. Não está completamente elucidado o mecanismo de como ocorre essa seleção, porém, esse folículo é diferenciado estruturalmente e funcionalmente, apresenta uma capacidade aumentada de proliferação de células granulares e da síntese de estrogênios, além de possuir elevada sensibilidade ao FSH. Havendo a seleção e o começo da fase de dominância folicular, há redução na secreção de FSH por *feedback* negativo, realizado particularmente pelo estrogênio. A elevação do estrogênio correlacionado à diminuição na secreção de FSH demonstra ser o fator crucial para que ocorra o processo de dominância folicular, pois os folículos menores ainda necessitam de FSH, e sua redução causa nesses folículos em desenvolvimento o declínio da síntese de estrogênios e da sensibilidade ao FSH, como resultado as coortes de folículos que não são recrutados sofrem atresia. Existem também indícios de que o folículo dominante sintetiza fatores inibidores de crescimento folicular que auxiliam na atresia dos demais folículos. O

folículo que institui dominância sintetiza mais estrogênios, acarretando em maior proliferação de vasos nesse folículo do que nos folículos menores e devido ao aporte sanguíneo mais abundante, o folículo dominante possui acesso a uma quantidade mais elevada de gonadotrofinas. Por fim esse processo de dominância resultará na formação de um folículo de 8ª ordem, folículo de De Graaf, (Figura 1) (AIRES, 2018).

Figura 1 – Folículo de De Graaf



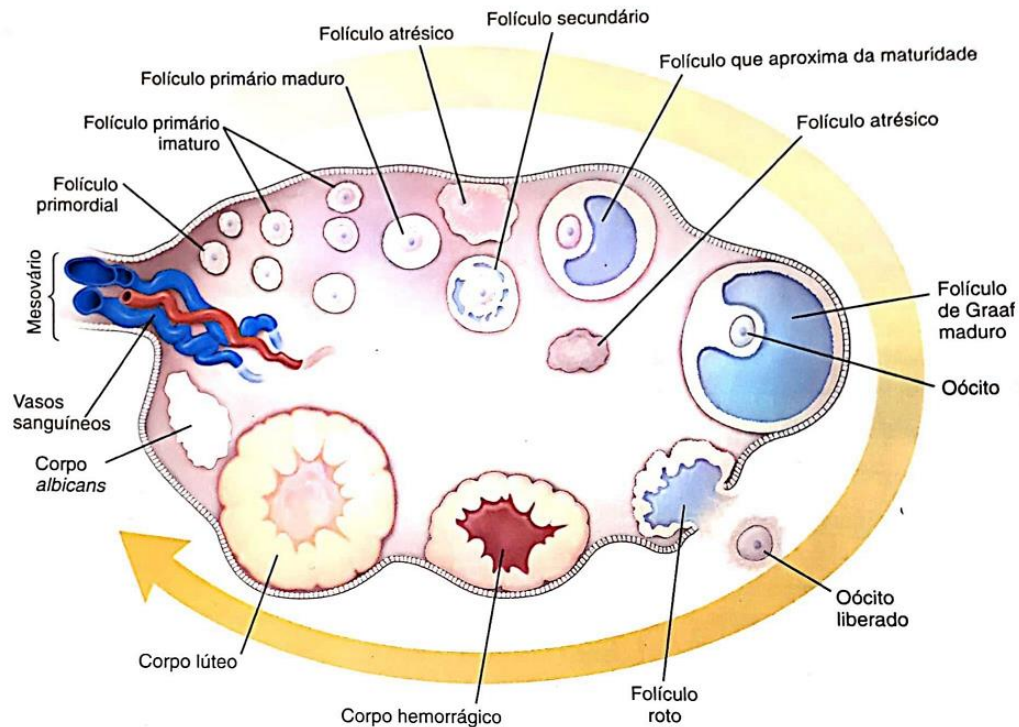
Fonte: (PAWLINA, 2017)

Em torno do décimo quarto dia do ciclo menstrual, estrogênios sintetizados especialmente pelo folículo de De Graaf e por folículos secundários, têm seus níveis elevados no sangue, causando o impedimento da liberação do FSH pela adeno-hipófise devido a um feedback negativo e também, em contrapartida, um pico abrupto do hormônio luteinizante (LH) é liberado por células da adeno-hipófise, que leva ao aumento do fluxo sanguíneo para os ovários e os capilares da teca externa iniciam o extravasamento de plasma ocasionando edema. Conjuntamente a isso, histamina, prostaglandina e colagenase (enzima responsável por digerir o colágeno da parede folicular) são liberadas ao redor do folículo de De Graaf. Também se elevam os níveis do ativador do plasmogênio, bem como da enzima responsável por

catalisar a conversão do plasmogênio em plasmina no folículo, e então a plasmina que é formada proporciona proteólise gerando um desarranjo da camada granulosa, possibilitando que aconteça a ovulação (GARTNER, 2017).

Devido ao pico de LH, um fator local promotor de maturação é liberado pelo oócito primário, e sob a ação desse fator o oócito primário do folículo de De Graaf retoma e finaliza a primeira divisão meiótica, formando duas células filhas, o oócito secundário e o primeiro corpúsculo polar, constituído por um núcleo envolto somente por uma fina camada de citoplasma. Esse oócito secundário que acaba de ser formado inicia a segunda divisão meiótica, a qual é suspendida na fase de metáfase e ficará nessa etapa até que ocorra a fertilização. A presença e a constante formação de proteoglicanos e ácido hialurônico por células da camada granulosa atraem água, aumentando ainda mais o folículo de De Graaf e provocando o desarranjo da camada granulosa. Anteriormente a ovulação, a superfície do ovário contra a qual a parede do folículo de De Graaf é impulsionada, perde o fornecimento de sangue, ficando descorada, sendo chamada de estigma. O tecido conjuntivo do estigma e a parede do folículo de De Graaf em contato com o estigma são degradados, originando uma abertura entre a cavidade peritoneal e o antro do folículo de De Graaf. Por essa abertura são liberados do ovário o oócito secundário e as células foliculares associadas, em conjunto com o líquido folicular, ocasionando a ovulação. Os resíduos do folículo de De Graaf são transformados no corpo hemorrágico e, posteriormente, no corpo lúteo, o qual é responsável por sintetizar e liberar hormônios como, por exemplo, a progesterona que mantém o endométrio uterino. A extremidade fimbriada da tuba uterina apanha o oócito secundário juntamente com as células foliculares que estão em sua volta para o interior do infundíbulo da tuba uterina, para que esse oócito chegue até a ampola, onde pode ser fertilizado. Se ele não for fertilizado em aproximadamente 24 horas, o oócito secundário será degenerado e fagocitado (Figura 2) (GARTNER, 2017).

Figura 2 – Desenho de um corte de ovário, demonstrando o desenvolvimento folicular



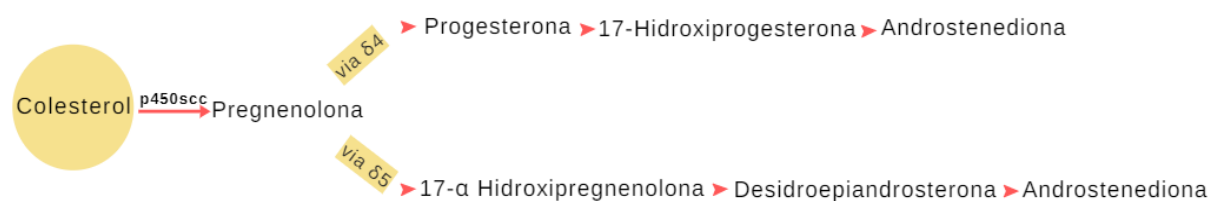
Fonte: (PAWLINA, 2017)

Além da função gametogênica, caracterizada pelo desenvolvimento folicular e a liberação do oócito, o ovário também é capaz de secretar diversas substâncias, entre elas se sobressaem os hormônios esteroides sexuais, tais como: androgênios, estrogênios e progestágenos. Esses hormônios têm como precursor o colesterol, o qual pode ter origem a partir da alimentação e ser captado do sangue circulante ou pode ser produzido no fígado a partir da acetilcoenzima A. Além disso, as células ovarianas também são capazes de produzir o colesterol. A produção de hormônios pode ocorrer em diversos tipos de células ovarianas de acordo com a participação de enzimas essenciais em suas quantidades adequadas, portanto, o principal hormônio sintetizado será diversificado conforme o tipo de célula na qual ocorrerá sua produção (AIRES, 2018).

Para que aconteça a esteroidogênese, o colesterol é transportado pela proteína *StAR* (*steroidogenic acute regulatory protein*), para o interior da mitocôndria, onde ocorre a primeira etapa, que se refere a conversão do colesterol em pregnenolona pela enzima P450_{scc} (*side-chain-cleavage*) ou 20, 22-*desmolase*, responsável por clivar a cadeia lateral do colesterol. Ambas as etapas necessitam da

ação do LH e acontecem nas células da teca interna no decorrer de toda a fase folicular, nas células granulares ao longo da fase folicular tardia e também acontece nas células luteínicas. A partir da pregnenolona, as outras reações ocorrem no citoplasma, sendo que esta pode ser empregue em duas vias diferentes: a *via delta-4* ($\delta 4$), onde será convertida em progesterona, 17-hidroxiprogesterona e androstenediona, ou a *via delta-5* ($\delta 5$), em que será transformada em 17- α hidroxipregnenolona, desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona (Figura 3). O predomínio de uma das vias depende da atividade enzimática existente na célula. Nas células da teca interna tem a predominância da via $\delta 5$, enquanto que nas células luteínicas, há o predomínio da via $\delta 4$. O principal androgênio sintetizado pelo ovário é a androstenediona, a qual, uma parte é secretada para a circulação sistêmica e nos tecidos periféricos pode ser transformada em testosterona e estrona, enquanto que a outra parte da androstenediona pode se transformar em testosterona nos ovários. Devido à atividade da enzima aromatase, a androstenediona e a testosterona são capazes de se transformar, respectivamente, em estrona e em estradiol, sendo que a estrona pode ser transformada em estradiol e vice-versa (AIRES, 2018).

Figura 3 – Esquema da androgênese



4.2 Conceitos gerais sobre a síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), também chamada de Síndrome de Stein-Leventhal, é uma doença multifatorial, provocada devido à oscilação hormonal na mulher (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015), apontada como uma das endocrinopatias mais comuns, acometendo cerca de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo determinada por irregularidade menstrual, anovulação

crônica (oligomenorreia ou amenorreia), hiperandrogenismo e ovários policísticos (FILHO et al., 2016).

Aproximadamente 80-85% das mulheres que possuem hiperandrogenismo apresentarão SOP (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018). No entanto, 30% das mulheres que tem a SOP possuem o ciclo menstrual normal, por outro lado, em torno de 85 a 90% das mulheres que apresentam oligomenorreia tem SOP, enquanto que 30 a 40% das mulheres que apresentam amenorreia tem SOP (SIRMANS; PATÊ, 2013).

A SOP pode modificar o ciclo menstrual, levar a problemas de pele e também causar cistos nos ovários que podem impedir a concepção, além de favorecer o aparecimento de diabetes mellitus tipo 2, alterações nos níveis de colesterol, ganho de peso, aumento da pressão arterial, problemas cardiovasculares e, se não for tratada devidamente pode causar câncer de endométrio (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

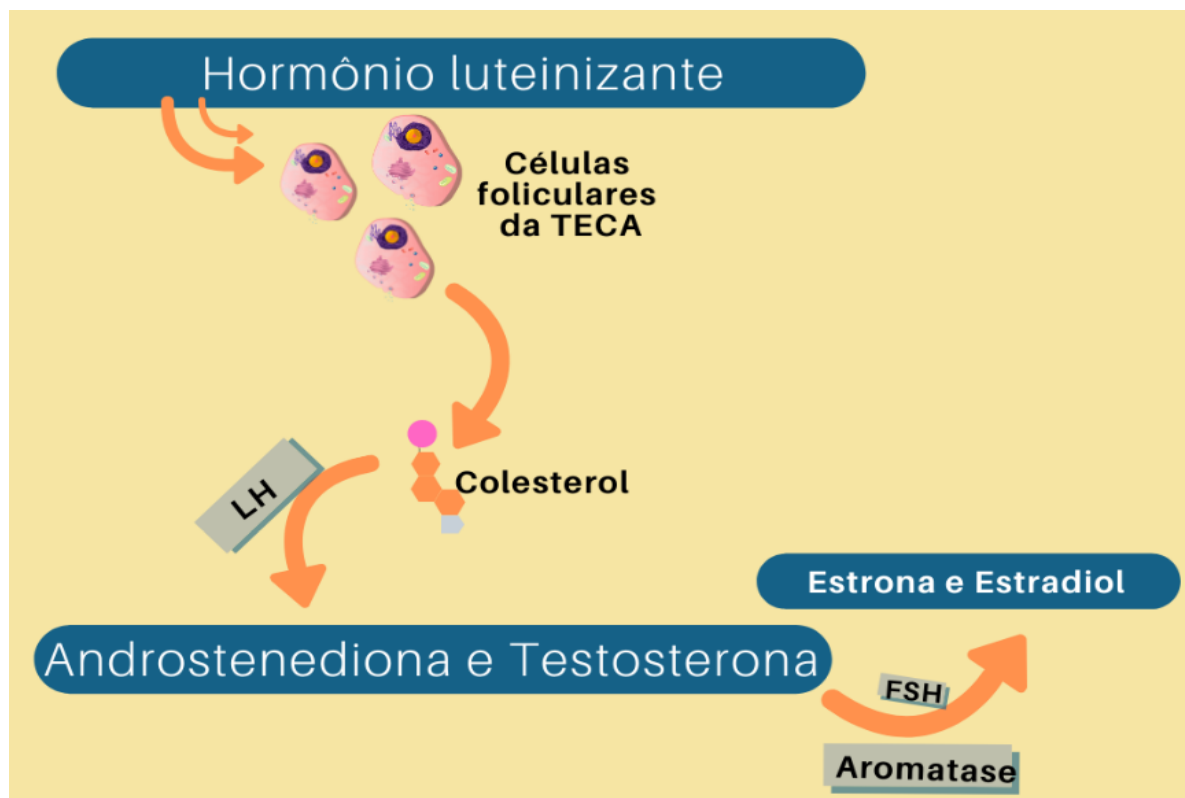
Nas mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias com SOP, a função regulatória da progesterona é insuficiente ou ausente, não havendo, portanto, oposição à ação estrogênica no endométrio. Dessa forma, o crescimento e diferenciação do endométrio sofrem influência de andrógenos, insulina e estrógenos. Portanto, mulheres com SOP possuem o endométrio disfuncional, havendo uma expressão exacerbada de receptores androgênicos, quando comparado ao endométrio de mulheres sem a síndrome. Diante da escassez da ovulação e sem a regulação ofertada pela progesterona, o endométrio não sofre uma transformação secretória, e ainda é frequentemente sujeito aos efeitos estimulantes e mitogênicos do estradiol, que podem acarretar no crescimento exagerado do endométrio, padrões de sangramento alterados, hiperplasia e câncer (LOPES et al., 2011). Além disso, mulheres com SOP também possuem maior prevalência de aborto, câncer de ovário e câncer de mama, esteatose hepática não alcoólica, apneia do sono obstrutiva, assim como, sintomas relacionados à depressão (MOURA et al., 2011).

Sua etiologia é pouco esclarecida, porém há muitos fatores que podem contribuir para o aparecimento dessa síndrome, como: modificação na síntese de gonadotrofinas (GnRH), na liberação pela hipófise de LH e FSH, assim como, alterações nas funções ovarianas e suprarrenal e atualmente devido a muitas pessoas com a síndrome apresentarem resistência a insulina, diz-se que a SOP tem origem metabólica (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015). Elevadas

concentrações de testosterona circulante são observadas em 60 a 80% das mulheres com SOP, assim como, altas concentrações de dehidroepiandrosterona (DHEA) são constatadas em 20 a 25% das mulheres com SOP (MOURA et al., 2011).

Por meio do estímulo do LH, as células foliculares da teca transformam o LDL colesterol em androstenediona e testosterona e pela ação do FSH, esses hormônios são transformados em estrona e estradiol através da enzima aromatase, nas células da granulosa (Figura 4). Na presença da SOP, os folículos não são capazes de transformar o microambiente androgênico no estrogênico, circunstância imprescindível para a ovulação (GONÇALVES, 2018).

Figura 4 – Esquema da síntese de alguns hormônios esteroides



Algumas particularidades conferem alto risco para o surgimento da SOP, como mulheres que ao nascer apresentam baixo peso e que tiveram o primeiro fluxo menstrual precocemente. Os sintomas costumam iniciar próximo à menarca, mas também pode ocorrer depois da puberdade, sendo decorrente de fatores ambientais, como obesidade e sedentarismo (FILHO et al., 2016). A porcentagem de mulheres com a SOP que possui obesidade é de aproximadamente 50%, levando em

consideração que a obesidade predispõe ao desenvolvimento da SOP, estima-se que à medida que a população torna-se mais obesa, a SOP seja mais frequente (GONÇALVES, 2018).

Pesquisas indicam que fatores genéticos estão relacionados com a manifestação da SOP, mas a predisposição genética de modo isolado não desencadeia a síndrome, necessitando ser seguida por um evento que a inicie. Durante a infância, as filhas de mulheres com SOP costumam apresentar excesso de peso corporal e resistência à insulina. Na adolescência, o aumento dos níveis de insulina e do hormônio do crescimento, resulta no aumento da atividade do fator de crescimento insulina-1 (IGF-1) e/ou na obesidade, sendo capaz de levar ao hiperandrogenismo e a SOP. A hiperinsulinemia estimula a síntese de andrógenos através do receptor de insulina e eleva os níveis circulantes de testosterona livre a partir da supressão hepática da síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018).

As características mais comuns relacionadas à síndrome são: anovulação crônica, hirsutismo, obesidade, acne e infertilidade. Estudos revelaram que tais fatores podem afetar significativamente a qualidade de vida das mulheres, portanto, a prática de exercícios físicos com assiduidade vem sendo sugerida como uma das principais estratégias para o tratamento da obesidade das mulheres com SOP (FILHO et al., 2016).

A diminuição do peso corporal a partir de modificações comportamentais e uso de medicamentos representam a primeira linha de tratamento em mulheres obesas com SOP. Como resultado a redução da adiposidade, ocorre uma melhora na resistência à insulina e na hiperandrogenismo, sendo favorável até mesmo sobre as disfunções reprodutivas e metabólicas (LEÃO, 2014).

4.3 Histórico da síndrome dos ovários policísticos

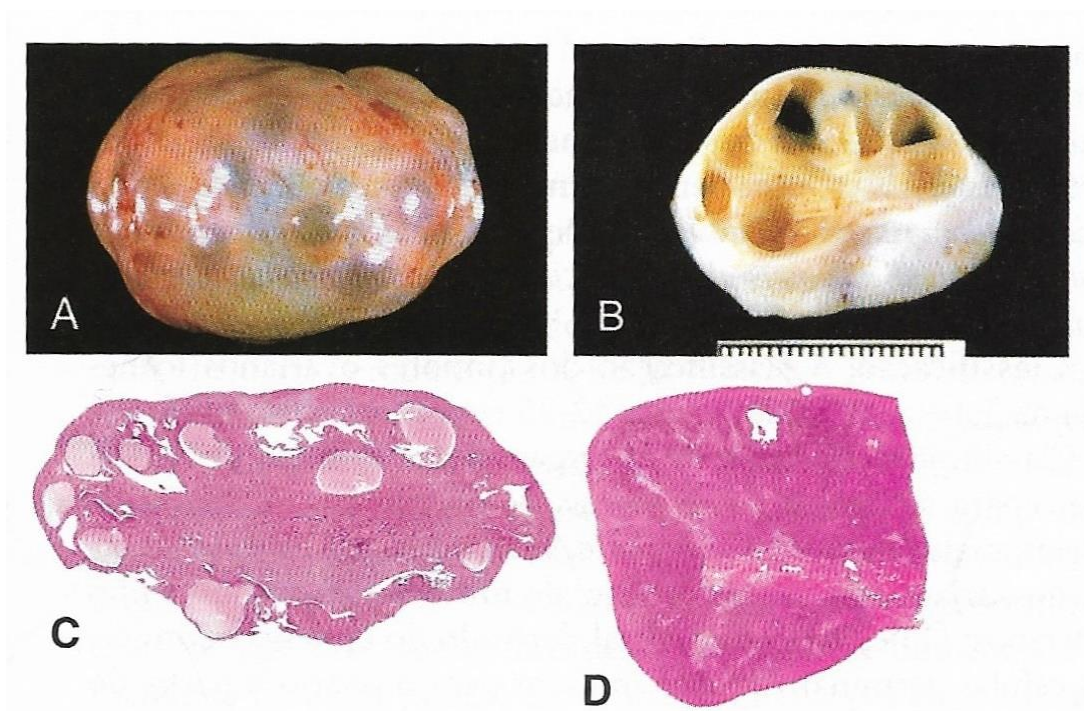
Em 1935 os médicos Irving F. Stein e Michael L. Leventhal relataram a síndrome que prejudicava os ovários. Isso ocorreu a partir de um estudo feito com sete mulheres na faixa etária dos 20 aos 33 anos de idade, que possuíam o ciclo menstrual irregular com extensos períodos de amenorreia ou oligomenorreia, acne, hirsutismo, infertilidade e obesidade, relacionados aos ovários policísticos. Após realizar exames, as mulheres que tinham os ovários com tamanho aumentado eram

direcionadas ao tratamento cirúrgico, para a retirada dos ovários e então os médicos efetuavam a análise histopatológica das peças removidas. Como consequência as pacientes passaram a ter o ciclo menstrual regular. Stein e Leventhal chegaram à conclusão que os ovários eram policísticos devido à atuação hormonal sobre os ovários e que seu aumento pelos cistos afetariam o ciclo de maturação folicular, que causava tanto a amenorreia como a infertilidade (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

A SOP ficou definida por um aumento bilateral dos ovários, com presença de diversos cistos foliculares. Devido à falta de ovulação, os ovários acometidos, geralmente conhecidos como ovários em ostra, apresentam a superfície lisa, branco-perolada, sem cicatrização superficial. Essa circunstância se refere a grande quantidade de cistos foliculares cheios de líquido e aos folículos secundários atróficos localizados abaixo de uma túnica albugínea densa (PAWLINA, 2017).

Para que o ovário seja considerado policístico exige parâmetros de diagnósticos específicos, não devendo basear-se apenas em seu aspecto policístico. Isso se tornou viável, devido à implantação do ultrassom de alta resolução em tempo real, por Swanson et al., (1981 apud FILHO et al., 2016, p. 70) sendo possível analisar os cistos e os folículos ovarianos em circunstâncias normais e alteradas. O ovário policístico foi caracterizado com tamanho aumentado englobando grande quantidade de folículos medindo de 2 a 6 mm de diâmetro, porém não foi referida a quantidade de folículos nem as particularidades do estroma. Posteriormente, Adams et al., (apud FILHO et al., 2016, p. 71) definiram que o ovário policístico possuía no mínimo dez folículos, geralmente entre 2 e 8 mm de diâmetro, dispostos na periferia ou então dispersos em um estroma com diversas atrofiações (Figura 5). Com menor assiduidade, podem ser observados muitos cistos, com 2 a 4 mm de diâmetro, dispersos em um estroma abundante. Atualmente, a utilização do ultrassom transvaginal aumentou a sensibilidade do exame, pois permite uma melhor visualização dos ovários, principalmente quando se trata das pacientes com sobrepeso.

Figura 5 – Ovário policístico e hiperplasia estromal cortical. Figura A: O córtex ovariano revela numerosos cistos claros. Figura B: A secção do córtex revela diversos folículos císticos subcorticais. Figura C: folículos císticos vistos em uma microfotografia. Figura D: A hiperplasia estromal cortical se manifesta como uma proliferação estromal difusa com aumento simétrico do ovário



Fonte: (KUMAR et al., 2010)

4.4 Principais manifestações clínicas da síndrome dos ovários policísticos

4.4.1 Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo se manifesta por sinais clínicos tais como: hirsutismo, acne e alopecia androgênica, correspondente à elevação da ação dos andrógenos. O aumento nos níveis de andrógenos está presente em aproximadamente 60 a 80% das mulheres com SOP, sendo menos constante em asiáticas (ATHAYDE; VILAR, 2016). Tem sido visto como o marcador mais constante da SOP na adolescência, pois é muito frequente ter ciclos menstruais irregulares nos primeiros anos após a menarca (FILHO et al., 2016).

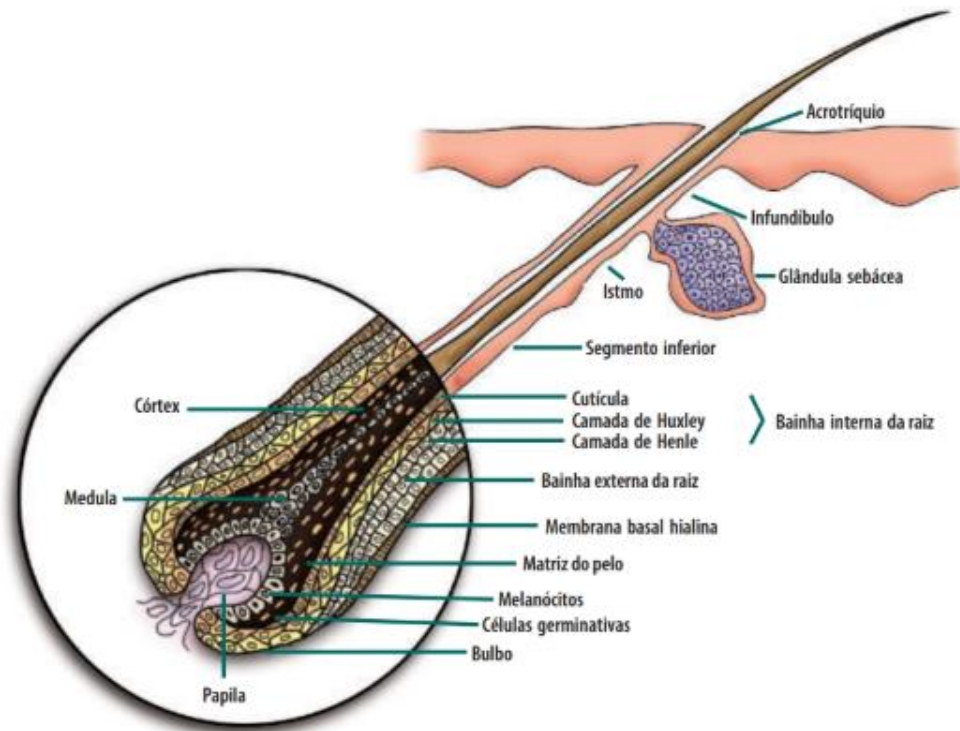
4.4.2 Hirsutismo

O hirsutismo é determinado como um desenvolvimento excessivo de pelos na mulher em regiões corporais normalmente comuns aos homens. Pode ser visto em torno de 50 a 80% das mulheres que possuem hiperandrogenismo, sendo apontado como um dos mais importantes critérios para o diagnóstico da SOP (FILHO et al., 2016).

Os folículos pilosos são formados durante o desenvolvimento fetal e sua quantidade está relacionada a diferenças étnicas. A agilidade de crescimento do pelo é variada conforme as alterações genéticas na atividade da enzima 5 α -redutase, que transforma a testosterona em dehidrotestosterona (DHT), sendo esse o metabólito mais potente. Há duas isoenzimas da 5 α -redutase: a tipo 1, que é encontrada nas glândulas sebáceas e na pele da região pubiana e a tipo 2, que está presente nos folículos pilosos, couro cabeludo e região genital. A diferença de atividade entre a 5 α -redutase tipo 1 e tipo 2 define a alternância das manifestações clínicas nas mulheres com hiperandrogenismo. Já está definido que as mulheres hirsutas apresentam um aumento na atividade da 5 α -redutase nos folículos pilosos. A atividade da 5 α -redutase é estimulada pelo excesso de andrógenos, como também pelo fator de crescimento semelhante à insulina (insulin-like growth factor – IGF) e até mesmo pela insulina (MOURA et al., 2011).

O ciclo de crescimento dos pelos é constituído por três fases. A fase de crescimento do pelo que é chamada de fase anágena, definida por uma abundante atividade mitótica da matriz contida no bulbo piloso (figura 6), na qual o pelo está no auge da expressão estrutural. A fase catágena, na qual há uma breve involução, os folículos retrocedem a um terço de suas dimensões, a síntese de melanina da matriz é suspensa e a proliferação reduz até findar. A fase final é denominada fase telógena, que se refere ao desprendimento do pelo, os quais já crescidos caem de forma natural ou então são retirados com facilidade (GARTNER, 2017; RIVITTI, 2014).

Figura 6 – Estrutura do pelo



Fonte: (RIVITTI, 2014).

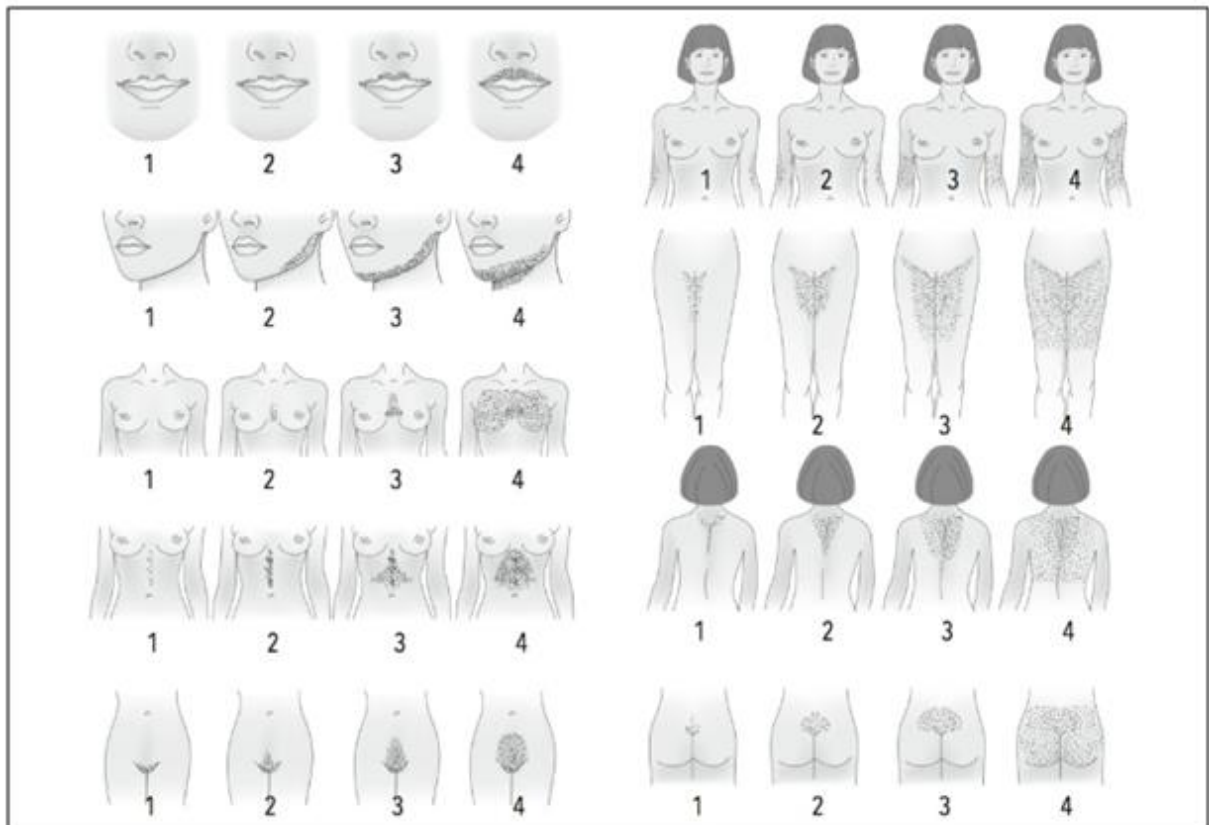
Há dois tipos de pelo, o fetal ou lanugo que é o pelo fino e claro, equivalente aos pelos pouco desenvolvidos do adulto chamado pelo velus, e o pelo terminal, que é grosso e pigmentado como a barba, o cabelo, os pelos pubianos e axilares (RIVITTI, 2014).

A testosterona e a dehidrotestosterona definem modificações no pelo e em seu ciclo, convertem o pelo velus em pelo terminal, nas regiões da face, pescoço, tórax e região pubiana, sendo um processo irreversível. A durabilidade da fase anágena também está associada com os níveis de andrógenos circulantes, sendo diversificada de acordo com as regiões do corpo. Os andrógenos estendem a fase anágena nos folículos do corpo e diminuem a fase anágena em determinadas regiões do couro cabeludo (MOURA et al., 2011).

Para avaliar o hirsutismo costuma-se usufruir do sistema de pontuação Ferriman-Gallwey (Figura 7), o qual estabelece a pontuação de 0 na ausência do crescimento terminal de pelos e uma pontuação de 4 quando ocorre o crescimento exagerado. As regiões normalmente consideradas na análise do hirsutismo são:

buço, queixo, face, tórax, costas, abdome, membros superiores (porção mais alta do braço) e inferiores (raiz da coxa) (SIRMANS; PATÊ, 2013).

Figura 7 – Escore de Ferriman-Gallwey



Fonte: (ALDRIGHI; COELHO; TAMANAHA, 2016).

A pontuação menor que 8 é considerada normal, no entanto, pontuação de 8 ou mais é indicativa de hirsutismo, sendo que entre 8 e 15 é considerado hirsutismo leve e maior que 15 hirsutismo moderado a grave (Tabela 1) (ALDRIGHI; COELHO; TAMANAHA, 2016).

Tabela 1 – Pontuação de Ferriman-Gallwey

Pontuação	Normal	Hirsutismo	Hirsutismo leve	Hirsutismo moderado a grave
Abaixo de 8	✓			
Igual ou maior que 8		✓		
Entre 8 e 15			✓	
Maior que 15				✓

4.4.3 Alopecia androgênica

A alopecia androgênica é definida pela afinção dos fios de cabelo na área sagital do couro cabeludo, como também, nas áreas frontal e parietal os fios tornam-se tênues. A incidência é maior com a idade (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018).

Com a presença de andrógenos, níveis aumentados de 5 α -redutase, maior quantidade de receptores androgênicos e níveis mais elevados de enzimas da citocromo p450, como a aromatase (responsável pela conversão de testosterona em estrógeno) (BRENNER; SEIDEL; HEPP, 2011), a fase anágena é reduzida e os folículos terminais passam por miniaturização, convertendo-se em pelos velus. Essas modificações podem acontecer de forma disseminada e normalmente são mais notórias nas áreas frontais e parietais (MOURA et al., 2011).

A maior parte das mulheres com alopecia androgênica possui a função endócrina normal, por isso, é importante a realização da anamnese e do exame físico para a procura de mais sinais de hiperandrogenismo. Talvez seja preciso fazer exames complementares como análises hematológicas e bioquímicas e densidade dos cabelos, como também, exame histológico do couro cabeludo a fim de comprovar os folículos miniaturizados (MOURA et al., 2011).

4.4.4 Acne

A acne é uma irregularidade da unidade pilo sebácea, que pode levar a lesões na face, pescoço, dorso e região peitoral. Os andrógenos provocam o aumento da glândula sebácea e da produção de sebo, bem como, descamação incomum das células do epitélio folicular. Isso propicia a formação de comedões (cravos), que juntamente com a colonização pelo *Propionibacterium acnes*, ocasionam inflamação e surgimento de pápulas, pústulas, nódulos, cistos e cicatrizes (MOURA et al., 2011).

A acne pode ser apontada como um marcador do hiperandrogenismo, porém, possui menor prevalência e é menos específica quando comparada ao hirsutismo, sendo presente em torno de 15 a 30% das mulheres com SOP. No entanto, mais de 40% das mulheres que possuem acne grave, apresentam SOP. A diferença na prevalência entre o hirsutismo e a acne se deve à desproporção na expressão da 5 α -redutase no folículo piloso e na glândula sebácea, levando a maior quantidade de

diidrotestosterona no folículo piloso. As mulheres com a presença de acne devem ser investigadas em relação a sua história menstrual e avaliadas de acordo com outros sinais de hiperandrogenismo (SIRMANS; PATÊ, 2013).

4.4.5 Acantose (acanthosis nigricans)

A acantose apresenta-se como manchas marrom-escuras na pele, com uma feição aveludada e proeminente, que podem ser localizadas na curvatura do corpo, como na face lateral do pescoço, inguino-crural e na vulva (Figura 8). Está associada à resistência a insulina, pois são ocasionadas devido à ação desse hormônio na camada basal da epiderme (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

A presença considerável de resistência a insulina leva a hiperinsulinemia compensatória. O aumento da ligação da insulina sérica nos receptores de IGF-1 nos tecidos periféricos estabelece a proliferação de queratinócitos e fibroblastos. A acantose é ocasionada por fatores que estimulam a proliferação de queratinócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos, portanto, a acantose é considerada uma manifestação cutânea da hiperinsulinemia, sendo descrita em 5% das mulheres com SOP (BARBATO et al., 2012; MOURA et al., 2011).

Figura 8 – Acanthosis nigricans



Fonte: (ATHAYDE; VILAR, 2016)

4.4.6 Anovulação crônica

A anovulação crônica é referida clinicamente por amenorreia (falta da menstruação) ou por oligomenorreia (ciclos menstruais que acontecem em períodos acima de 35 dias) (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

Existe uma desordem do desenvolvimento folicular, que leva a apresentar anovulação crônica, em que o meio endócrino é caracterizado por uma condição de equilíbrio, no qual as gonadotrofinas e esteroides sexuais possuem pouca variação nos seus níveis em comparação ao padrão dos níveis hormonais no decorrer dos ciclos normais (FILHO et al., 2016).

4.4.7 Infertilidade e risco gestacional

A SOP representa a causa mais frequente de infertilidade anovulatória. Considera-se que 90 a 95% das mulheres com anovulação que comparecem em clínicas de infertilidade possuem a SOP (SIRMANS; PATÊ, 2013). Essa disfunção ovariana (anovulação ou baixa produção de progesterona) em mulheres que apresentam a SOP contribui com maiores riscos de aborto, levando por consequência a uma notória incapacidade de engravidar (FILHO et al., 2016).

A infertilidade atinge cerca de 40% das mulheres com SOP, as quais apresentam uma quantidade normal de folículos primordiais, enquanto que os folículos primários e secundários são consideravelmente aumentados. Em consequência do desequilíbrio relacionado com o desenvolvimento folicular normal, o crescimento folicular é descontinuado conforme os folículos chegam ao diâmetro de 4 a 8 mm. Visto que um folículo dominante não se desenvolve, a ovulação não irá ocorrer (SIRMANS; PATÊ, 2013).

A receptividade endometrial desempenha um papel de extrema importância, para que ocorra o estabelecimento e o desenvolvimento da gravidez em mulheres com SOP. Essa receptividade do endométrio se baseia basicamente na aquisição de ligantes de adesão associados a menos componentes inibitórios, que poderiam formar uma barreira à implantação. De acordo com a literatura, é possível que o endométrio uterino expresse moléculas de adesão celular denominadas integrinas, as quais, são apontadas como boas marcadoras da receptividade do endométrio e imprescindíveis para a comunicação celular. Diversas doenças, inclusive a SOP, são

relacionadas com redução na receptividade do endométrio e, mesmo com o progresso nas técnicas de reprodução assistida, possibilitando a eleição criteriosa de embriões de alta qualidade, a taxa de implantação ainda é baixa, pois, a receptividade endometrial tem uma função importante no sucesso da gravidez e, quando modificada é capaz de restringir a aplicação das técnicas de reprodução assistida, colaborando com a infertilidade na SOP (LOPES et al., 2011).

É importante destacar que mulheres com SOP possuem risco elevado de desenvolver diabetes gestacional (incidência de 30 a 50%), distúrbios gestacionais hipertensivos (5%), como por exemplo, pré-eclâmpsia e hipertensão provocada pela gravidez, além de risco duas vezes maior de ter parto prematuro e 10 a 15% de chance de nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional (ATHAYDE; VILAR, 2016).

4.4.8 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é determinada por diversos fatores clínicos, fisiológicos, bioquímicos, e metabólicos associados, que elevam a possibilidade de desenvolver doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Os fatores que compõem a SM são: resistência à insulina (RI), adiposidade visceral, liberação excessiva de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias pelos adipócitos viscerais, estresse oxidativo, dislipidemia aterogênica, hiperglicemia, disfunção endotelial, hipertensão e hipercoagulabilidade. A SM eleva cinco vezes a probabilidade de desenvolver DM2 e duas vezes a probabilidade de ter DCV no decorrer de 5 a 10 anos subsequentes. Em comparação aos indivíduos sem a SM, os indivíduos que tem a SM possuem risco em apresentar acidente vascular cerebral (AVC) duas a três vezes maior, risco em apresentar infarto agudo do miocárdio (IAM) três a quatro vezes maior e risco de óbito em decorrência a uma dessas disfunções duas vezes maior, independente de haver histórico anterior de eventos cardiovasculares (MOREIRA; VILAR; MATOS, 2016).

Apresenta correlação com o modo de vida atual marcado pelo estresse psicossocial, alimentação não saudável e diminuição da realização de exercícios físicos. Mulheres com SOP tem maior predisposição a ter síndrome metabólica independente do seu índice de massa corporal (IMC) (FILHO et al., 2016).

A prevalência da síndrome metabólica é de aproximadamente 28,4% em mulheres que possuem SOP, está correlacionada com a elevação do IMC (MOREIRA et al., 2010).

4.5 Critérios de diagnóstico

Em 1990 houve uma reunião de especialistas realizada pelo *National Institute of Health (NIH)*, na qual foi proposta a primeira tentativa de normatizar os critérios diagnósticos da SOP, sendo estes publicados em 1992, estabeleceu-se como critérios de diagnóstico a presença de anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, excluindo as possibilidades de alterações adrenais, distúrbios da tireoide, tumores de ovários ou adrenal e hiperprolactinemia, mas essa definição não teve grande aceitação por não fazer referência aos aspectos ultrassonográficos dos ovários (JUNIOR et al., 2010). Devido a isso, em 2003, houve uma reunião de especialistas patrocinados pela *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* e pela *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* na cidade de Roterdã, para reavaliar o diagnóstico de SOP. A partir de então foi incluída a morfologia ovariana policística vista por ultrassom como um critério de diagnóstico da SOP (MERINO; CODNER; CASSORLA, 2011).

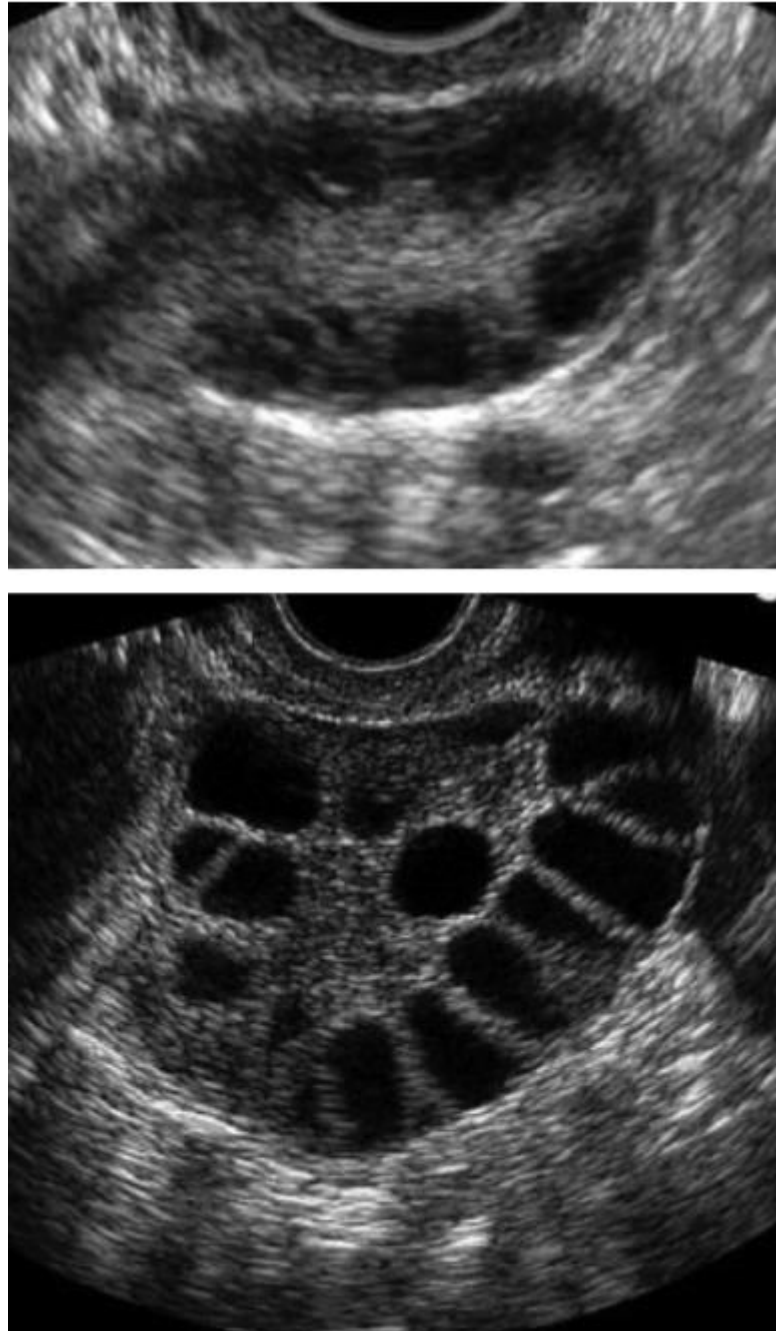
A aparência dos ovários policísticos no ultrassom foi definida com a presença de 12 ou mais folículos, medindo entre 2-9 mm ou volume dos ovários maior que 10 cm³ (Figura 9) (SPRITZER, 2014).

O Consenso de Rotterdam em 2003 estabeleceu que a SOP devesse compor pelo menos dois dos seguintes critérios: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, oligo ou anovulação crônica e/ou ovários policísticos a ultrassonografia e aperfeiçoamento dos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hiperplasia adrenal congênita não clássica, Síndrome de Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de andrógenos (SPRITZER, 2014).

Uma dificuldade particular no diagnóstico da SOP se refere às adolescentes, pois os sinais e sintomas que definem a SOP podem estar presentes, porém esses achados podem ser transitórios. Durante os primeiros anos pós-menarca, os ciclos menstruais podem ter a duração de 21 e 45 dias, portanto, em adolescentes, alterações menstruais e ciclos anovulatórios são muito frequentes e podem durar cerca de 1 a 3 anos, sendo presentes em aproximadamente 65% das adolescentes

(MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011). Para diagnosticar a SOP na adolescência, recomenda-se que sejam levados em consideração os três critérios de Rotterdam e a presença de hiperandrogenismo e anovulação após dois anos da menarca (REHME et al., 2013).

Figura 9 – Ovários policísticos à ultrassonografia



Fonte: (ATHAYDE; VILAR, 2016)

4.6 Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos

A qualidade de vida está relacionada à percepção do indivíduo com seu estilo de vida, equivalente aquele compreendido como plausível ou ideal, podendo apresentar variantes biológicas, psicológicas, ambientais, culturais e sociais. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) remete à avaliação subjetiva do indivíduo sobre suas limitações físicas, psicológicas e sociais e ao impacto do estado de saúde na capacidade de se viver plenamente (PEREIRA; TEIXEIRA; SANTOS, 2012).

As manifestações metabólicas e reprodutivas relacionadas à SOP tais como: acne, hirsutismo, irregularidade menstrual, obesidade e a infertilidade, atingem de modo desfavorável a atividade psicológica e a qualidade de vida das mulheres com SOP (DEEKS et al., 2010), podendo causar prejuízos psicológicos, como estresse excessivo, ansiedade, depressão, insatisfação sexual e até sentimentos de inadequação com a identidade feminina. Além disso, essas manifestações podem afetar as relações familiares e sociais, bem como o desempenho profissional dessas mulheres, colaborando para o isolamento social. Em relação aos aspectos clínicos, a ocorrência dessas manifestações pode afetar de modo importante à aderência ao tratamento. Por essa razão, as mulheres com SOP além de precisar do tratamento médico para as decorrências reprodutivas, estéticas e metabólicas, também necessitam de auxílio com uma equipe multidisciplinar, visto que a SOP não representa somente uma condição física, mas também uma disfunção psicossocial importante, que influencia diversos fatores na vida da mulher (MOREIRA et al., 2010).

A aparência física das mulheres com SOP tem uma atribuição considerável em suas vidas, refletindo em questões psicológicas e sociais de modo importante e comprometendo a qualidade de vida. A obesidade, o crescimento excessivo de pelos e a acne afetam diretamente a aparência dessas mulheres, estando diretamente relacionada a uma experiência crescente de medo do que outras pessoas poderiam pensar a respeito da aparência dessas mulheres, portanto, essas manifestações estão relacionadas com depressão e insatisfação com o próprio corpo (BAZARGANIPOUR et al., 2013).

As mulheres com SOP tendem a se sentir menos atraentes e possuem níveis menores de satisfação sexual em comparação com as mulheres sem SOP. Pesquisas demonstram que inúmeras mulheres hirsutas e obesas se julgam inadequadas com a identidade feminina, possuem distúrbios sexuais e ansiedade, além de procurar se esquivar do contato social (MOREIRA et al., 2010).

Após avaliar as relações entre as manifestações da SOP e fatores psicossociais, demonstrou-se que a obesidade e o hirsutismo foram às manifestações motivadoras de uma diminuição considerável na qualidade de vida, no aumento de distúrbios psicológicos e na redução da satisfação sexual. A obesidade destaca-se como a principal manifestação a causar o estresse psicológico nas mulheres com SOP, provocando influências negativas na autoestima e colaborando para o desenvolvimento de depressão, bem como no incremento de doenças cardiovasculares e de diabetes mellitus (MOREIRA et al., 2010).

Mulheres com irregularidade menstrual apresentam-se mais deprimidas em comparação com mulheres que menstruam regularmente. A irregularidade menstrual está associada a um sentimento reduzido de feminilidade (BAZARGANIPOUR et al., 2013). Devido à ausência do período menstrual, as mulheres demonstram sentirem-se anormais, se consideravam doentes, declaravam que havia algo de errado com seu organismo, pois essas mulheres presumiam que todas as mulheres devem ter o ciclo menstrual normal, isso ocasiona um comportamento de isolamento social e o anseio de possuir um ciclo menstrual regular (MOREIRA et al., 2010). A infertilidade provoca efeitos negativos tanto no âmbito individual como conjugal, causando tristeza excessiva e conduzindo ao isolamento social. Para a maioria das mulheres, a incapacidade de engravidar é vista como um acontecimento traumático, além disso, a maioria dos estudos atuais reconhece que a infertilidade é a origem do estresse psicológico. Apesar disso, não é possível generalizar, é importante compreender o significado que cada manifestação da SOP simboliza para as mulheres individualmente (MOREIRA et al., 2010; DEMARQUE. et al., 2014).

É importante salientar que quanto maior for o tempo para diagnosticar a SOP, maior será a ansiedade e a depressão, visto que sem o diagnóstico e, por conseguinte, sem o esclarecimento das manifestações clínicas como, o excesso de pelos, a acne e também, os ciclos menstruais irregulares, as mulheres enfrentam sentimento de angústia por sentirem-se estranhas, anormais e inadequadas, portanto, se faz necessário uma maior instrução e conscientização das

manifestações da SOP para os profissionais de saúde, visando aprimorar o tempo do diagnóstico, diminuindo a repercussão psicológica nas mulheres com SOP. O rastreamento, a avaliação e o tratamento assíduo da ansiedade e da depressão nas mulheres com SOP costumam ter como resultado o reestabelecimento da autoestima e da qualidade de vida (DEEKS et al., 2010).

4.7 Síndrome dos ovários policísticos e a resistência à insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico, formado por duas cadeias de resíduos de aminoácidos, expressa por um gene situado no braço curto do cromossomo 11 das células β das ilhotas pancreáticas (AIRES, 2018).

Na última década foi constatado que a maioria das mulheres com a SOP possui determinado grau de resistência à insulina, até mesmo em mulheres não obesas. Pode haver predisposição genética, que se manifesta em consequência do estilo de vida e da obesidade (MOURA et al., 2011).

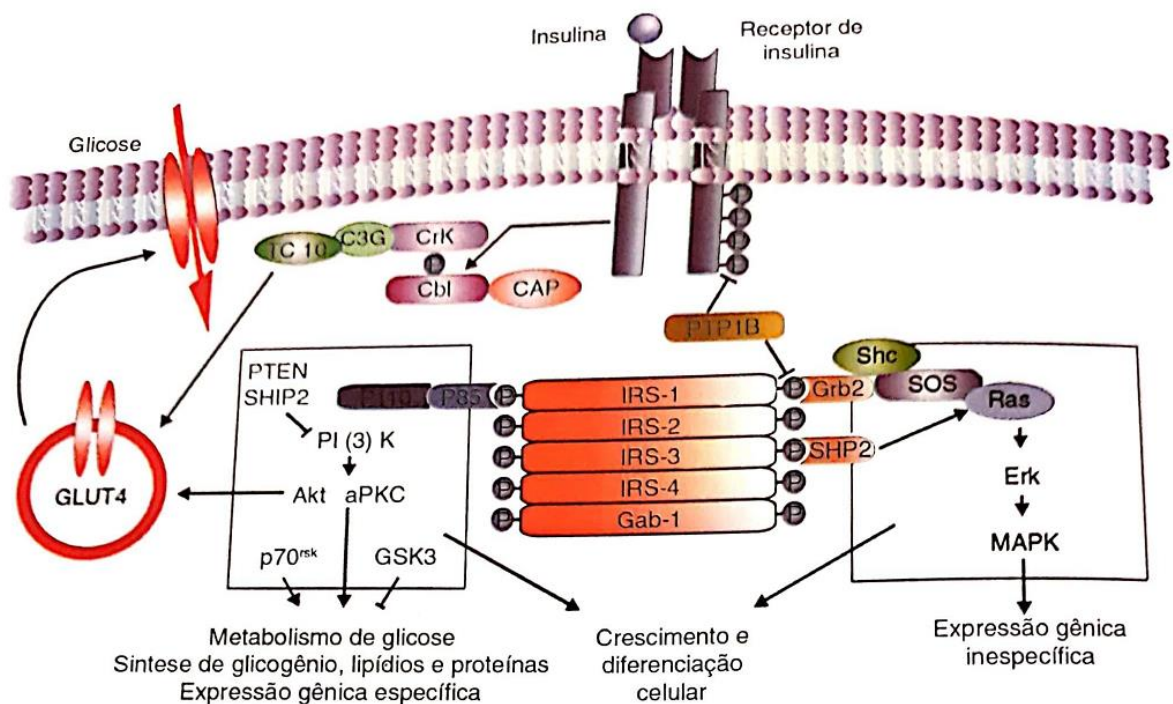
A resistência à insulina (RI) é uma das características da SOP, sendo definida como um estado metabólico, no qual o mecanismo de homeostase da glicemia não ocorre satisfatoriamente (PONTES et al., 2012).

A prevalência da RI oscilou de 64% em americanas a 79,2%, em italianas e no Brasil a prevalência da RI vista em mulheres com SOP variou de 33,0 a 70,5% (PONTES et al., 2012).

A sinalização da insulina tem início com a ligação da mesma em seu receptor específico de membrana, uma proteína com atividade quinase intrínseca, que possui duas subunidades alfa e duas subunidades beta (IR), que exerce o papel de enzima alostérica, onde a subunidade alfa impede a atividade tirosinoquinase da subunidade beta. Quando a insulina se liga a subunidade alfa possibilita que a subunidade beta tenha atividade quinase, induzindo a mudança conformacional e a autofosforilação do receptor nas subunidades beta em vários resíduos de tirosina, elevando consideravelmente a sua atividade quinase (Figura 10) (AIRES, 2018). Sendo assim, depois de ocorrer à ligação extracelular da insulina na subunidade alfa do IR, acontece a fosforilação intracelular da subunidade beta em resíduos de tirosina que são chamados de IRS-1 e IRS-2. Posteriormente ocorre a fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q), apontada como um fator importante para haver a captação de glicose; com sua ativação ocorre em seguida uma interação com as

proteínas p110 e p85 possibilitando a fosforilação de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) para que seja produzido o fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP₃) na membrana plasmática, acarretando no recrutamento de fosfatidilinositol-quinase dependente de proteína 1 (PDK1) e Akt2, também conhecida como proteína-quinase B. As proteínas IRS-1 e Akt2 atuam de modo direto na captação de glicose por dependência da insulina, na qual a fosforilação de IRS-2 está associada com o metabolismo de lipídeos. A ativação total de Akt fosforila TBC1, (componente da família de domínio 4 - TBC1D4), e proporciona a translocação do GLUT4 em direção à membrana plasmática para que ocorra a captação de glicose (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

Figura 10 – As vias de sinalização da insulina



Fonte: (AIRES, 2018)

O IR pode ser tanto fosforilado em tirosina como em serina, a fosforilação em serina atenua a transmissão do sinal por reduzir a eficiência do receptor em se fosforilar em tirosina mediante ao estímulo com a insulina. Essa fosforilação inibitória provoca *feedback* negativo na sinalização da insulina e pode causar a resistência à insulina (AIRES, 2018). Nesse caso, quando a insulina se liga no seu receptor IR, a

serina é fosforilada nos IR- β , o que inibe a ativação da IRS-1 e IRS-2 e a fosforilação da tirosina. Quando isso ocorre, a transdução de sinais que comumente há no citoplasma das células não ficará ativa, o que afeta a atividade metabólica da insulina. Não existindo a ativação do IRS-1, a cascata de sinalização intracelular não é iniciada. Sendo assim, não são ativados os intermediários, que auxiliam no transporte do GLUT4 para a membrana celular. Isso impossibilita a captação da glicose, ocasionando a resistência à insulina e em seguida a hiperinsulinemia (NASSIF et al., 2017). Na SOP a hiperinsulinemia eleva a síntese ovariana de andrógenos e ainda inibe a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que transporta a testosterona, portanto, as mulheres que possuem a SOP têm maior fração de testosterona livre em comparação à testosterona total (ATHAYDE; VILAR, 2016).

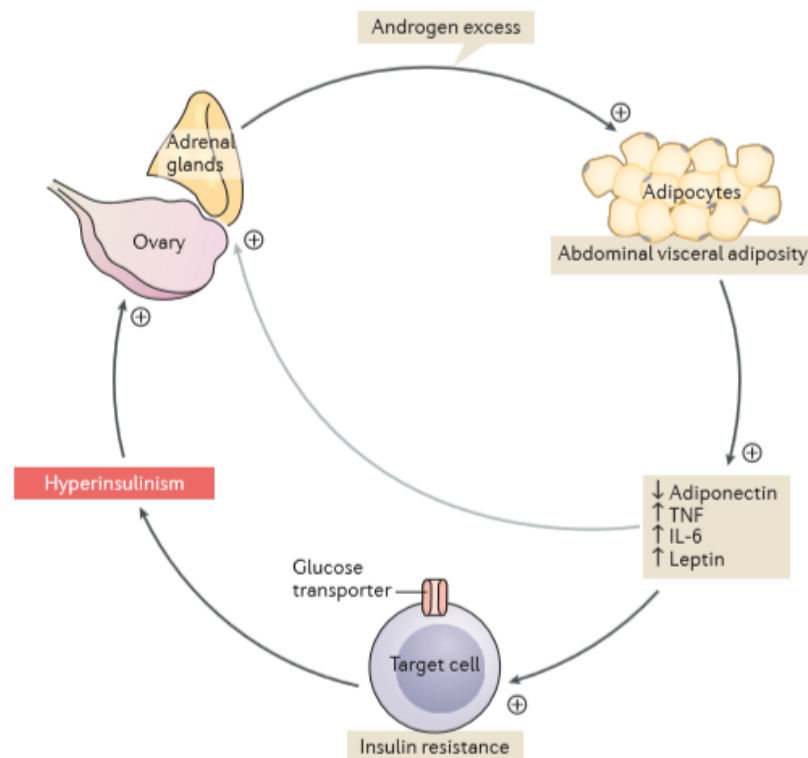
De acordo com essa teoria, além de provocar a fosforilação da serina no IR- β , também acarreta no aumento da ação da 17,20-liase da P450c17. A enzima 17,20-liase está correlacionada com a função esteroidogênica, associada precisamente com a via de síntese de androgênios. Isso conseguiria esclarecer o excesso de androgênios como também, ocasionar o hiperandrogenismo. Contudo, ainda são fundamentais mais estudos para descobrir os genes específicos envolvidos, para que seja possível confirmar ou contrapor essa hipótese (NASSIF et al., 2017).

Uma hipótese também considerável para a RI na SOP é o polimorfismo em genes implicados nas vias de sinalização da insulina. O gene da insulina (INS) aparenta ser um aspirante importante, visto que apresenta regiões com número variável de repetições em tandem (VNTR). Uma mutação no locus VNTR desse gene poderia estar associada à elevação da secreção pancreática de insulina. Mutações em demais genes, tais como do receptor da insulina (INRS), dos substratos do receptor da insulina (IRS), do PPAR- γ , assim como do gene CAPN10 estão associados com o aparecimento da RI, já que alterados comprometeriam a secreção ou a atividade da insulina (NASSIF et al., 2017).

Alterações genéticas pró-inflamatórias também vem sendo relacionadas a RI na SOP. Algumas pesquisas levantaram a hipótese de que a RI possa ser resultante da obesidade (NASSIF et al., 2017). No corpo humano há dois tipos principais de adipócitos: os adipócitos subcutâneos e os adipócitos viscerais. Os adipócitos subcutâneos são células pequenas, com facilidade de se multiplicar, apresentam capacidade de armazenar grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGL) na

forma de triacilglicerol e sintetizam poucas citocinas inflamatórias. Em contrapartida, os adipócitos viscerais são células grandes, com pouca capacidade de multiplicação, metabolicamente mais ativos e possuem atividade lipolítica significativa, armazenam pouco AGL e apresentam maior capacidade de secretar citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas em excesso culminam em uma inflamação localizada no tecido adiposo que pode se difundir para uma inflamação sistêmica global, relacionada ao desenvolvimento de comorbidades ligadas a obesidade, resistência à insulina, aterosclerose e estresse oxidativo. A atuação dessas citocinas no desenvolvimento da RI, ao que tudo indica, ocorre por inibirem de modo direto a ativação do receptor da insulina, reprimindo o transporte do meio intracelular de glicose (figura 11) (MOREIRA; VILAR; MATOS, 2016).

Figura 11 – SOP e a adiposidade abdominal



Fonte: (MORREALE, 2018).

Há muitas hipóteses para tentar esclarecer como os adipócitos modulam a RI. O aumento da lipólise nos adipócitos viscerais eleva o aporte de AGL tanto para o

fígado quanto para o músculo esquelético, inibindo a ação da insulina nesses órgãos, devido a um processo chamado de lipotoxicidade. A RI no fígado causaria um aumento da gliconeogênese hepática (ocasionando a hiperglicemia), um aumento da produção de citocinas inflamatórias (levando a inflamação), secreção exacerbada de VLDL colesterol, (resultando em hipertrigliceridemia) e uma diminuição nos níveis do HDL colesterol. A lipotoxicidade também apresenta ação deletéria para as células beta pancreáticas, reduzindo a secreção de insulina e contribuindo com a hiperglicemia. Outra circunstância relacionada a RI são níveis diminuídos de adiponectina, uma adipocina que possui características anti-inflamatórias e antiaterogênicas, além de elevar a sensibilidade à insulina e inibir enzimas da gliconeogênese hepática, promovendo a diminuição da síntese endógena de glicose (MOREIRA; VILAR; MATOS, 2016).

Alterações nas células- β pancreáticas vem sendo relacionadas como uma das razões responsáveis por provocar a RI. Uma disfunção nessas referidas células pode acontecer havendo ou não obesidade e intolerância à glicose em mulheres com SOP. Provavelmente a alteração ocorre por alguma variação genética que cause a redução na secreção da insulina (NASSIF et al., 2017).

As mulheres com SOP geralmente apresentam uma elevação nos níveis de esteroides, podendo ter como resultado o surgimento da RI. Essa hipótese é sustentada pelo entendimento de que mulheres com distúrbios adrenais ou que recebem testosterona, possuem uma redução na sensibilidade à insulina. Contudo, estudos tem afirmado que a RI é a causadora do excesso desses hormônios, visto que foram administrados antagonistas de GnRH ou outro composto anti-androgênico em mulheres acometidas pela SOP e não houve alteração na RI ou na hiperinsulinemia (NASSIF et al., 2017).

4.8 Síndrome dos ovários policísticos correlacionada com doença cardiovascular

É comum que mulheres com SOP apresentem resistência à insulina, diabetes mellitus tipo II, obesidade, dislipidemia, hipertensão, disfunção endotelial e síndrome metabólica, os quais são fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). Dentre esses fatores, a obesidade destaca-se como uma característica muito frequente sendo apresentada em torno de 38 a 88% das mulheres com SOP.

Aproximadamente 65% das mulheres com a síndrome tem o IMC maior que 27 kg/m² e possuem a gordura distribuída principalmente na região abdominal (visceral). Nessa circunstância, a circunferência da cintura (CC) está aumentada, sendo maior que 88 cm, como também a relação cintura-quadril (RCQ) apresentando-se maior que 0,85. Esses critérios têm relação com maior risco para DCV (SOUSA et al., 2013).

Existem indícios de que o acometimento do sistema vascular aconteça de maneira precoce em mulheres com SOP em comparação a mulheres sem SOP, além disso, quando acontece há um pior prognóstico (WALBER; TRAEBERT; NUNES, 2018). Uma redução da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial foi vista em mulheres jovens com SOP, independente de apresentarem obesidade. Além de se associar à modificação da vasodilatação dependente do endotélio, mulheres com a síndrome possuem aumento da rigidez arterial e aumento da espessura íntima-média da carótida. Essas alterações elevam o risco de acidente cardiovascular (MARTINS et al., 2009).

O hiperandrogenismo é pouco relatado em estudos que analisam sua relação com as DCV, mesmo sendo uma das principais manifestações da SOP, portanto, existem contradições em relação ao seu papel com o aumento do risco cardiovascular em mulheres com a síndrome. No entanto, sua correlação com o metabolismo controlado pela insulina e com modificações do perfil lipídico, dispõe o hiperandrogenismo como um incremento significativo ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e, por conseguinte, de DCV. A chance de desenvolver DCV pode ser esclarecida devido ao hiperandrogenismo provocar um aumento da gordura visceral, reduzindo a sensibilidade à insulina e aumentando o LDL colesterol, tendo como resultado a diminuição da lipólise e do HDL colesterol (WALBER; TRAEBERT; NUNES, 2018).

Hoje em dia não é preciso avaliar a RI para diagnosticar a SOP, porém muitas modificações na função endotelial vistas em mulheres com a síndrome podem ocorrer pela presença de RI. A RI acarreta perda da liberação de AGL do tecido adiposo, colaborando para o desenvolvimento de dislipidemia (aumento do VLDL colesterol, diminuição nas concentrações do HDL colesterol e aumento dos AGL). O aumento dos AGL e dos triglicerídeos predispõem a alteração endotelial em pessoas saudáveis (MARTINS et al., 2009).

Existe a possibilidade da SOP afetar de modo desfavorável o sistema cardiovascular através do desenvolvimento de aterosclerose subclínica (WALBER; TRAEBERT; NUNES, 2018). Sinais de inflamação presentes em indivíduos com RI e DM2, podem colaborar com a disfunção endotelial, a qual está associada a RI, contribuindo para aterosclerose, que representa a principal causa de diversas DCV e abrange um processo patológico complexo, começando em regiões de disfunção endotelial pela retenção, acúmulo e alterações oxidativas de lipoproteínas na parede arterial. A própria disfunção endotelial acarreta no aumento da permeabilidade endotelial e na diminuição da disponibilidade do óxido nítrico na parede vascular, sendo classificado como um marcador precoce para aterosclerose (MARTINS et al., 2009). No entanto, informações indicativas de maior incidência ou então mortalidade relacionada à DCV são escassas, ainda mais nas mulheres em idade reprodutiva com SOP (WALBER; TRAEBERT; NUNES, 2018).

4.9 Tratamentos

4.9.1 Tratamento estético

Devido aos aspectos estéticos, a SOP afeta negativamente a autoestima das mulheres. Os procedimentos estéticos são importantes para tratar o hirsutismo, pois controlam satisfatoriamente o grau leve de excesso de pelos e auxiliam nos casos mais graves. Pode ser realizada depilação, ou destruição da papila dérmica pelo laser. A depilação a cera é incômoda para as mulheres com hirsutismo mais significativo. Esse procedimento pode ser eficaz, porém há a possibilidade de causar irritação cutânea e foliculite. A técnica mais eficiente é a depilação a laser, que possui um custo mais alto, porém, são necessárias menos sessões e são obtidos melhores resultados (MOURA et al., 2011).

A alopecia pode ser contida com minoxidil tópico, um vasodilatador que tem como função prolongar a fase anágena contribuindo com o aumento da densidade capilar e caso houver a necessidade, pode ser realizado transplante capilar (BRENNER; SEIDEL; HEPP, 2011).

Para o tratamento do hirsutismo facial há o hidrocloreto de eflornitina, que é um inibidor irreversível da ornitina-descarboxilase, utilizado topicamente. Promove uma diminuição importante na concentração de pelos, porém, o efeito é ligeiramente

reverso depois de interromper seu uso. Para tratar a acantose podem ser utilizados retinoides tópicos, calcipotrieno e ceratolíticos, como lactato de amônio, no entanto, a hiperinsulinemia precisa ser controlada (MOURA et al., 2011).

4.9.2 Farmacoterapia

Devido às mudanças hormonais e a resistência à insulina na maioria das mulheres com SOP, a farmacoterapia utilizada tem o intuito de regular o ciclo menstrual, diminuir os fenômenos relacionados ao hiperandrogenismo, como o hirsutismo e a acne, tratar a resistência à insulina e diminuir os riscos de complicações como DM2 e problemas cardiovasculares provenientes da síndrome metabólica (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

Os contraceptivos orais combinados são apontados como tratamento de primeira escolha para o hirsutismo e a acne na SOP. Em geral são constituídos por um estrogênio, sendo mais comum o etinilestradiol e um progestágeno. Qualquer estrogênio é capaz de reduzir a produção do sebo. A ação antiandrogênica ocorre devido a supressão da secreção de gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH), com consecutiva diminuição dos andrógenos ovarianos e elevação da síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), o que reduz a testosterona livre circulante. A progesterona contrapõe o efeito estrogênico, prevenindo o câncer do endométrio. A drospirenona é um progestágeno oriundo da espironolactona e por possuir ação antiandrogênica e antimineralocorticoide, trata a acne, o hirsutismo e melhora a retenção hídrica associada ao componente estrogênico de alguns anticoncepcionais orais (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018).

Se for inviável o uso do contraceptivo oral, um fármaco sensibilizador da ação da insulina, denominado metformina, é uma opção para o tratamento do distúrbio menstrual e das desordens metabólicas (NETO et al., 2015).

A metformina é derivada da guanidina, que é o composto ativo da planta *Galega officinalis*, também conhecida popularmente como Lilac francês, seu extrato foi muito utilizado há séculos na Europa para o tratamento do diabetes desde a época medieval (DOWLING; GOODWIN; STAMBOLIC, 2011).

Em épocas passadas, o extrato da planta *Galega officinalis* revelou ter significativa ação terapêutica diminuindo os sinais e sintomas do diabetes mellitus. Após ser estudada mais a fundo, foi constatado ser abundante em guanidina, um

composto extremamente tóxico para o uso clínico. Por esse motivo, no ano de 1920 foram produzidos os seguintes compostos químicos: decametilene biguanida (Sintalina A) e dodecimetilene biguanida (Sintalina B), que apresentaram tolerância e eficácia adequadas, representando uma boa alternativa para o tratamento do diabetes. Após pouco mais de dez anos, na Alemanha, foi produzida a dimetilbiguanida, chamada metformina. Ela foi inicialmente inserida na terapêutica em 1957 e no ano de 1994 passou a ser utilizada também na abordagem da SOP, a partir de um ensaio dirigido por Velasquez tendo como propósito melhorar a RI das mulheres com SOP (NETO et al., 2015).

A metformina possui a fórmula molecular $C_4H_{11}N_5.HCl$, se trata de uma dimetilbiguanida, quimicamente, N,N-dimetilbiguanida, um pó cristalino de cor branca, praticamente inodoro e com sabor amargo, adquirida através da junção de duas moléculas de guanidina e erradicação de amônio. A partir da substituição de dois hidrogênios por grupos metila há elevação da estabilidade metabólica da molécula impedindo que sejam formados metabólitos tóxicos (NETO et al., 2015).

A metformina possui um vantajoso perfil terapêutico, visto que além de ser empregada no tratamento de DM2, também pode ser utilizada em diferentes situações patológicas, tais como: síndrome metabólica, SOP, hirsutismo e ainda atua como regulador do ciclo menstrual (DOWLING; GOODWIN; STAMBOLIC, 2011). Esse fármaco apresenta características anti-hiperglicêmicas que regulariza os níveis aumentados de glicose na corrente sanguínea. (NETO et al., 2015). A diminuição da glicemia advém especialmente por suas ações no tecido hepático e muscular que conferem o efeito sensibilizador da insulina. No fígado, mais especificamente no hepatócito, causa à diminuição da gliconeogênese e da glicogenólise, como também, estimula a glicogênese, ao passo que, nos tecidos periféricos, principalmente no músculo esquelético, eleva a captação de glicose acarretando em uma rápida diminuição da glicemia. A metformina também possui atividade em nível pós-receptor, pois aumenta a concentração dos transportadores de glicose (GLUT4) nas células responsivas à insulina, proporcionando maior transporte de glicose por difusão facilitada (VIOLLET; FORETZ, 2013).

Esse fármaco ainda pode modificar o metabolismo lipídico, resultando na diminuição tanto dos triglicerídeos plasmáticos como dos AGL, devido à inibição da lipólise; esse efeito está relacionado com a redução do colesterol total e do LDL colesterol, como também com uma leve elevação do HDL colesterol. A função

endotelial também é alterada de modo favorável, havendo discreta diminuição da pressão arterial sistêmica e, conjuntamente a isso, a metformina provoca uma diminuição no peso corporal, por proporcionar um efeito anorexígeno e lipolítico. Portanto, a metformina possui significativa importância no controle da síndrome metabólica, pois a partir dos mecanismos supracitados observa-se que existe a capacidade de diminuir o risco cardiovascular (NETO et al., 2015).

Outro fármaco que pode ser utilizado no tratamento da SOP é a espironolactona, que possui uma ótima ação antiandrogênica, pois é um inibidor da aldosterona, atua bloqueando o receptor androgênico e inibindo a síntese de androgênio (BRENNER; SEIDEL; HEPP, 2011), podendo ser eficaz de 50 até 80% na melhoria da acne em mulheres com SOP, até mesmo para a acne que já tenha sido tratada com contraceptivos orais combinados sem obter resultados satisfatórios. Além de proporcionar a redução da acne, também diminui o crescimento do pelo corporal ao longo prazo, possibilitando a melhora do hirsutismo, porém não é eficiente para alopecia. É contraindicada para gestantes, mulheres que planejam engravidar ou possuam histórico familiar de câncer de mama, devido a seu efeito teratogênico (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018).

Os derivados das tiazolidinedionas também vêm sendo empregado no tratamento das desordens metabólicas na SOP. A Troglitazona foi a primeira tiazolidinediona reconhecida, porém foi removida do mercado em consequência dos seus efeitos hepatotóxicos, os quais não são observados quando se utilizam outros derivados. Perante a isso, a Pioglitazona e a Rosiglitazona representam alternativas para diminuir a resistência à insulina e elevar o índice de ovulação nas mulheres com SOP. A eficácia das tiazolidinedionas sobre a função ovariana ocorre devido à sua ação sistêmica sensibilizadora da insulina e diminuição da hiperinsulinemia, bem como, diminuição dos níveis séricos de testosterona livre e total e elevação dos níveis de SHBG e de Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (FREITAS et al., 2016).

Quando se trata de induzir a ovulação em mulheres com SOP, o citrato de clomifeno é recomendado como terapia de primeira escolha. Nesse contexto, a ovulação ocorre devido às mudanças hormonais e morfológicas produzidas pelos folículos em crescimento, promovendo uma sequência de eventos característicos de um ciclo normal (FREITAS et al., 2016). O citrato de clomifeno é um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM), que inibe o feedback negativo do

estrogênio sobre o hipotálamo, tendo como resultado o aumento secundário de FSH que estimula o desenvolvimento folicular e, portanto, induz a ovulação (ATHAYDE; VILAR, 2016).

A porcentagem de êxito definida como a ovulação por ciclo, com o uso do citrato de clomifeno ficou próxima a 85%. Todavia, algumas mulheres não são responsivas a esse fármaco, mesmo quando utilizado em maiores dosagens, sendo definidas como clomifeno-resistentes. Esse lapso na indução da ovulação acontece com maior frequência em mulheres obesas ou com elevadas concentrações séricas de andrógenos ou insulina. Em mulheres clomifeno-resistentes, começou a ser empregue a metformina como terapia e, nos dias atuais, já é compreendida sua importância no tratamento da anovulação na SOP, podendo ser utilizada como monoterapia ou conjuntamente com o citrato de clomifeno (FREITAS et al., 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Antigamente a SOP era considerada apenas uma desordem que apresentava consequências reprodutivas e estéticas. Atualmente, várias evidências demonstraram que mulheres com SOP possuem risco aumentado em desenvolver câncer do endométrio, além de diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensão arterial e ainda doença cardiovascular devido à resistência a insulina, dessa forma evidenciou-se que a SOP também possui consequências metabólicas. Além disso, essa síndrome pode trazer consequências psicológicas afetando diretamente a qualidade de vida dessas mulheres.

A obesidade predispõe ao desenvolvimento da SOP e ainda representa um fator de risco adicional para desencadear o câncer endometrial e pode causar o agravamento do hiperandrogenismo e de suas manifestações clínicas, como o hirsutismo e a acne.

Conhecer a doença e suas complicações é de extrema importância, pois direcionará a abordagem terapêutica das mulheres com a síndrome, o que irá influenciar no seu prognóstico. É imprescindível tratar suas manifestações clínicas bem como suas implicações psicológicas, para que essas mulheres tenham reestabelecimento completo de sua saúde física e emocional.

REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 1335 p.

ALDRIGHI, José Mendes; COELHO, James Kageyama; TAMANAHA, Sonia. Síndrome anovulatória crônica: síndrome dos ovários policísticos. In: FERNANDES, César Eduardo; POMPEI, Luciano de Melo. **Endocrinologia feminina**. São Paulo: Monole, 2016. Cap. 15, p. 243-254. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447192/cfi/268!/4/2@100:0.00>>. Acesso em: 03 agosto 2019.

ANDRADE, Victor Hugo Lopes de et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literatura review. **Revista da associação médica brasileira**. Piauí, v. 62, n.9, p. 867-871, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v62n9/0104-4230-ramb-62-9-0867.pdf>>. Acesso em: 29 setembro 2019.

ATHAYDE, Amanda; VILAR, Lucio. Síndrome dos ovários policísticos. In: VILAR, Lucio. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 53, p. 590-599. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527728928/cfi/6/138!/4/2/4@0:0>>. Acesso em: 31 julho 2019.

BARBATO Mariana Tremel et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. **Revista Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v.87, n. 1, p. 97-104, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v87n1/v87n1a12.pdf>>. Acesso em: 06 outubro 2019.

BAZARGANIPOUR, Fatemeh et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. **Health and Quality of Life Outcomes**. v.11, n. 141, p. 01-08, ago. 2013. Disponível em: <<https://hqlo.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1477-7525-11-141>>. Acesso em: 14 abril 2019.

BRENNER, Fabiane Mulinari; SEIDEL, Gabriela; HEPP, Themis. Entendendo a alopecia androgenética. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. Paraná, v. 4, n. 3, p. 329-337, Nov. 2011. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265522077008.pdf>>. Acesso em: 06 outubro 2019.

DEMARQUE, Renata et al. Infertilidade feminina. **Revista debates em psiquiatria**. São Paulo, v.1, n.1, p. 30-32, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.galoa.com.br/sites/default/files/rdp/RDP_2014-04_final_site-4.pdf>. Acesso em: 14 abril 2019.

DEEKS, A. A. et al. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression?. **Human Reproduction**, Victoria, AU. v. 26, n. 6, p. 1399–1407, jun. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/26/6/1399/2914254>>. Acesso em: 01 junho 2019.

DOWLING, Ryan; GOODWIN, Pamela; STAMBOLIC, Vuk. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. **BMC Medicine**. Toronto, v. 9, n. 3, p. 01-06, 2011. Disponível em: <<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1741-7015-9-33>>. Acesso em: 08 setembro 2019.

FILHO, Roberto Dantas Cavalcante et al. O emprego da metformina e de anticoncepcionais orais como forma de tratamento para a síndrome do ovário policístico. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Rondônia, v. 7, n. 1, p. 66-79, jun. 2016. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/365/406>>. Acesso em: 10 fevereiro 2019.

FONSECA, Helena Proni; ALDRIGHI, José Mendes. Atividade física, hábitos alimentares e qualidade de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos médicos dos hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**. São Paulo, v. 57, n. 1, p. 1-5, 2012. Disponível em: <<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/245/259>>. Acesso em: 28 setembro 2019.

FREITAS, Lincoln Augusto Rodrigues de et al. Uso de metformina em mulheres obesas com síndrome do ovário policístico. **Revista Ciências Médicas**. Campinas, v. 25, n. 2, p. 87-97, ago. 2016. Disponível em: <<https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/3613/2427>>. Acesso em: 07 setembro 2019.

FREIRE, Daniel M.G. et al. Correlação entre síndrome de ovário polimicrocístico e acne. **Revista caderno de medicina**. São Paulo, v.2, n.2, p. 32-45, 2019. Disponível em: <<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1392/570>>. Acesso em: 29 setembro 2019.

FREITAS, Marcelo Conrado; CESCHINI, Fábio Luis; RAMALLO, Bianca Trovello. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Taguatinga, v. 22 n. 3, p. 139-147, out. 2014. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/4769/3381>>. Acesso em: 20 julho 2019.

FRUTUOSO, Shahira B; MONTEIRO, Denise L. M. Acne e síndrome dos ovários policísticos: Revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, Rio de Janeiro, v. 2, n.2, p. 65-78, 2018. Disponível em: <<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/faculdademedicinadeteresopolis/articloe/view/979/512>>. Acesso em: 16 fevereiro 2019.

GARTNER, Leslie P. **Tratado de histologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 646 p.

GONÇALVES, Milena Martello et al. Interferência dos hábitos nutricionais no perfil metabólico de mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo**, v. 63, n. 1, p. 6-11, mar. 2018. Disponível em: <<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/57/43>> Acesso em: 23 março 2019.

JUNIOR, Angelo Barrionuevo Gil et al. Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 32, n. 11, p. 541-548, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n11/v32n11a05.pdf>>. Acesso em: 01 julho 2019.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran: patologia - bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

LEÃO, Lenora Maria. Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes. **Revista HUPE**. Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 33-37, mar. 2014. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=458>. Acesso em: 30 setembro 2019.

LOPES, Ione Maria Ribeiro Soares et al. Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 57, n. 6, p. 702-709, set. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n6/v57n6a20.pdf>>. Acesso em: 24 agosto 2019.

MARCONDES, José Antonio Miguel; BARCELLOS, Cristiano Roberto Grimaldi; ROCHA, Michelle Patrocínio. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Revista Arquivos Brasileiros de endocrinologia e metabologia**. São Paulo, v. 55, n. 1, p. 06-15, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n1/02.pdf>>. Acesso em: 27 outubro 2019.

MARTINS, Wellington de Paula et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. **Revista**

Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo, v. 31, n. 3, p. 111-116, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n3/a02v31n3.pdf>>. Acesso em: 10 ago 2019.

MERINO, Paulina M.; CODNER, Ethel; CASSORLA, Fernando. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 590-598, out. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n8/13.pdf>>. Acesso em: 06 julho 2019.

MOREIRA, Rodrigo O.; VILAR, Lucio; MATOS, Amélio F. Godoy. Síndrome metabólica: relevância e implicações clínicas. In: VILAR, Lucio. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 75, p. 862-870. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527728928/cfi/6/186!/4/2/4@0:0>>. Acesso em: 27 julho 2019.

MOREIRA, Simone et al. Síndrome dos ovários policísticos: Enfoque Psicossocial. **Revista Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 23, n. 2, p. 237-242, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/1/2929/1/2010Art_Sindrome%20de%20ovarios_TeciaMOM.pdf>. Acesso em: 01 junho 2019.

MORREALE, Héctor F. Escobar. Polycystic ovary syndrome: definition aetiology, diagnosis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**. Madrid, v. 14, n.1, p. 270-284, mai. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrendo.2018.24>>. Acesso em: 29 setembro 2019.

MOURA, Heloisa Helena Gonçalves de et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **Revista Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 111-119, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a15.pdf>>. Acesso em: 06 abril de 2019.

NASSIF, Mariana Batista et al. Estudo dos mecanismos envolvidos na resistência insulínica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos: Uma revisão. **Revista Uningá**, Minas Gerais, v. 29, n.3, p. 138-143, jan. 2017. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1981/1576>>. Acesso em: 06 abril 2019.

NETO, Edilson Martins Rodrigues et al. Metformina: uma revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**. Paraná, v. 8, n. 2, p. 355-362, ago. 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4105/2641>>. Acesso em: 14 setembro 2019.

PAWLINA, Wojciech. **Ross histologia texto e atlas: correlações com biologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 982 p.

PEREIRA, Érico Felden ; TEIXEIRA, Clarissa Stefani; SANTOS, Anderlei dos. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. **Revista brasileira de Educação Física e Esporte**. São Paulo, v.26, n.2, p.241-250, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbefe/v26n2/07.pdf>>. Acesso em: 17 agosto 2019.

PEREIRA, Jhully Márcia; SILVA, Vanessa de Oliveira; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto. Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 1, n. 01, dez. 2015. Disponível em: <<http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/103/85>>. Acesso em: 12 janeiro 2019.

PONTES, Ana Gabriela et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 74-79, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n2/a06v34n2.pdf>>. Acesso em: 05 julho 2019.

REHME, Marta Francis Benevides et al. Manifestações clínicas, bioquímicas, ultrassonográficas e metabólicas da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 249-254, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v35n6/v35n6a03.pdf>>. Acesso em: 27 outubro 2019.

RIVITTI, Evandro A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014. 736 p.

SOUSA, Rosângela Maria Lopes de et al. Marcadores de obesidade e risco cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Cardiologia**. Maranhão, v. 26, n. 2, p. 131-137, abr. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Joao_Victor_Salgado/publication/259583052_Obesity_and_cardiovascular_risk_markers_in_women_with_polycystic_ovary_syndrome/links/02e7e52cc4e947ad8d000000/Obesity-and-cardiovascular-risk-markers-in-women-with-polycystic-ovary-syndrome.pdf>. Acesso em: 17 ago 2019.

SPRITZER Poli Mara. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 182-187, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n2/0004-2730-abem-58-2-0182.pdf>>. Acesso em: 06 julho 2019.

VIOLLET, Benoit; FORETZ, Marc. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. **Annales d'endocrinologie**. Paris, v. 74, n. 2, p. 123-129, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003426613000334?via%3Dihub>>. Acesso em: 08 setembro 2019.

WALBER, Fernanda Karine; TRAEBERT, Jefferson; NUNES, Rodrigo Dias. Fatores associados a doenças cardiovasculares presentes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. Santa Catarina, v. 47, n. 3, p. 38-49, set. 2018. Disponível em: <<http://acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/viewFile/309/271>>. Acesso em: 10 agosto 2019.