

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Patricia Aime Iwano Muto
Thifany Aparecida da Silva Raimundo

**INFERTILIDADE EM MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO**

São Paulo
2019

Patricia Aime Iwano Muto
Thifany Aparecida da Silva Raimundo

**INFERTILIDADE EM MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Renato Borges Tesser, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo
2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Muto, Patricia Aime Iwano

Infertilidade em mulheres portadoras da síndrome do ovário policístico / Patricia Aime Iwano Muto, Thifany Aparecida da Silva Raimundo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

55 p.

Orientação de Renato Borges Tesser.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Síndrome do ovário policístico 2. Hiperandrogenismo 3. Infertilidade 4. Foliculogênese 5. Hormônios esteroides gonadais 6. Técnicas de reprodução assistida I. Raimundo, Thifany Aparecida da Silva II. Tesser, Renato Borges III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.692

**Patricia Aime Iwano Muto
Thifany Aparecida da Silva Raimundo**

**INFERTILIDADE EM MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO**

São Paulo, 13 de dezembro de 2019.

Professor Orientador (Prof. Dr. Renato Borges Tesser)

Professor Examinador (Prof. MSc. Rodrigo Alessandro Riemma Vela)

**São Paulo
2019**

Agradecimentos

Ao nosso orientador Prof. Dr. Renato Borges Tesser pela ajuda e paciência no desenvolvimento deste trabalho.

Aos nossos pais e irmãos pelo amor, apoio e incentivo por todos os anos. Vocês são nosso exemplo de caráter e dedicação, obrigada por terem nos transformado nas profissionais que somos, sempre seguiremos seus passos com muito orgulho.

Aos nossos amigos, que estiveram conosco durante estes quatro anos de curso, pelo apoio e pelo aprendizado pessoal e profissional, não teria sido possível vingar os momentos ruins sem a presença de todos em nossas vidas. Vamos trilhar a carreira profissional juntos com muito louvor.

A minha dupla Patricia Muto, obrigada pela dedicação, amizade e ajuda durante todo o desenvolvimento deste trabalho, sem você isso não seria possível. E ao Lucas Galvani, obrigada pelo amor, apoio e amizade.

A minha querida dupla Thifany Silva, agradeço por todo suporte e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho. Nenhum desses feitos seria possível sem seu companheirismo.

RESUMO

A infertilidade anovulatória é uma das principais características da Síndrome do Ovário Policístico (SOP), afetando cerca de 40% das mulheres portadoras desta síndrome. Segundo o consenso da *Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society*, a SOP é caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: disfunção menstrual e/ou ovários policísticos, e hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia. Além desses sinais e da infertilidade, a paciente está predisposta ao desenvolvimento de doenças cardíacas, síndrome metabólica, principalmente pelo aumento de massa corporal, e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. A infertilidade está intimamente relacionada com a esteroidogênese, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e hiperinsulinemia, portanto é muito importante entender as complexas cascatas e desta forma compreender quais os melhores fármacos utilizados na estimulação ovariana. Deste modo, o objetivo foi relacionar as principais causas e patogênese da síndrome do ovário policístico e sua relação com a infertilidade, propondo técnicas em reprodução humana assistida para o tratamento da infertilidade em casos de SOP. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico, LILACS, Bireme e no portal de revistas acadêmicas SciELO com artigos datados do ano de 2004 ao ano de 2018. A etiologia da SOP continua desconhecida, porém sabe-se que fatores genéticos, metabólicos e endócrinos podem contribuir para seu desenvolvimento, afetando a esteroidogênese e foliculogênese ovariana. As alterações nesses dois processos provocam uma alta concentração do hormônio anti-mulleriano e elevada proporção de hormônio luteinizante em relação ao hormônio folículo estimulante, provocando o aparecimento de múltiplos cistos ovarianos devido a estagnação da maturação folicular e conseqüente anovulação e infertilidade. Existem atualmente 3 linhas de tratamento utilizadas para a infertilidade relacionada a SOP. A primeira é a utilização de citrato de clomifeno, um modulador seletivo de receptor de estrógeno ou o uso de inibidores de aromatase como o letrozol. Caso não seja eficaz, a segunda linha de tratamento seria o uso de gonadotrofinas exógenas ou a cirurgia laparoscópica ovariana. Já a terceira linha de tratamento para infertilidade abrange técnicas de reprodução humana assistida de alta complexidade como fertilização *in vitro* clássica e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, que podem ser consideradas como primeira opção em casos de obstrução tubária e quando combinada com baixa qualidade seminal do parceiro, sendo a mais promissora dentro das linhas de tratamento.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico. Hiperandrogenismo. Infertilidade. Foliculogênese. Hormônios esteroides gonadais. Técnicas de Reprodução Assistida.

ABSTRACT

Anovulatory infertility is one of the main characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), affecting about 40% of women with this syndrome. According to the *Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society* consensus, PCOS is diagnosed by the presence of at least two of the following criteria: menstrual dysfunction and/or polycystic ovaries, and hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia. Besides these signs and infertility, patients predisposed to the development of heart disease, metabolic syndrome, mainly due to the increase of body mass, and the development of type 2 diabetes mellitus. Infertility is closely related to steroidogenesis, alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and hyperinsulinemia, therefore it is important to understand the complex cascades and understand which drugs are best used in ovarian stimulation. Thus the objective was to relate the main causes and pathogenesis of polycystic ovary syndrome and its relationship with infertility, proposing assisted human reproduction techniques for the treatment of infertility in PCOS cases. A bibliographic search was performed in the data bases Pubmed, Google Scholar, LILACS, Bireme and the portal of academic journals SciELO with articles dated from 2004 to 2018. The etiology of PCOS remains uncertain, but it is known that genetic, metabolic and endocrine factors can contribute to the development, affecting ovarian steroidogenesis and folliculogenesis. The alterations in these two processes induce a high concentration of anti-mullerian hormone and a high proportion of luteinizing hormone to folic stimulating hormone, which causes the appearance of multiple ovarian cysts due to stagnation of follicular maturation and consequent an ovulation and infertility. There are 3 treatment lines used for PCOS-related infertility. The first is the use of clomiphene citrate, a selective estrogen receptor modulator or the use of aromatase inhibitors such as letrozole. In case it's not effective, the second line of treatment would be the use of exogenous gonadotropins or laparoscopic ovarian surgery. While the third line of treatment for infertility, includes highly complex assisted human reproduction techniques such as classical *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection, which can be considered as first choice in cases of tubal obstruction and when combined with low seminal quality of partner, this being the most promising within the treatment lines.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Hyperandrogenism. Infertility. Folliculogenesis. Gonadal steroid hormones. Assisted Reproduction Techniques.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Divisão da estrutura ovariana, onde pode-se observar o epitélio germinativo, que se sustenta na túnica albugínea e a porção mais externa da região cortical, contendo folículos primordiais envoltos por células foliculares achatadas... 18
- Figura 2 - Sequência esquemática do desenvolvimento dos folículos ovarianos do estágio primordial ao terciário, que diferencia as fases pré-antral e antral. Todos os folículos pré-antrais possuem oócito primário enquanto os folículos maiores apresentam os antros com o líquido. 19
- Figura 3 - Processo de maturação folicular desde o folículo primordial até o folículo pré-ovulatório, o qual passa pela oocitação que libera o oócito secundário na tuba uterina. Além da formação do corpo lúteo e tecido cicatricial, quando não há fecundação do oócito liberado.....21
- Figura 4 - Processo de maturação oocitária denominado oogênese onde pode-se observar o desenvolvimento oocitário pré e pós puberdade conjuntamente com o desenvolvimento folicular. Depois da oocitação é demonstrado o processo de fertilização e formação do zigoto.....23
- Figura 5 - Eixo hipotálamo-hipófise-ovário, onde observa-se a formação de LH e FSH pela adenohipófise a partir da repetição dos pulsos de GnRH, que resulta na síntese de estrógeno, progesterona e testosterona.24
- Figura 6 - Ultrassonografia de folículos ovarianos, apresentando o ovário multifolicular decorrente de estimulação ovariana e ovário unifolicular de ciclo natural demonstrando o folículo dominante, respectivamente.25
- Figura 7 - Crescimento folicular no ovário e crescimento endometrial no útero ao longo do ciclo menstrual, mostrando o aumento de hormônios como o FSH, LH, hCG, progesterona e estradiol.27
- Figura 8 - Estrutura anatômica do ovário policístico característico da doença, evidenciando os cistos subcapsulares e aumento do estroma e córtex ovariano.28

Figura 9 - Comparação esquemática entre o processo de esteroidogênese em ovários de pacientes normais e pacientes que apresentam SOP, evidenciando os mecanismos intra e extra ovarianos que afetam a síntese de andrógenos.....	33
Figura 10 - Esquema representando as diferentes causas do aparecimento da síndrome dos ovários policísticos.....	35
Figura 11 - Realização do procedimento de laparoscopia ovariana, onde são realizadas lesões superficiais na superfície ovariana que torna o microambiente ovariano mais estrogênico.....	41
Figura 12 - Imagens exemplificativas da maturação oocitária após o processo de denudação (ampliação de 400x). A imagem (a) representa o oócito MII, podendo observar o primeiro corpúsculo polar extruído no espaço perivitelino. Na imagem (b), pode ser visto oócito imaturo em MI e na imagem (c), observa-se o oócito em VG com núcleo excêntrico e o nucléolo proeminente.....	45
Figura 13 - Métodos de reprodução humana assistida de alta complexidade. A imagem (a) representa a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI), que envolve a injeção de um único espermatozoide no citoplasma do oócito maduro utilizando uma micropipeta. A imagem (b) representa a Fertilização <i>In vitro</i> clássica (FIVc), onde o oócito II é incubado com espermatozoides que fertilizam o oócito naturalmente.	47

LISTA DE SIGLAS

17 β HSD1	17 β -hidroxiesteróide-desidrogenase tipo 1
17 β HSD5	17 β -hidroxiesteróide-desidrogenase tipo 5
17OHP	17-hidroxiprogesterona
3 β HSD2	3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase tipo 2
AE-PCOS	<i>Androgen Excess – Polycystic Ovary Syndrome Society</i>
AMH	hormônio antimulleriano
ASMR	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CYP	Citocromo P450
CO ₂	Dióxido de carbono
DENND1A	<i>Differentially Expressed in Normal and Neoplastic Development isoform A1</i> , isoforma A1 diferencialmente expressa em desenvolvimento normal e neoplásico
DENND1A.V1	DENND1A variant 1
DENND1A.V2	DENND1A variant 2
DHEA	Dehidroepiandrosterona
ESHRE	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FIVc	Fertilização <i>in vitro</i> clássica
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GDF	<i>Growth Differentiation Factor</i> , fator de diferenciação de crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GnRHa	Análogo de GnRH
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i> , estudo de ampla associação genômica
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HHO	Eixo hipotálamo-hipófise-ovariano
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IUI	Inseminação intrauterina
LH	Hormônio luteinizante
MI	Metáfase I
MII	Metáfase II

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
O ₂	Gás oxigênio
RHA	Reprodução humana assistida
SHBG	Globulina carreadora de esteroides
SHO	Síndrome da hiperestimulação ovariana
SOP	Síndrome do ovário policístico
VG	Vesícula germinativa
ZP	Zona pelúcida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivos Gerais.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4.1 Sistema Reprodutor Feminino.....	17
4.2 Desenvolvimento Folicular	18
4.3 Controle Hormonal e Ciclo Menstrual	23
4.4 Síndrome do Ovário Policístico	28
4.5 Técnicas de Reprodução Humana Assistida	29
5 DESENVOLVIMENTO	32
5.1 Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico	32
5.2 Linhas de Tratamento da Infertilidade.....	38
5.3 Síndrome da Hiperestimulação Ovariana	43
5.4 Técnicas em Reprodução Humana utilizadas na SOP	44
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

Uma das principais endocrinopatias ginecológicas que afeta até 10% da população feminina pré menopausadas é a síndrome do ovário policístico (SOP), sendo responsável por 40% dos casos que levam à infertilidade e anovulação. Além de sintomas como anovulação, essas pacientes estão predispostas ao desenvolvimento de outras complicações, como doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2, levando ao aumento de massa corporal na paciente, sendo outro fator relacionado à infertilidade (SPRITZER, 2014; CRESPO et al., 2018).

A síndrome foi inicialmente descrita por Stein e Leventhal, em 1935. Na época, observou-se uma associação de sintomas entre amenorreia, pelos faciais e obesidade com ovários policísticos. A estrutura ovariana apresentava volume aumentado em ambos os lados, com cápsulas espessas, esbranquiçadas e múltiplos cistos de localização subcapsular, com diâmetro em torno de 2 a 8 mm, ausência ou raros corpos lúteos e albicans, espessamento da túnica albugínea, luteinização da teca interna dos folículos, assim como um estroma denso e hipertrófico (STEIN; LEVENTHAL, 1935; SPRITZER, 2014).

A síndrome do ovário policístico adquiriu uma definição clínica e prática feita pelo *National Institutes of Health* (Consenso do NIH), em 1990, a qual indicava que a SOP seria diagnosticada em casos de anovulação crônica, com a presença de disfunção menstrual e excesso androgênico, podendo ser de ordem clínica (hiperandrogenismo) ou de ordem laboratorial (hiperandrogenemia) (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011; SPRITZER, 2014).

Posteriormente, a SOP obteve outras duas definições: em 2003 (Consenso de Rotterdam) e em 2006 (AE-PCOS Society), que incorporaram também como elemento fundamental para o diagnóstico, a morfologia ovariana policística (Tabela 1). O Consenso de Rotterdam reuniu a *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), as quais sugeriram que a presença de dois dos três critérios seguintes são suficientes para a definição da síndrome: oligo e/ou anovulação; presença de ovários policísticos ao exame de ultrassom padronizado, e por fim, evidências clínicas ou bioquímicas de hiperandrogenismo. Já em 2006, o *Androgen Excess* e

PCOS Society (AE-PCOS), sugeriu que o critério de evidências de hiperandrogenismo seria obrigatório, podendo então apresentar oligo e/ou anovulação ou ovários policísticos à ultrassonografia, sendo este o critério atual da definição de SOP, utilizado mundialmente (ROTTERDAM ESHRE/ASRM, 2004; AZZIZ et al., 2009; MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011; SPRITZER, 2014; PASQUALI; GAMBINERI, 2018).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para a síndrome dos ovários policísticos segundo os Consensos do NIH, Rotterdam e AE-PCOS Society.

NIH ²	Rotterdam ³	<i>AE-PCOS Society</i> ⁴
Presença de dois critérios:	Presença de dois dos três critérios:	Presença de dois critérios:
Disfunção menstrual	Disfunção menstrual	Disfunção menstrual e/ou ovários policísticos
Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo
Ovários policísticos		

Fonte: Marcondes; Barcellos e Rocha, 2011

Segundo Dupont e Scaramuzzi (2016), a SOP é caracterizada pelo aumento do número de folículos ovarianos pré-antrais e interrupção da maturação folicular e da seleção de um folículo dominante. Isso ocorre devido à redução da sensibilidade das células da granulosa ao hormônio folículo-estimulante (FSH) ou também pela atividade folicular aumentada do hormônio luteinizante (LH), pois sua liberação excessiva estimula as células da teca, que por sua vez, produzem andrógenos em excesso, que possuem maior capacidade de converter os precursores androgênicos em testosterona do que em estrógeno ou progesterona, explicando assim, alguns sinais e sintomas apresentados nesta síndrome.

Atualmente, a etiologia da SOP permanece indefinida, porém estudam-se diversas possibilidades, como a resistência insulínica, fatores genéticos, metabólicos e distúrbios endócrinos. Os sintomas podem incluir irregularidade ou ausência de menstruação, obesidade, aumento do crescimento de pelos e intolerância à glicose. Em mulheres com SOP, ocorre um aumento dos níveis do LH, secretado pela

hipófise anterior, que causa o hiperandrogenismo e a inibição do crescimento dos folículos ovarianos, capaz de provocar anovulação e consequentemente a infertilidade feminina (STEIN; LEVENTHAL, 1935; ROSENFELD; EHRMANN, 2016).

A restauração da fertilidade normal em pacientes com SOP pode ser feita por meio de técnicas de reprodução humana assistida (RHA), que utilizam diferentes protocolos de indução de ovulação com a administração de drogas, como o citrato de clomifeno. Entretanto, existem problemas relacionados ao uso deste, com possível falha no crescimento de um folículo pré-ovulatório e desenvolvimento da Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO), uma complicação frequente quando há indução da oocitação em pacientes com SOP, que respondem à estimulação de forma mais intensa. Pode apresentar maior risco de gestação múltipla quando se trata de técnicas de RHA como relação programada e inseminação artificial. Assim, foi visto que técnicas de fertilização *in vitro* juntamente com a estimulação ovariana é um tratamento eficaz para pacientes com SOP, pois no laboratório existem condições de controlar o número de oócitos a fecundar (REIS et al., 2004).

Tendo em vista que 40% da população feminina com SOP apresenta infertilidade anovulatória e o desejo de engravidar, é muito importante identificar a patogênese desta doença para que assim seja possível indicar as formas de tratamento com técnicas de RHA, que segundo pesquisa bibliográfica, são as mais eficazes para tratar a infertilidade associada a pacientes com síndrome do ovário policístico (CRESPO et al., 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

O objetivo deste trabalho é discorrer a respeito das principais causas, incidência e patogênese da síndrome do ovário policístico, assim como sua relação com a infertilidade, propondo formas para auxiliar mulheres com dificuldade de engravidar por meio de técnicas em reprodução humana assistida.

2.2 Objetivos Específicos

- Citar os hormônios alterados em mulheres com síndrome do ovário policístico
- Relacionar a infertilidade em mulheres portadoras de SOP
- Explicar o tratamento utilizando técnicas de reprodução humana e hormônios envolvidos na estimulação ovariana
- Relatar o risco da hiperestimulação ovariana
- Propor os métodos de reprodução assistida mais eficazes para possibilitar a gestação em mulheres portadoras de SOP

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica constituída por *ebooks* e artigos científicos nos idiomas Inglês, Espanhol e Português entre os anos de 2004 a 2018, exceto pelo primeiro artigo que descreve a Síndrome do Ovário Policístico publicado em 1935. Foram selecionados por meio de buscas realizadas até o mês de Setembro/2019, em plataformas digitais como PubMed e LILACS, Google Acadêmico, Bireme (BVS), e o portal de revistas eletrônicas SciELO. Também foram consultados livros provenientes da biblioteca Padre Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo.

Os artigos foram analisados e selecionados utilizando as seguintes palavras-chave: Síndrome do ovário policístico (*Polycystic Ovary Syndrome*), hiperandrogenismo (*hyperandrogenism*), infertilidade (*infertility*), foliculogênese (*folliculogenesis*), hormônios esteroides gonadais (*gonadal steroid hormones*), técnicas de Reprodução Assistida (*Assisted Reproduction Techniques*).

4 REVISÃO DE LITERATURA

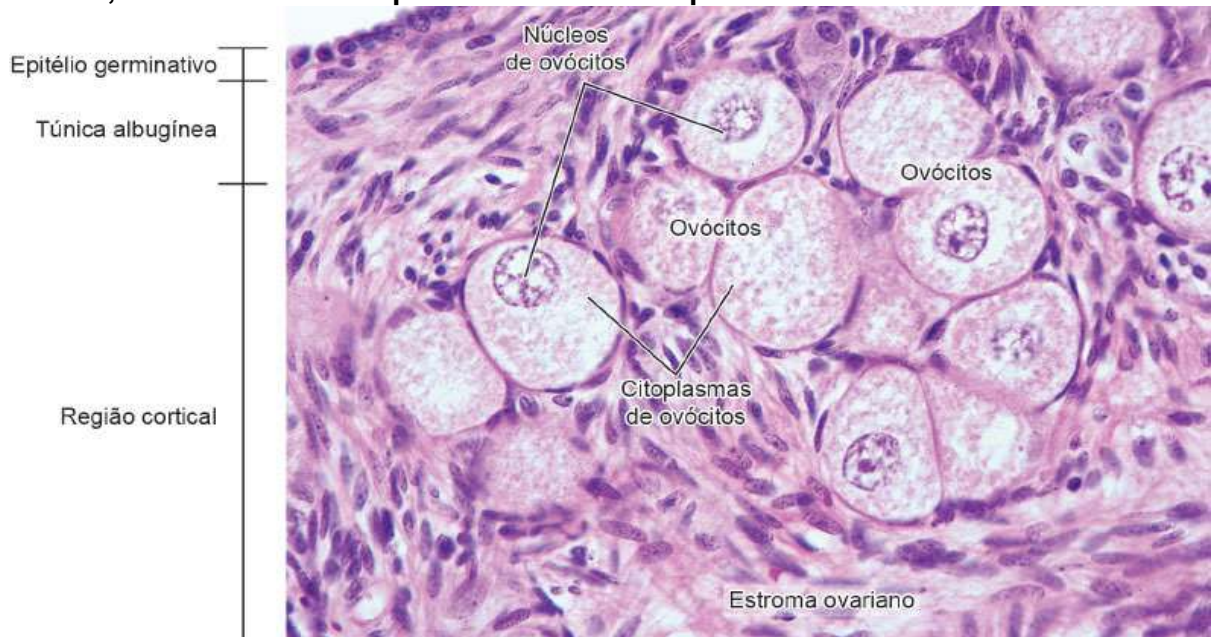
4.1 Sistema Reprodutor Feminino

No aparelho reprodutor ou genital feminino destacam-se os dois ovários, duas tubas uterinas, útero e vagina, considerados os órgãos genitais internos localizados na cavidade pélvica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os ovários são as gônadas femininas que apresentam forma elipsóide e volume médio de 3 cm³ durante a pré-menarca, 9,8 cm³ na fase menstrual e 5,8 cm³ no período pós-menopausa. A estrutura ovariana possui três porções principais: córtex externo, hilo e a medula central. A região do hilo faz a conexão entre o ovário e o mesovário, contém vasos sanguíneos, nervos e células do hilo, as quais se tornam ativas no processo de esteroidogênese. A parte mais externa é coberta por um epitélio simples cuboidal-pavimentoso chamado de epitélio germinativo, adjacente deste há uma camada de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea (Figura 1), responsável pela cor esbranquiçada da estrutura ovariana, além de garantir o revestimento e proteção do ovário (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; ROACH; ANDREOTTI, 2017).

A região interna do ovário, abaixo da túnica albugínea, dividida em porção cortical e medular. A região medular representa a parte mais íntima do ovário, sendo constituída por tecido conjuntivo frouxo, rico em vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição e sustentação do ovário, além de apresentar diversos nervos. Enquanto a região cortical, que constitui a maior parte do ovário, é mais superficial e apresenta o corpo lúteo e os folículos ovarianos, sendo estas estruturas celulares que contêm no seu interior as células da linhagem germinativa. Os folículos ficam no tecido conjuntivo da região cortical conhecido como estroma, onde encontram-se fibroblastos dispostos em um arranjo distinto, formando redemoinhos (Figura 1) (SHIER et al., 2012; WILLIAMS; ERICKSON, 2012).

Figura 1 - Divisão da estrutura ovariana, onde pode-se observar o epitélio germinativo, que se sustenta na túnica albugínea e a porção mais externa da região cortical, contendo folículos primordiais envoltos por células foliculares achatadas.



Fonte: Junqueira e Carneiro, 2017

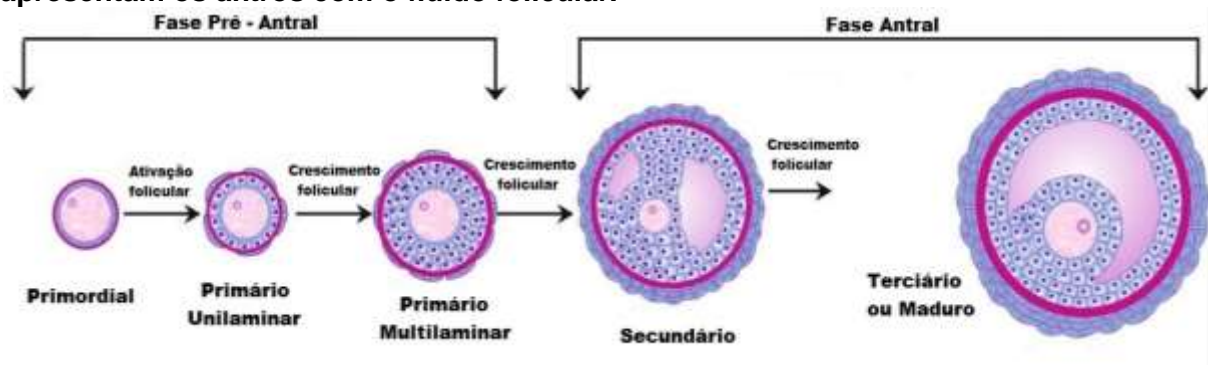
A porção cortical da estrutura ovariana apresenta duas funções principais: geração de oócito secundário apto para ser fecundado e secreção dos hormônios esteróides e estrógeno, pelos seus folículos, necessários para a preparação do trato reprodutivo para implantação e subsequente desenvolvimento embrionário. Para que a gametogênese e esteroidogênese sejam realizadas, é necessário o processo de formação, crescimento e maturação folicular iniciado no período pré-natal, denominado foliculogênese (OKTEM; OKTAY, 2008).

4.2 Desenvolvimento Folicular

Os folículos são as unidades estruturais básicas e funcionais dos ovários, consistem em um microambiente capaz de realizar o crescimento e maturação de um oócito, que por sua vez, encontra-se cercado por uma ou mais camadas de células somáticas ou células foliculares, conhecidas como células da granulosa. Durante o processo de foliculogênese, há o aumento do tamanho dos oócitos, do número de células da granulosa e conseqüentemente, o aumento do tamanho dos folículos, que podem ser classificados em folículos pré-antrais (primordiais e primários) que possuem o oócito I, e em folículos antrais (secundários e terciários ou

folículo maduro), sendo que os secundários possuem o oócito I, enquanto o folículo maduro apresenta o oócito II em seu interior, como visto na Figura 2 (SARAIVA et al., 2010; WILLIAMS; ERICKSON, 2012).

Figura 2 - Sequência esquemática do desenvolvimento dos folículos ovarianos do estágio primordial ao terciário, que diferencia as fases pré-antral e antral. Todos os folículos pré-antrais possuem oócito primário enquanto os folículos maiores apresentam os antros com o fluido folicular.



Fonte: Adaptado de Araujo et al., 2014

Os folículos primordiais estão presentes no período fetal e possuem o oócito primário envolto por uma camada de células da granulosa pavimentosa, responsáveis pela organização e proteção deste oócito. Os folículos primordiais são mantidos em estado de quiescência até após a puberdade, onde parte destes que estavam em estado dormente passam a se desenvolver, sendo esta transição de folículo primordial para folículo em desenvolvimento, independente do nível de gonadotrofinas no organismo (ROSENFELD; EHRMANN, 2016). Entretanto, durante o desenvolvimento folicular, observa-se um aumento do FSH secretado pela adenohipófise e do hormônio antimulleriano (AMH). O AMH é um importante modulador da foliculogênese que inibe folículos primordiais de entrar na fase de crescimento, produzido pelas células da granulosa de pequenos folículos em crescimento. A expressão mais alta de AMH é detectada em folículos pré-antrais menores ou iguais a 4 mm, porém uma vez que os folículos atingem 8 mm ou mais, a expressão de AMH é reduzida. Assim, estes folículos tornam-se mais sensíveis à ação do FSH, o que resulta no aumento do crescimento folicular e produção de estrógeno, o responsável por limitar a síntese de AMH, evidenciando um pequeno *feedback* negativo intrafolicular (WIDMAIER et al., 2014; ROSENFELD; EHRMANN, 2016; CRESPO et al., 2018).

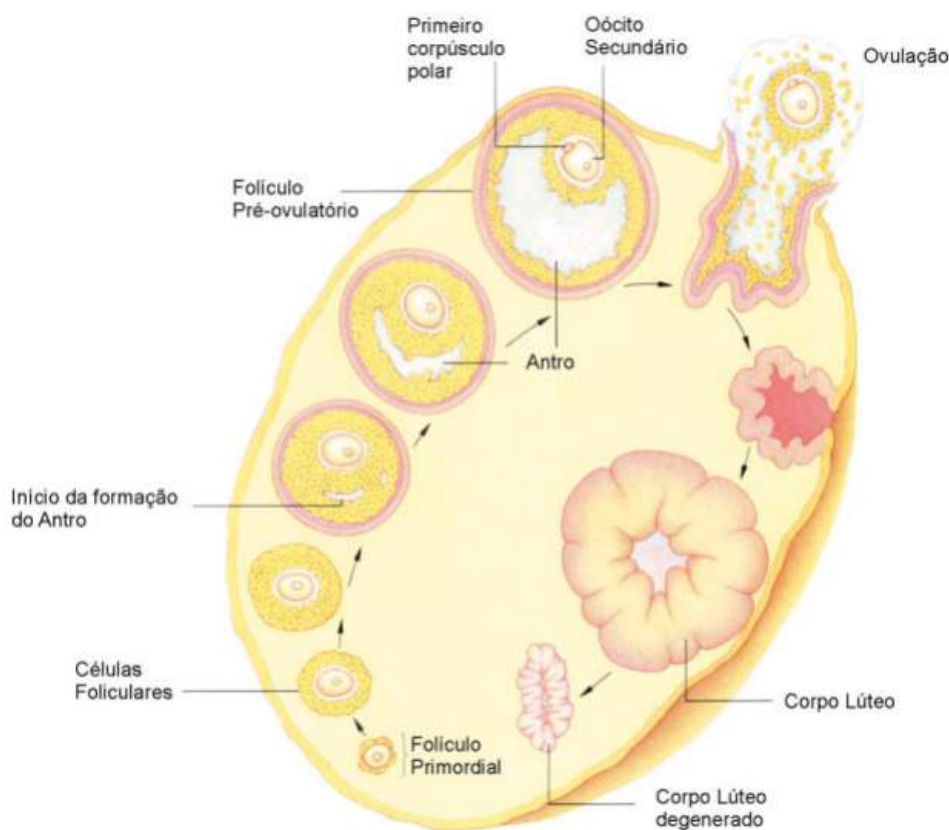
O desenvolvimento dos folículos primários depende de fatores como o *Growth Differentiation Factor* (GDF) 9, que estimula a diferenciação das células foliculares, que por sua vez, passam a apresentar aspecto cúbico e possuem alta síntese proteica formando uma camada constituída a partir da secreção de glicoproteínas (ZP1, ZP2, ZP3, ZP4), chamada de zona pelúcida, a qual funciona como uma barreira para proteger e nutrir o oócito primário, evitar a implantação precoce e sinalizar para fecundação, com o importante papel na ligação específica do espermatozoide à superfície do oócito secundário. Além da presença da zona pelúcida, há também as células foliculares no folículo primário unilaminar, e situadas externamente a estas temos as células da teca, que consistem em células achatadas que envolvem a camada granulosa, expressam receptores para LH e produzem andrógenos (OKTEM; OKTAY, 2008; MAGALHÃES et al., 2009; SARAIVA et al., 2010; WIDMAIER et al., 2014).

À medida que ocorre a multiplicação devido à mitose das células da granulosa, formam-se várias camadas ao redor do oócito I, dividindo as camadas da teca em teca interna, que é a camada interna das células secretoras, e teca externa, que consiste em uma cápsula fibrosa ao redor do folículo em desenvolvimento. Durante o crescimento das células foliculares, ocorre a formação de pequenas áreas preenchidas por fluido folicular secretado pelas mesmas, denominado antro, responsável pela nutrição do oócito primário e pelo auxílio na sinalização para a fecundação, o que caracteriza o folículo secundário. O desenvolvimento do folículo continua com o aumento do seu tamanho, levando à fusão dos pequenos antros em uma única área que contém o fluido folicular, esta ação desloca o oócito, que já se tornou oócito secundário após a retomada da meiose, para a periferia do folículo. Essa área então produz um pedículo conhecido como *cumulus oophorus*, que une as células da granulosa que circundam o oócito secundário, chamada de *corona radiata*, às células foliculares externas, dando origem ao folículo maduro, que pode atingir até cerca de 10 milímetros de diâmetro (MAGALHÃES et al., 2009; OKTEM; OKTAY, 2008; SARAIVA et al., 2010; FOX, 2011; WILLIAMS; ERICKSON, 2012).

A partir do pico de LH, secretado pela hipófise anterior, devido aos altos níveis de estrógeno liberado pelas células da granulosa dos folículos em crescimento, ocorre a ruptura do epitélio da superfície ovariana e extrusão deste oócito II na tuba uterina, que está circundado pela zona pelúcida e *corona radiata*.

Os proteoglicanos presentes no fluido folicular possuem cargas negativas, capazes de atrair a água e assim, aumentar a pressão hidrostática e a pressão interna da cavidade antral, que favorece o rompimento do folículo maduro (WIDMAIER et al., 2014). Após a oocitação, ocorre o desenvolvimento do corpo lúteo a partir do folículo vazio (Figura 3), uma estrutura glandular temporária, que caracteriza a fase lútea do ciclo menstrual. Este permanece funcional, ou seja, sintetiza estradiol e progesterona, responsável pela preparação do endométrio, por cerca de 10 a 12 dias, assim caso não ocorra a fecundação vista pela elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) devido à uma implantação bem sucedida, as células lúteas degeneram e formam o corpo albicans, um tecido cicatricial. Com a degeneração do corpo lúteo, o nível de progesterona e estrógeno no organismo diminui e provoca a menstruação com picos de LH e FSH (FOX, 2011; SHIER et al., 2012).

Figura 3 - Processo de maturação folicular desde o folículo primordial até o folículo pré-ovulatório, o qual passa pela oocitação que libera o oócito secundário na tuba uterina. Além da formação do corpo lúteo e tecido cicatricial, quando não há fecundação do oócito liberado.

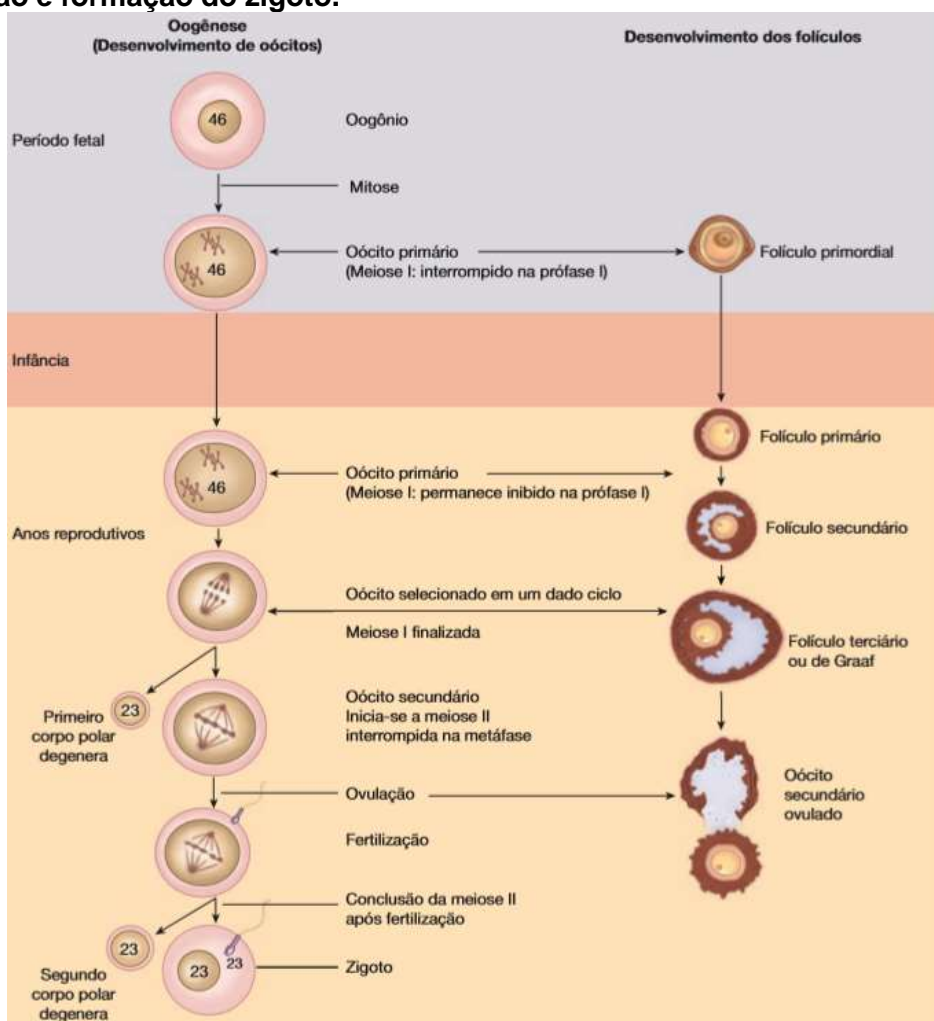


Fonte: Araújo et al., 2007

Para a formação do oócito II a partir do oócito I, ocorre a oogênese, fase em que ocorre a conversão de células germinativas para gametas femininos, que se inicia durante o desenvolvimento embrionário e é finalizada apenas após a puberdade. Na fase intrauterina, as células germinativas (2N) fazem mitose e formam as oogônias (2N), chamada de fase de multiplicação, pois nesta acontece o aumento no número celular. Depois disso, as oogônias que não se degeneram aumentam seu volume devido a síntese e reserva de substâncias. A partir daí surgem os oócitos I, células diplóides que, ao fim do processo meiótico resultam em cerca de 7 milhões de oócitos I. No ovário humano, a meiose I tem início ao fim do terceiro trimestre de gestação, e sabe-se que os oócitos formados são mantidos em um período de quiescência na fase de prófase I até o início da puberdade (Figura 4) (SADLER, 2016).

Com o início da puberdade os folículos que contêm os oócitos I passam a desenvolver-se de forma cíclica, que duram em torno de 28 dias. Nesta ocorre a retomada da meiose I partindo da prófase I, que origina células haplóides (N), e conseqüente forma o oócito II, assim como ocorre a extrusão do segundo corpúsculo polar. O oócito secundário presente no folículo terciário, então inicia a meiose II, mas esta vai até a metáfase, e só irá retornar se houver a fertilização (Figura 4) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Figura 1 - Processo de maturação oocitária denominado oogênese onde pode-se observar o desenvolvimento oocitáriopré e pós puberdade conjuntamente com o desenvolvimento folicular. Depois da oocitação é demonstrado o processo de fertilização e formação do zigoto.



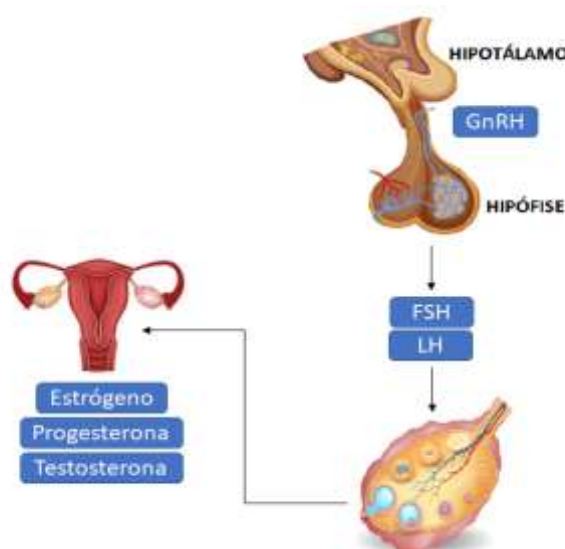
Fonte: Hoffman et al., 2012

4.3 Controle Hormonal e Ciclo Menstrual

O sistema reprodutor feminino é intensamente controlado por estímulos hormonais, tanto do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e os hormônios LH e FSH, quanto dos hormônios sexuais como progesterona e estrógeno. Estes constituem o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), uma intrínseca e complexa interação entre as gonadotrofinas e hormônios sexuais que levam à secreção hormonal, que influencia no ciclo reprodutivo feminino com um período de 28 dias. O eixo HHO inicia-se com o GnRH sendo produzido pelo hipotálamo e estimulando a adenohipófise ou hipófise anterior a sintetizar as gonadotrofinas FSH e LH, que por sua vez, atuam nas gônadas femininas, os ovários, e estimulam o desenvolvimento

folicular mais precisamente nas células da granulosa e teca interna, respectivamente (Figura 5). Em resposta ao estímulo das gonadotrofinas, as células da granulosa e as células lúteas passam a sintetizar os hormônios sexuais, progesterona e estrógeno, os quais atuam na camada mais interna do útero, no preparo do endométrio para implantação do embrião. As células da granulosa também secretam a inibina, um hormônio que atua na adenohipófise que inibe a síntese de FSH, portanto possui efeito de *feedback* negativo sobre a hipófise anterior (MAGALHÃES et al., 2009; FOX, 2011; SHIER et al., 2012; WIDMAIER et al., 2014).

Figura 5 - Eixo hipotálamo-hipófise-ovário, onde observa-se a formação de LH e FSH pela adenohipófise a partir da repetição dos pulsos de GnRH, que resulta na síntese de estrógeno, progesterona e testosterona.



Fonte: Adaptado de Fritz e Speroff, 2015

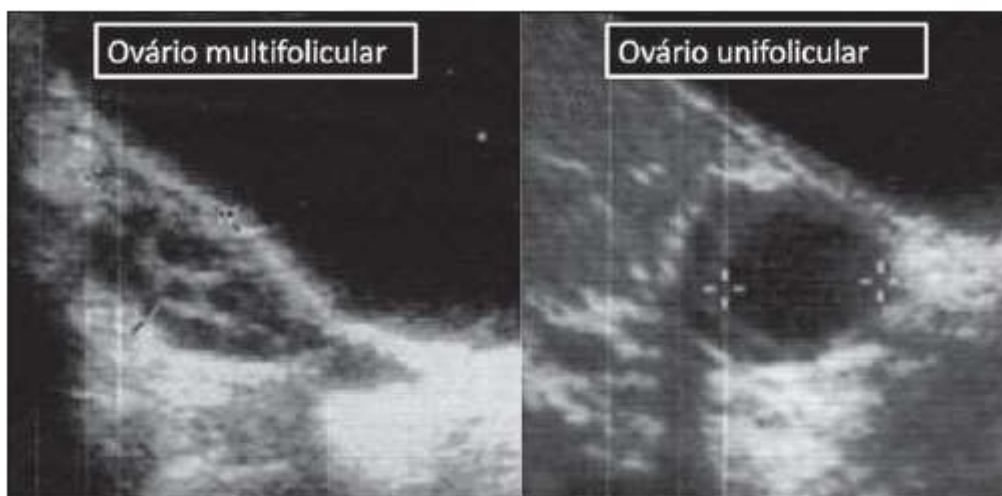
Como foi visto, os hormônios possuem um papel importante para os processos de foliculogênese e ovulação. Para que ocorra o pico de LH, há o aumento da produção de estrógeno pelas células da granulosa, presentes no folículo que estimula a liberação desta gonadotrofina no organismo. Já o corpo lúteo formado fica responsável pela secreção de estrógeno e progesterona, esta por sua vez, inibe a síntese de LH e FSH, e atua na preparação do endométrio para gestação. Caso não ocorra a fecundação do óocito II expelido pelo ovário, há uma brusca queda dos níveis de estrógeno e progesterona no sangue, a qual leva ao colapso do endométrio que estava sendo estimulado por estes. Em contrapartida, ocorre a produção de prostaglandinas pelo endométrio, que induz a contração do

músculo liso uterino e de vasos sanguíneos, conseqüentemente os níveis de oxigênio e nutrientes reduzem e o espesso tecido endometrial se desintegra, levando ao fluxo menstrual (MAGALHÃES et al., 2009).

Os hormônios responsáveis pelo processo de maturação folicular são secretados pelo eixo HHO, que dura por volta de 28 dias e é dividido em fase folicular, fase ovulatória e fase lútea (TEIXEIRA et al., 2012).

A fase folicular, que inicia o ciclo menstrual, dura do primeiro ao nono dia. No início desta fase, tanto o estrógeno quanto a progesterona estão baixos no sangue e o endométrio uterino encontra-se delgado, que posteriormente levará a reconstrução endometrial. Neste momento, a adenohipófise aumenta a produção de FSH, responsável por fazer a maturação dos folículos ovarianos que podem ser observados em ultrassonografias, como visto na Figura 6. As células da granulosa dos folículos maduros começam a produzir estrógeno, e assim, enquanto se elevam os níveis séricos deste hormônio, um dos folículos se torna dominante, sendo aquele que possui o maior crescimento, enquanto os outros folículos em desenvolvimento param de crescer e passam a involuir. Logo, no momento da oocitação, serão liberados apenas os oócitos dos folículos dominantes (BOUZAS; BRAGA; LEÃO, 2010; LOPES et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2012).

Figura 6 - Ultrassonografia de folículos ovarianos, apresentando o ovário multifolicular decorrente de estimulação ovariana e ovário unifolicular de ciclo natural demonstrando o folículo dominante, respectivamente.

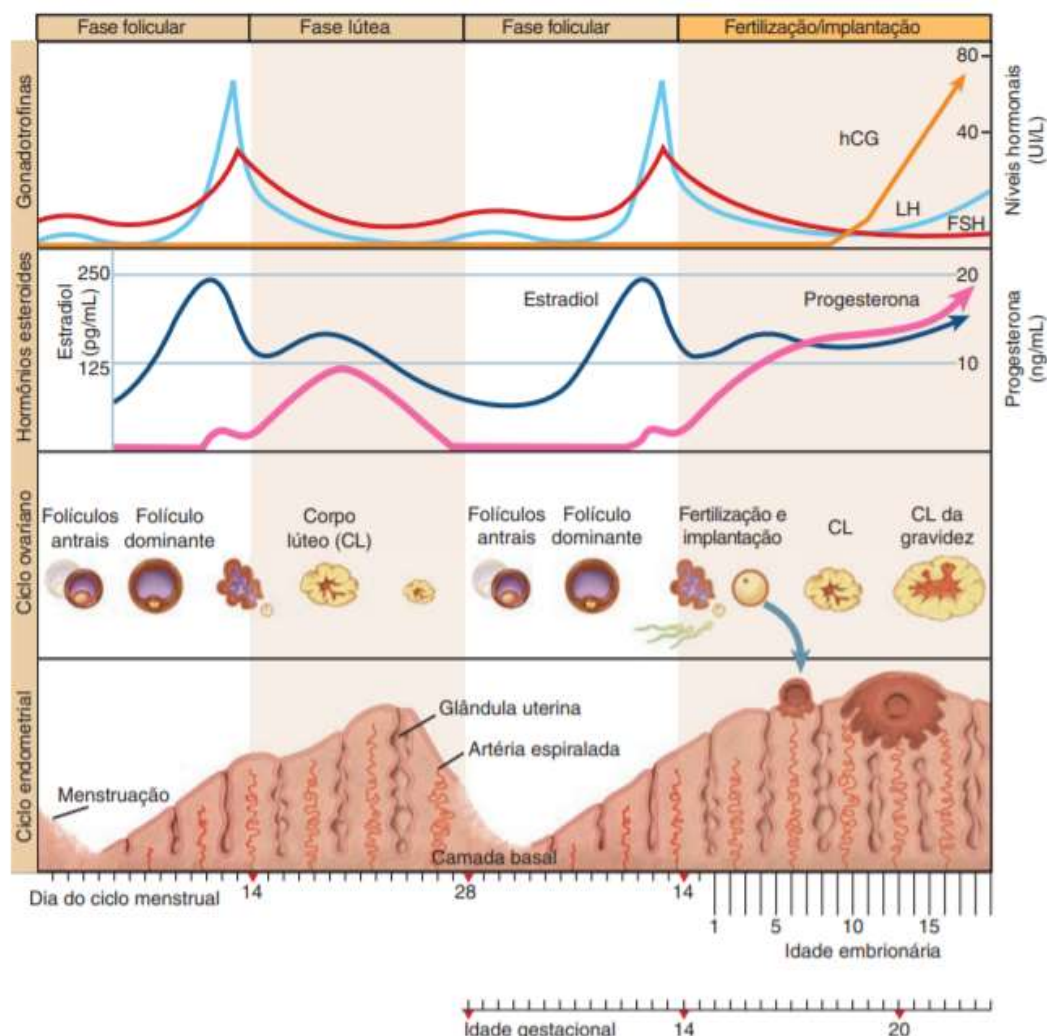


Fonte: Martins; Leite e Nastri, 2009

A segunda fase, conhecida como fase ovulatória, ocorre entre décimo e décimo quarto dia, quando existe um aumento de LH e as células ao redor do folículo começam a formar o corpo lúteo. O primeiro sinal que ocorreu a oocitação é o aparecimento de vacúolos de glicogênio nas células do epitélio glandular por volta do 18º dia. Em seguida, acontece a ruptura do folículo pré-ovulatório para a liberação do oócito II, para que possa ser fecundado, podendo apresentar-se viável por um período de 12 a 24 horas (LOPES et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2012).

A terceira e última fase é denominada fase lútea, possui um tempo aproximado de 14 dias que se inicia no fim da oocitação e permanece até um pouco antes do início do fluxo menstrual. Nesta fase ocorre a formação do corpo lúteo, que aumenta a concentração de progesterona, o principal fator para o preparo endometrial, responsável pela organização das camadas da mucosa, deixando-a mais homogênea e cheia de nutrientes para que posteriormente ocorra a implantação do embrião. Se a mulher não engravidar, haverá uma involução do corpo lúteo, conseqüentemente ocorrerá uma diminuição de progesterona e estrógeno. Com a redução destes dois hormônios, o endométrio não se mantém espesso, iniciando o ciclo novamente com o primeiro dia da menstruação. Caso ocorra a implantação do embrião, o nível de hCG aumenta na corrente sanguínea, já que esta molécula é liberada pelas células do sinciotrofoblasto, como pode ser observado na Figura 7 (BOUZAS; BRAGA; LEÃO, 2010; TEIXEIRA et al., 2012).

Figura 7 - Crescimento folicular no ovário e crescimento endometrial no útero ao longo do ciclo menstrual, mostrando o aumento de hormônios como o FSH, LH, hCG, progesterona e estradiol.



Fonte: Hoffman et al., 2012

Os níveis de FSH, LH, GnRH, progesterona e estrógeno encontram-se altos somente após a puberdade, marcando a menarca e o início da vida reprodutiva feminina. Durante esse período, os hormônios sexuais, progesterona e estrógeno, são responsáveis pelo desenvolvimento oocitário e da genitália feminina, como também de aspectos secundários, caracterizados por alterações estruturais e comportamentais relacionadas ao estágio adulto (WIDMAIER et al., 2014). Portanto, qualquer desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano pode provocar problemas neste ciclo reprodutivo feminino, capaz de afetar a fertilidade feminina, tendo como exemplo, a síndrome do ovário policístico.

4.4 Síndrome do Ovário Policístico

A síndrome do ovário policístico é um distúrbio endócrino que afeta grande parte da população feminina, está relacionada a alterações hormonais e pode apresentar ou não mudanças morfológicas ovarianas. Devido a estas desregulações na produção e liberação de hormônios como FSH, LH e AMH em casos de mulheres com SOP, a foliculogênese ovariana destas é comprometida. Com o aumento do LH, o recrutamento e a ativação folicular ocorrem de maneira mais intensa e provocam menor atresia dos folículos em seus estágios iniciais. Enquanto a diminuição do FSH e aumento da AMH dificultam o completo desenvolvimento dos folículos a chegarem aos estágios maduros e serem liberados na tuba uterina, resultando na estagnação dos folículos em estágios intermediários. Portanto, o recrutamento inicial de múltiplos folículos sem a maturação completa destes, leva ao acúmulo de folículos em desenvolvimento no córtex ovariano, que por sua vez, resultam na formação de cistos, conferindo ao ovário a morfologia policística (Figura 8) (DUMESIC et al., 2015; ANDRADE et al., 2016).

Figura 8 - Estrutura anatômica do ovário policístico característico da doença, evidenciando os cistos subcapsulares e aumento do estroma e córtex ovariano.



Fonte: Kurman; Ellenson e Ronnet, 2011

A morfologia dos ovários policísticos é caracterizada pela presença de 12 ou mais folículos em cada estrutura ovariana medindo em torno de 2 a 9 milímetros de diâmetro ou aumento do volume da estrutura ovariana, sendo este maior que 10 cm³. Além desses folículos sub-capsulares, pode-se observar uma túnica albugínea

espessa, hiperplasia de estroma e das células da teca, devido ao aumento da atividade de síntese (STEIN; LEVENTHAL, 1935; AZZIZ et al., 2009).

Atualmente, a etiologia desta doença não está totalmente esclarecida, acredita-se que sua etiopatogenia possa ser devido à genética desencadeada por fatores ambientais, fator metabólico, distúrbios endócrinos e resistência insulínica. Uma das possíveis causas seria uma desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, que leva ao aumento da liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) pelo hipotálamo, que por sua vez, afeta a síntese e liberação de gonadotrofinas pela adenohipófise, apresentando influência no aumento da concentração de hormônio luteinizante em relação ao FSH (MEDEIROS; MEDEIROS, 2007; DOMECCQ et al., 2013; ESCOBAR-MORREALE, 2018; MEIER, 2018).

As desregulações hormonais além de causarem ovários policísticos, podem provocar disfunção menstrual e infertilidade devido à anovulação. Um dos possíveis tratamentos para infertilidade é a utilização de técnicas em reprodução humana assistida que visam restaurar o desenvolvimento folicular e oocitário nas pacientes portadoras da SOP (BALEN et al., 2016).

4.5 Técnicas de Reprodução Humana Assistida

As técnicas de reprodução assistida estão sendo cada vez mais aplicadas na população infértil no geral e também em mulheres que apresentam infertilidade como na SOP. Entre 2008 e 2010, cerca de 4,5 milhões de ciclos de tratamentos foram iniciados, resultando em mais de 1 milhão de nascidos vivos em todo o mundo. As técnicas são divididas em 2 categorias, sendo as de alta complexidade e de baixa complexidade (FREITAS; SIQUEIRA; SEGRE, 2008; DYER et al., 2016).

As técnicas de reprodução humana assistida (RHA) de baixa complexidade abrangem o coito programado e a inseminação artificial, que ainda são usados, apesar da sua baixa taxa de gestação em torno de 15%. A inseminação artificial mais utilizada é a inseminação intrauterina (IIU), que consiste na técnica em que há a estimulação ovariana da paciente. Quando esses folículos se encontram próximos a ruptura, a amostra seminal é coletada, processada e posteriormente, por meio de um catéter, os espermatozoides são introduzidos pelo útero e irão até as tubas

uterinas para ocorrer o encontro com o oócito II que foi oocitado. No coito programado também existe o processo de estimulação ovariana, porém não há o processamento seminal. A obtenção dos espermatozoides é feita a partir da relação sexual. Neste caso, essas técnicas não são muito utilizadas em pacientes portadoras da SOP, já que possuem maior chance de apresentarem gestações múltiplas, que são consideradas de risco (URMAN; TIRAS; YAKIN, 2004).

As técnicas de RHA mais empregadas devido a sua taxa de gestação mais elevada, são as técnicas de alta complexidade, que incluem a Fertilização *in vitro* clássica (FIVc) e a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI). Após a estimulação ovariana na FIVc, os oócitos são captados por meio de uma agulha de aspiração acoplada a uma bomba de aspiração à vácuo. Desta forma, o líquido folicular é recolhido em tubo estéril e levado até o laboratório, onde o embriologista irá selecionar os oócitos II, trocá-los de placa e incubá-los com os espermatozoides (URMAN; TIRAS; YAKIN, 2004; FREITAS; SIQUEIRA; SEGRE, 2008).

Enquanto na ICSI, além da coleta dos oócitos, existe a etapa de desnudação, que é feita pelo método mecânico e químico. Em seguida, é realizada a classificação dos oócitos de acordo com a maturidade e somente os maduros serão injetados. O processo de injeção se dá com o auxílio de um micromanipulador e 2 micropipetas, a *holding*, utilizada para manter a posição do oócito II durante a ICSI, e a *injection*, que faz a mobilização dos espermatozoides e a injeção propriamente dita. Esta técnica possui chances de até 40% de promover gestação, e diminuem as chances de gestações múltiplas, que é uma grande preocupação relacionada às técnicas de baixa complexidade. Portanto podem ser recomendadas para as pacientes com SOP que foram refratárias a primeira e segunda linha de tratamento (ABREU et al., 2006; FREITAS; SIQUEIRA; SEGRE, 2008).

Para mulheres com síndrome do ovário policístico conseguirem o tão esperado resultado positivo, existem uma série de etapas a serem seguidas, e isto vai desde a perda de peso da paciente, pois possuem maior tendência a obesidade, a estimulação ovariana, escolha da linha de tratamento adequada, o momento de preparo endometrial para mais adiante ocorrer a transferência. A mulher portadora da SOP possui alterações hormonais envolvidas na patogenia desta doença, portanto todas as fases desde a captação de oócitos até a transferência dos

embriões estão acometidas. Desta forma, este trabalho visa aumentar a compreensão a respeito desta síndrome que é tão comum em mulheres em idade reprodutiva assim como determinar os melhores métodos estimulatórios e laboratoriais para isso (LOPES et al., 2011; FRITZ; SPEROFF, 2015).

5 DESENVOLVIMENTO

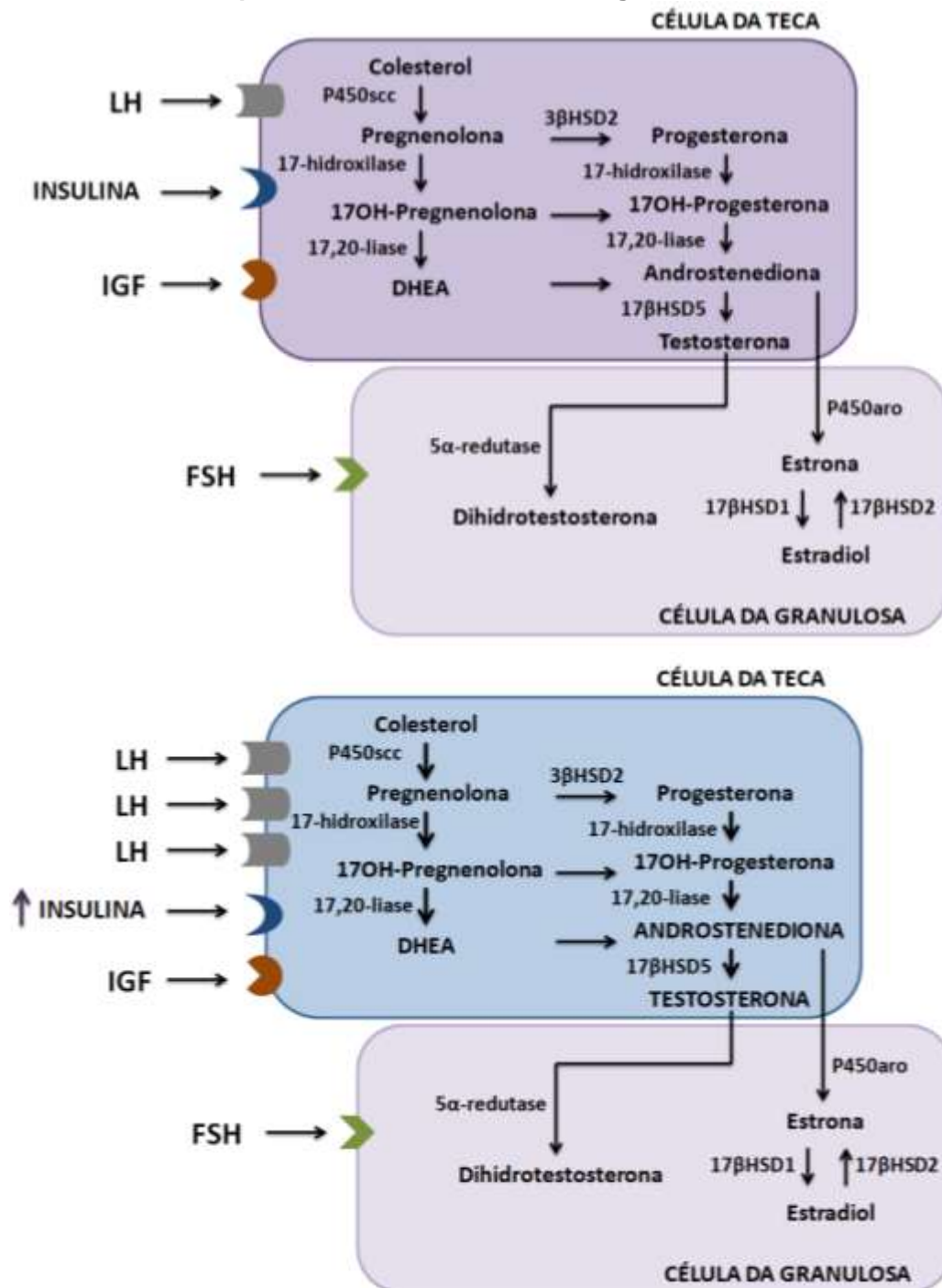
5.1 Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico

As alterações intrínsecas que levam à síndrome do ovário policístico têm um importante impacto sobre a esteroidogênese ovariana. Podendo ser visto como foco na fisiopatologia desta síndrome, caracterizada principalmente pelo aumento da síntese do LH e andrógenos (CRESPO et al., 2018).

As células da teca normalmente respondem ao estímulo do LH, pois apresentam receptores desta gonadotrofina em sua membrana plasmática. O início da formação dos hormônios esteroides nos ovários, em resposta ao LH, é representada pela clivagem da cadeia lateral do colesterol presente no interior da célula da teca, mediada pela enzima citocromo P450_{scc} codificada pelo CYP11A, formando o precursor intermediário pregnenolona. A expressão da enzima citocromo P450_{c17}, codificada pelo gene CYP17A1, é dependente da estimulação de LH e possui duas isoformas, 17-hidroxilase e 17,20-liase, responsáveis por catalisar duas reações sequenciais: 17 α -hidroxilação da pregnenolona e da progesterona, assim como a clivagem da cadeia lateral 17,20 dos produtos 17-hidroxilados, 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesteronona (17OHP), produzindo dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona, respectivamente (ROSENFELD; EHRMANN, 2016; CRESPO et al., 2018).

A DHEA é convertida pela enzima 3 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 (3 β HSD2) à androstenediona, o maior precursor de testosterona e estrógeno. Uma parte desta androstenediona é utilizada para síntese de testosterona pela enzima 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 5 (17 β HSD5), no interior da célula da teca. E uma outra parte difunde-se para a célula da granulosa, onde sofre ação da aromatase, citocromo P450_{aro} codificado pelo gene CYP19A1, formando a estrona. Este produto é então convertido em estradiol pela enzima 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1 (17 β HSD1), como visto na Figura 9 (ROSENFELD; EHRMANN, 2016).

Figura 9 - Comparação esquemática entre o processo de esteroidogênese em ovários de pacientes normais e pacientes que apresentam SOP, evidenciando os mecanismos intra e extra ovarianos que afetam a síntese de andrógenos.



Fonte: Adaptado e traduzido de Crespo et al., 2018

Na SOP existe uma desregulação nos níveis de FSH e LH, que são estimulados pelo GnRH sintetizado por neurônios presentes no hipotálamo médio basal. Os complexos adrenérgicos e dopaminérgicos são os principais moduladores dos neurônios liberadores de GnRH, sendo a dopamina um inibidor destes

neurônios. A produção de FSH e LH, depende dos pulsos de GnRH nos gonadotrofos, células produtoras de gonadotrofinas presentes na adenohipófise. Os pulsos mais frequentes favorecem a secreção de LH, enquanto os menos frequentes estimulam a síntese de FSH. Em casos de SOP, ocorre um aumento nos pulsos de GnRH provocando níveis elevados de LH (MEDEIROS; MEDEIROS, 2007; DOMECCQ et al., 2013).

As altas concentrações de LH levam ao aumento da captação de colesterol pela célula da teca sintetizando a testosterona, que penetra nas células da granulosa e é convertida em estradiol pela enzima aromatase, a qual tem sua atividade estimulada pela atuação do FSH sobre as células da granulosa. Porém, em casos de SOP, os níveis de FSH encontram-se baixos ou no limite inferior da normalidade, o que favorece o aumento da produção de testosterona e androstenediona pelas células da teca, que pode atuar no organismo ou converter-se em dihidrotestosterona pela enzima 5α -redutase. Com isso, observa-se o aumento dos níveis de testosterona no organismo, capaz de causar uma das principais características da SOP (Figura 9) (CRESPO et al., 2018).

À medida que o nível de LH aumenta, acontece o *downregulation* dos receptores desta gonadotrofina na membrana da célula da teca, ou seja, redução de um componente celular em resposta a uma variável externa, resultando na diminuição da expressão da CYP17A1, o que provoca uma limitação na esteroidogênese ovariana (CRESPO et al., 2018). De acordo com Patel (2018), o ovário de uma paciente com SOP é hipersensível ao LH, ou seja, a quantidade de receptores para LH nas células da teca é aumentada devido ao escape parcial do *downregulation* destes receptores.

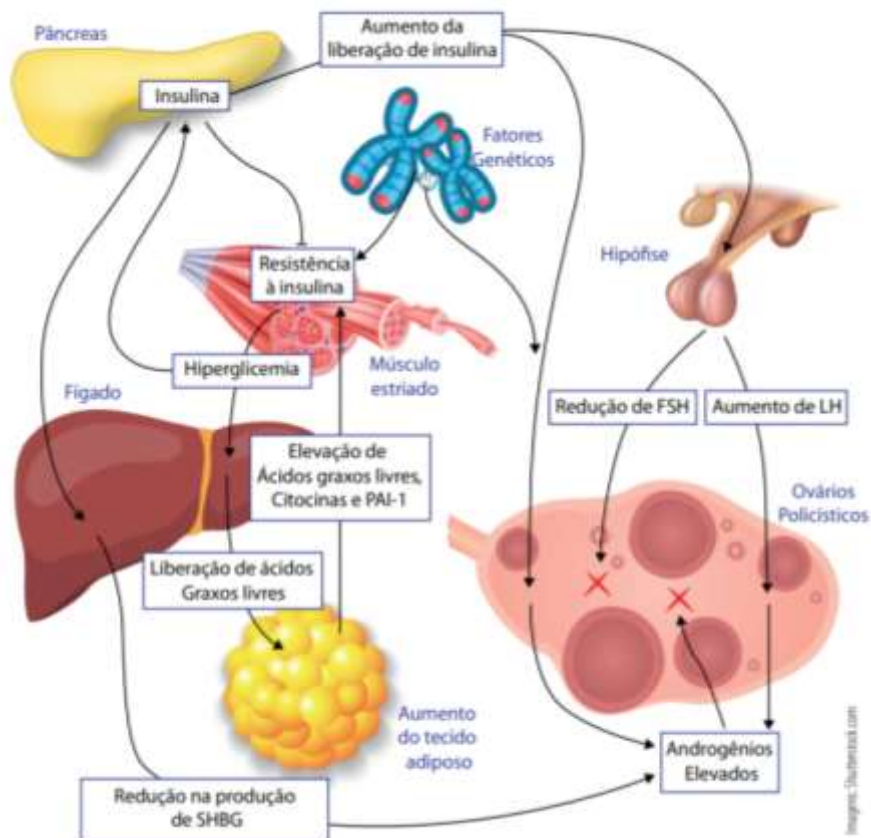
O desequilíbrio dos mecanismos que regulam o processo de síntese androgênica pode interferir nesse aumento da sensibilidade ao LH, sendo fatores como resistência à insulina e hiperinsulinemia responsáveis por tal desregulação (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2010).

A resistência à insulina provoca concentrações elevadas de glicose no organismo e uma hiperinsulinemia compensatória. O aumento da insulina circulante tem efeito direto na produção de androgênios ovarianos, uma vez que possui ação sinérgica ao LH além de potencializar a ação desta gonadotrofina sobre as células

da teca, pois a insulina e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) estimulam a enzima P450c17 e fazem o *upregulation* dos receptores de LH (Figura 9). Em mulheres com SOP, foi visto que as células da teca dos folículos ovarianos apresentam sensibilidade aumentada à insulina em relação às mulheres com ovários normais, potencializando a síntese de androgênios (YARAK et al., 2005; SANTANA, 2008; DOMEQ et al., 2013; CRESPO et al., 2018).

Além de estimular a esteroidogênese ovariana, a hiperinsulinemia provoca a diminuição na síntese de proteínas produzidas pelo fígado, chamadas globulinas carreadoras de esteroides (SHBG), que possuem grande afinidade por estrógenos e principalmente por testosterona. A SHBG regula a secreção de andrógenos nos tecidos, atuando como sistema tampão ao limitar a disponibilidade dos hormônios esteroides. Com o aumento da insulina no sangue, a produção de SHBG diminui e com isso aumenta a concentração de testosterona livre (Figura 10) (IGNACIO et al., 2009).

Figura 10 - Esquema representando as diferentes causas do aparecimento da síndrome dos ovários policísticos.



Fonte: Adaptado de Nestler, 2008

Além dos distúrbios endócrinos e metabólicos, acredita-se que a SOP possa ter influência de um componente genético (Figura 10) que envolve múltiplos genes e assim pode ser considerada uma doença oligo ou poligênica, sendo que os genes associados à síndrome do ovário policístico estão relacionados com a biossíntese, ação e regulação de androgênios (CRESPO et al., 2018).

Estudos recentes que utilizam técnicas de amplo estudo genômico como o chamado GWAS (*Genome Wide Association Studies*), são capazes de analisar o genoma e pesquisar por variações de nucleotídeo único que podem ocorrer com maior frequência em pessoas que apresentam uma doença específica quando comparada com uma pessoa saudável. Essa técnica tem mostrado alterações em múltiplos *loci* associados à síndrome do ovário policístico. Um dos principais marcadores é o gene DENND1A (*Differentially Expressed in Normal and Neoplastic Development isoform A1*), o qual codifica uma proteína que fica localizada no citoplasma e no núcleo da célula da teca. Este gene apresenta duas transcrições principais: DENND1A *variant 1* (DENND1A.V1) e DENND1A *variant 2* (DENND1A.V2), e foi visto que a proteína DENND1A.V2 tem maior expressão em células da teca de paciente com SOP do que em uma célula normal. O aumento dessa proteína leva à uma maior expressão de CYP17A1 e CYP11A, que possui influência na esteroidogênese ovariana e conseqüentemente, no aumento de produção de andrógenos pela célula da teca, que pode ser visto na Figura 9 (MCALLISTER et al., 2015; CRESPO et al., 2018).

Os andrógenos em excesso podem ser utilizados em tecidos periféricos e transformados em estrona, que por sua vez, é capaz de inibir a dopamina hipotalâmica que leva ao aumento dos pulsos de GnRH responsáveis pela síntese de LH pela adeno hipófise e contribui para a morfologia policística dos ovários ao impedir o desenvolvimento folicular. As células da granulosa de mulheres com SOP não são capazes de fornecer o meio folicular estrogênico necessário para o desenvolvimento de folículos em estágios mais avançados de maturação. Assim, novos folículos são recrutados para crescimento, que também tem o desenvolvimento interrompido, resultando em diversos cistos foliculares com células da teca hipertróficas devido ao estímulo do LH que se encontra aumentado, podendo observar assim, a anovulação crônica (YARAK et al., 2005; ANDRADE et al., 2016; ROSENFELD; EHRMANN, 2016).

A anovulação crônica é uma das principais causas da infertilidade em mulheres com SOP. Entretanto, além desta existem outros fatores que podem contribuir para a infertilidade por exemplo, qualidade oocitária, anormalidades endometriais e dificuldade de implantação. De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, a avaliação da infertilidade em mulheres com SOP é feita em casos de seis meses de tentativa de engravidar, sem uso de métodos contraceptivos e mantendo relação sexual regular (duas a três vezes por semana). Para estas pacientes que desejam engravidar e possuem SOP anovulatória, o tratamento de RHA que envolve a indução do desenvolvimento folicular e consequente oocitação é uma possível forma de tratamento (FRITZ; SPEROFF, 2015).

O tratamento da infertilidade em casos de SOP é feito primeiramente pela otimização da saúde da paciente, antes da utilização de qualquer tipo de tratamento medicamentoso. A perda de peso de 5 a 10% são suficientes para restaurar as alterações hormonais envolvidas na SOP, a qual resulta no aumento da síntese de SHBG e diminuição dos níveis de insulina e andrógenos, e consequentemente ao restabelecimento da função ovariana e uma melhor resposta a indução da oocitação. Portanto, a modificação do estilo de vida e prática de exercícios físicos podem ser considerados primeira escolha de tratamento para pacientes que apresentam SOP e obesidade, como intuito de induzir o desenvolvimento folicular, assim como prevenir complicações associadas à síndrome como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e hipertensão (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015; BALEN et al., 2016).

Para a indução da oocitação, a primeira linha de tratamento usada é o citrato de clomifeno ou letrozole, um inibidor de aromatase, enquanto a terapia de segunda linha consiste no uso de gonadotrofinas exógenas ou na cirurgia laparoscópica, procedimento invasivo que pode ser realizado, mas geralmente está associado a desconfortos presentes nas portadoras desta síndrome, dentre estes a dor pélvica. Já a terceira linha de tratamento são procedimentos de reprodução humana assistida como a fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, que podem ser consideradas como de primeira escolha em casos de oclusão bilateral da tuba uterina e/ou alterações seminais que possam comprometer a fertilização (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015).

5.2 Linhas de Tratamento da Infertilidade

O início da estimulação ovariana acontece a partir dos primeiros dias do ciclo menstrual. Para auxiliar o início do tratamento é indicado o uso de contraceptivos hormonais, pois assim pode-se programar a menstruação e corrigir as disfunções hormonais das pacientes que não possuem ciclos regulares. Esta prática tem sido cada vez mais adotada tendo em vista que assim diminuem-se os cancelamentos de consultas, pois desta forma as pacientes terão ciclos menstruais mais regulares (MARTINS et al., 2010; BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015).

A primeira linha de tratamento para infertilidade em mulheres com SOP consiste no uso de medicamentos como citrato de clomifeno e letrozol. O citrato de clomifeno é um modulador seletivo de receptor de estradiol, ou seja, possui ação tanto de agonista como antagonista para receptor de estrógeno. A ação deste fármaco ocorre pela ligação aos receptores estrogênicos presentes no hipotálamo que atuam como agonista parcial. Desta forma, o citrato de clomifeno vai competir com o estrógeno para se ligar em seu receptor, levando a uma inibição do mecanismo de *feedback* negativo e diminuição na frequência de pulso do GnRH. Assim o hipotálamo estimula a liberação de gonadotrofinas pela hipófise, mas principalmente do FSH, que por sua vez, estimula as células da granulosa do tecido ovariano, para o desenvolvimento dos folículos e consequente recrutamento do folículo dominante, sendo aquele que possui um número maior de receptores de FSH, entre o 6º e o 9º dia do ciclo menstrual (Quadro 1) (MARTINS et al., 2010; MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015).

Quadro 1 - Ação farmacológica do citrato de clomifeno que possui a função de aumentar a liberação de FSH pela diminuição dos pulsos de GnRH.

Fármaco	Ação
Citrato de clomifeno	Modulador seletivo de receptor estrogênico. Atua no hipotálamo como agonista inibindo o feedback negativo e consequentemente diminui os pulsos de GnRH.

Fonte: Adaptado de Martins et al., 2010

Considera-se vantajoso o uso do citrato de clomifeno, pois apresenta baixo custo, induz o desenvolvimento de um único folículo na maioria dos casos e leva à uma baixa taxa de gestação múltipla (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015).

Aproximadamente 15% das pacientes com SOP são consideradas refratárias ao tratamento com o clomifeno. E devido ao seu efeito anti-estrogênico, pode prejudicar a proliferação endometrial mantendo sua espessura em torno de 8 mm, e com isso diminuir a chance de implantação do embrião. Além disso, o clomifeno pode alterar características do muco cervical e assim prejudicar a penetração dos espermatozoides em casos de coito programado. Portanto, um outro método usado para a indução da maturação folicular é o letrozol (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015; BALEN et al., 2016; ORIJI; NYENGIDIKI, 2018).

O letrozol faz parte da família dos fármacos inibidores da aromatase, responsáveis pela inibição da enzima aromatase presente em diversos tecidos do corpo, como no interior da célula da granulosa, células do tecido adiposo, onde inibe a conversão de andrógenos a estrógenos. Este fármaco age primeiramente no ovário, com função de antagonista da enzima aromatase presente na célula da granulosa, que faz a conversão da androstenediona em estrona, seguido pela formação de estradiol. O uso desta droga durante a estimulação ovariana permite um pequeno aumento dos andrógenos intra ovarianos (MARTINS et al., 2010; BALEN et al., 2016).

A diminuição da atividade estrogênica ativa o mecanismo de *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, que resulta no aumento da síntese de gonadotrofinas como FSH pela adenohipófise. À medida que o folículo dominante se desenvolve com os altos níveis de FSH, que se ligam aos seus receptores na membrana das células da granulosa, ocorre o aumento da produção de estrógeno. Os altos níveis deste hormônio são percebidos pelo eixo HHO que desativa o *feedback* negativo, o qual leva a uma supressão dos níveis de FSH e à atresia dos menores folículos, que por sua vez, resulta no desenvolvimento de um único folículo dominante e uma única oocitação (Quadro 2) (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015; ORIJI; NYENGIDIKI, 2018).

Quadro 2 - Ação farmacológica do inibidor da aromatase que atua ativando o mecanismo de feedback negativo na hipófise e conseqüentemente favorece a produção de FSH.

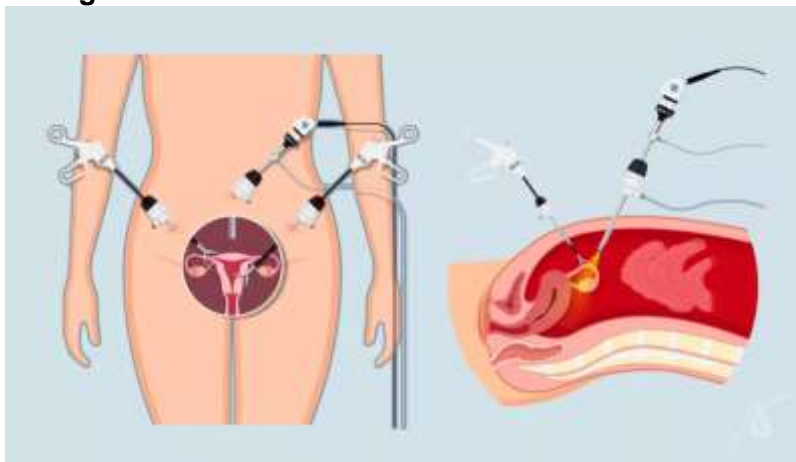
Fármaco	Ação
Inibidor da aromatase	Inibe a enzima aromatase e portanto diminui a conversão de androstenediona a estrona na célula da granulosa. Ativa feedback negativo na hipófise e favorece a produção do FSH.

Fonte: Adaptado de Melo, Ferriani e Navarro, 2015

Ao comparar o citrato de clomifeno com o letrozol, observa-se que o inibidor de aromatase possui uma maior taxa de gestação e menor número de gestações múltiplas, podendo ser considerado uma melhor opção para a indução da oocitação, já que não apresenta o efeito anti-estrogênico, que o clomifeno possui sobre o endométrio, que prejudica a implantação do embrião (ORIJ; NYENGIDIKI, 2018).

Caso a primeira linha de tratamento não seja eficaz, a cirurgia laparoscópica ovariana pode ser indicada, porém trata-se de um método invasivo que necessita de anestesia geral, a qual apresenta grande risco de complicações, sendo recomendado em casos de pacientes refratárias ao tratamento com citrato de clomifeno. A cirurgia pode ser feita com a utilização de um eletrocautério monopolar ou técnicas a laser para causar em torno de 4 a 10 lesões superficiais no ovário. O número de lesões deve ser limitado pois uma quantidade maior a 10 lesões no córtex e estroma do ovário pode favorecer o desenvolvimento de insuficiência ovariana prematura. Ao realizar essas perfurações nos ovários, o nível de andrógenos sintetizados deve diminuir e conseqüentemente reduzir a aromatização periférica desses compostos em estrona. Assim, o microambiente folicular torna-se mais estrogênico, o que facilita seu desenvolvimento e maturação (Figura 11) (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015; ORIJ; NYENGIDIKI, 2018).

Figura 11 - Realização do procedimento de laparoscopia ovariana, onde são realizadas lesões superficiais na superfície ovariana que torna o microambiente ovariano mais estrogênico.



Fonte: Imagem de domínio público

A cirurgia possui algumas vantagens em relação ao uso de gonadotrofinas exógenas, como uma menor taxa de gestações múltiplas. Porém devido a hospitalização, anestesia geral e risco de complicações de insuficiência ovariana prematura, a laparoscopia apresenta custo benefício menor quando comparada com as gonadotrofinas combinadas ao coito programado. Portanto, pode ser considerada tratamento alternativo em casos de mulheres portadoras de SOP que apresentam massa anexial ou dor pélvica (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015).

Como segunda linha de tratamento também faz-se uso de gonadotrofinas exógenas como os agonistas dos análogos de GnRH (GnRHa), que fazem a inibição da oocitação, do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e induzem a maturação dos oócitos; os antagonistas de GnRH que fazem o bloqueio da estimulação pelo eixo HHO; o FSH também é utilizado, sendo considerado o principal hormônio na indução da oocitação, mas no presente momento, a versão recombinante deste hormônio é mais utilizada devido ao tempo de ação prolongada; o hCG, uma glicoproteína hormonal que é usada ao fim da estimulação ovariana na mulher, responsável pela maturação final dos oócitos (MARTINS et al., 2010).

O uso prolongado do FSH isolado para estimular o crescimento folicular múltiplo pode causar alguns problemas, dentre eles o aumento dos ciclos expostos a picos de LH prematuros, o que leva a uma parada do crescimento folicular, luteinização e oocitação antes que ocorra a captação dos oócitos. Com o uso dos análogos de GnRH (GnRHa) estes problemas podem ser evitados, já que os

agonistas irão atuar em receptores na hipófise que estimulam a ativação do eixo HHO e levam a uma liberação demasiada de LH e FSH endógenos pela hipófise. Este fármaco teve alta aceitabilidade e hoje faz parte do protocolo longo e protocolo curto (LAVORATO, 2012).

No protocolo longo, ocorre a introdução deste fármaco aproximadamente no 21º dia do ciclo. Possui a função de acelerador da liberação de GnRH, mas após alguns dias funciona como bloqueador do eixo devido ao *feedback* negativo, sendo bastante usado em pacientes que possuem o diagnóstico de endometriose (MARTINS et al., 2010).

No protocolo curto, o GnRHa é usado juntamente com o FSH, isso ocorre porque o efeito agonista gerado pelo análogo auxilia na liberação de FSH da paciente, causando o efeito de *flare-up*, uma liberação inicial das gonadotrofinas. Durante todo o processo de estimulação este fármaco continua sendo usado, a combinação com o FSH estimula a produção de estrógeno pelas células da granulosa que leva ao subsequente bloqueio hipofisário que impede a oocitação precoce (MARTINS et al., 2010).

Por outro lado, há a estimulação ovariana por meio de antagonistas de GnRH, que são responsáveis pelo bloqueio rápido do eixo HHO e por este motivo causa uma menor quantidade de casos associados a hiperestimulação ovariana. Este fármaco atua por meio da dessensibilização de gonadotrófos, que são as células precursoras de gonadotrofinas, por um bloqueio competitivo. Portanto apesar da produção endógena de GnRH, que possui afinidade pelos receptores, os antagonistas também possuem afinidade pelos mesmos, desta forma pode-se dizer que não há um bloqueio total de todos os receptores, apenas uma diminuição da estimulação (MARTINS et al., 2010; LAVORATO, 2012). Ao administrar este fármaco, há uma diminuição de LH em cerca de 70% e de FSH em 30%, que pode ser observado após 6 horas de sua administração (SANTANA et al., 2008).

Uma outra gonadotrofina utilizada para o tratamento é o hCG (gonadotrofina coriônica humana), que possui efeito ao fim da maturação folicular. De acordo com Almeida et al. (2011), o número de folículos de tamanho maior que 16 mm no dia da administração de hCG está intimamente associado a maiores taxas de gestações naturais.

Atualmente faz-se o uso da molécula corifolitropina alfa, que é uma molécula híbrida produzida pela fusão do composto de FSH com o peptídeo carboxi-terminal da subunidade de β hCG. Esta molécula não possui afinidade pelos receptores de LH, mas apresentam pelo receptor de FSH. O diferencial está descrito na sua farmacodinâmica, já que é 2 vezes maior que a do FSH recombinante, sendo que apenas uma dose do composto é capaz de manter a estimulação ovariana da paciente por até 7 dias. O uso do hCG isoladamente é um dos principais causadores da hiperestimulação ovariana, que é um quadro recorrente em mulheres com SOP que aderem ao tratamento de RHA (REIS et al., 2004; MARTINS et al., 2010).

5.3 Síndrome da Hiperestimulação Ovariana

A indução da oocitação com utilização de gonadotrofinas exógenas é altamente efetiva, porém deve-se manter um monitoramento cuidadoso para evitar a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO), comum em casos de tratamento da infertilidade associada à SOP sendo o hCG um dos principais causadores da SHO, mas também existem casos em ciclos induzidos com clomifeno (REIS et al., 2004; FRITZ; SPEROFF, 2015).

A síndrome tem um largo espectro fisiopatológico, variando de doença branda à uma complicação mais grave. Normalmente é autolimitada e se resolve espontaneamente dentro de alguns dias, mas pode persistir por durações mais longas. O aspecto característico da SHO é o aumento da permeabilidade capilar, que resulta em um desvio de líquido de espaços intravasculares para espaços extravasculares. O extravasamento de líquido deve ser proveniente do aumento de secreções ovarianas de substâncias vasoativas, como interleucinas, fator de crescimento endotelial vascular e elementos do sistema renina-angiotensina, além de concentrações elevadas de estradiol, prostaglandinas e histamina (REIS et al., 2004; BALEN et al., 2016).

A forma mais branda da SHO consiste pelo aumento ovariano, desconforto abdominal com náuseas e vômitos, assim como diarreia e distensão abdominal devido ao extravasamento do líquido. Para aliviar esses sinais e sintomas, a administração de analgésicos orais é suficiente, porém deve-se orientar a paciente

quanto a forma mais grave da hiperestimulação ovariana, fazendo o acompanhamento adequado para que se evite o risco da ruptura do ovário (FRITZ; SPEROFF, 2015).

Com incidência de aproximadamente 1%, a forma mais grave da SHO é incomum, mas não pode ser considerada rara. Apresenta-se com dor intensa, rápido ganho de peso, hipotensão, diminuição do volume de urina, dificuldade respiratória devido a ascite ou hidrotórax e instabilidade hemodinâmica. Esses sintomas podem aumentar o risco de desenvolver complicações como tromboembolismo, insuficiência renal e hemorragia devido à ruptura da estrutura ovariana. Para o tratamento é recomendado hospitalização para avaliação frequente dos sinais vitais e estabilidade hemodinâmica (FRITZ; SPEROFF, 2015; BALEN et al., 2016).

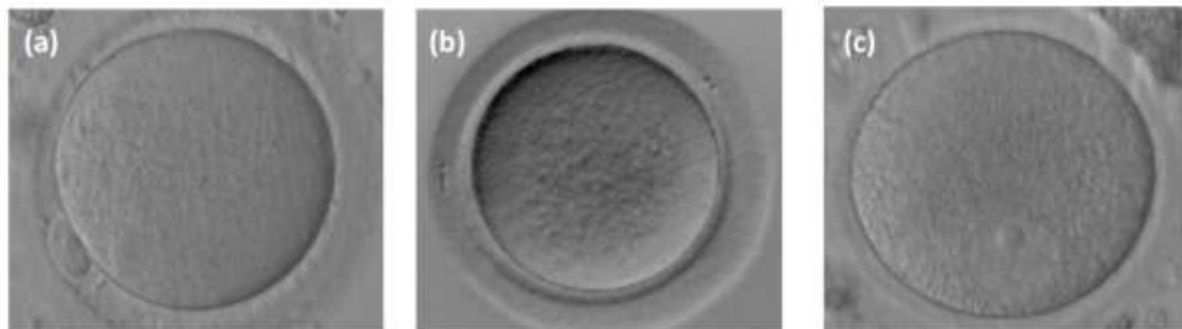
Elevados níveis de estradiol e grande quantidade de pequenos folículos ovarianos são considerados indicadores do desenvolvimento da síndrome da hiperestimulação ovariana. Portanto, para minimizar esses riscos pode-se fazer uso de análogos antagonistas de GnRH, responsáveis pelo bloqueio hipofisário e análogos agonistas de GnRH, que contribuem para a maturação folicular. Pelo fato de mulheres com SOP apresentar esse alto risco de desenvolver a SHO ao serem submetidas a indução da oocitação, acredita-se que a maturação dos oócitos *in vitro* seja uma possível solução para o tratamento dessas pacientes (FRITZ; SPEROFF, 2015; BALEN et al., 2016).

5.4 Técnicas em Reprodução Humana utilizadas na SOP

Após o processo de estimulação ovariana e punção folicular, os oócitos são submetidos a análise para verificar sua maturação e qualidade. A maturidade nuclear pode ser vista pela presença do primeiro corpúsculo polar no espaço perivitelino, o que classifica o oócito em estágio de metáfase II (MII), maduro e pronto para ser utilizado em técnicas de RHA. Quando o oócito apresenta a vesícula germinativa está bastante imaturo e se encontra na prófase I da primeira divisão meiótica, podendo ser classificado em estado de vesícula germinativa (VG). Porém, quando o oócito não apresenta essa vesícula e o corpúsculo polar ainda não foi extruído, é classificado como imaturo em metáfase I (MI) (Figura 12). Estes oócitos

em estágios imaturos como VG e MI são os mais vistos em casos de SOP devido a estagnação da maturação folicular (RIENZI et al., 2012; RIENZI; UBALDI, 2017).

Figura 12 - Imagens exemplificativas da maturação oocitária após o processo de denudação (ampliação de 400x). A imagem (a) representa o oócito MII, podendo observar o primeiro corpúsculo polar extruído no espaço perivitelino. Na imagem (b), pode ser visto oócito imaturo em MI e na imagem (c), observa-se o oócito em VG com núcleo excêntrico e o nucléolo proeminente.



Fonte: Adaptado de Rienzi et al., 2012

Mulheres com SOP que apresentam grandes quantidades de folículos antrais, assim como maior risco do desenvolvimento da síndrome da hiperestimulação ovariana são consideradas candidatas, a maturação *in vitro*. Pois a captação dos oócitos imaturos representa menor número de dias de estimulação com gonadotrofinas. Os oócitos imaturos são incubados a 37°C, com 6% de CO₂ e 5% de O₂, por um período de 24 horas em casos de oócitos classificados como VG e 12 horas para oócitos MI. Após esse tempo de incubação, caso ocorra o processo de maturação esses oócitos poderiam ser utilizados nas técnicas de RHA. Porém, essa alternativa deve ser considerada somente quando outras estratégias não funcionarem, pois os resultados ainda são inconsistentes em relação à fertilização e consequente implantação endometrial (FRITZ; SPEROFF, 2015; RIENZI; UBALDI, 2017).

As técnicas de reprodução humana são consideradas a terceira linha de tratamento da infertilidade em mulheres portadoras da SOP. Esse conjunto de técnicas pode ser dividido em 2 subcategorias, os métodos de alta complexidade e baixa complexidade. Dentre as técnicas de alta complexidade temos a fertilização *in vitro* clássica (FIVc) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), enquanto as técnicas de baixa complexidade compreendem a inseminação intrauterina (IIU) e o coito programado. As técnicas de baixa complexidade possuem

eficácia que varia de 10 a 20% em mulheres não portadoras da SOP, mas em mulheres com SOP esta taxa é menor. Portanto, o tratamento com técnicas de alta complexidade é o mais recomendado e vem sendo cada vez mais utilizado (COELHO, 2006; DELGADILLO et al., 2008).

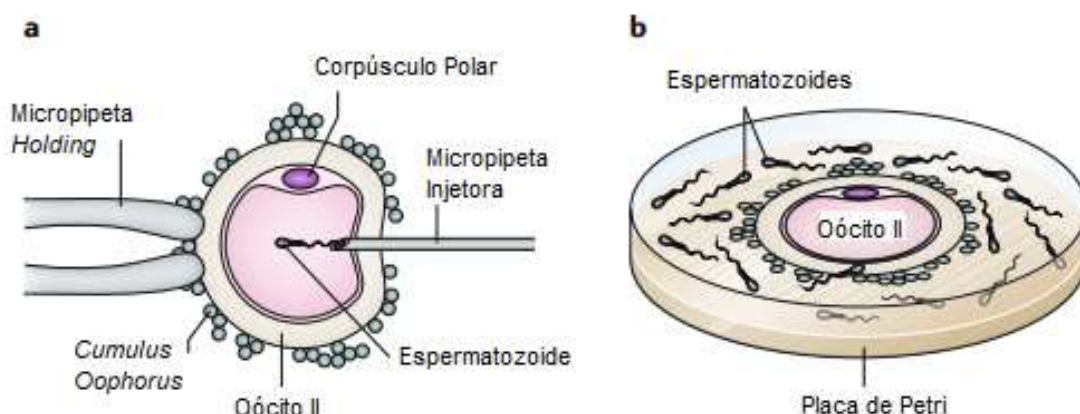
Apesar do uso recorrente das técnicas de RHA em pacientes com SOP no intuito de tratar a infertilidade, não existem muitos estudos que diferem o sucesso do tratamento em pacientes que possuem ou não a síndrome. Tanto a receptividade endometrial compreendida em pacientes com SOP, bem como a menor qualidade dos oócitos pelos fatores hormonais já citados anteriormente, podem compreender os efeitos que dificultam a obtenção dos filhos mesmo com a utilização das técnicas laboratoriais (RODRIGUES et al., 2010).

Caso seja feita uma avaliação inicial, visto que a paciente apresenta obstrução tubária bilateral e/ou a concentração de espermatozoides móveis recuperada menor ou igual a 5 milhões, o tratamento com uso de técnicas de RHA torna-se de primeira escolha junto com as mudanças no estilo de vida para otimização da saúde da paciente. Porém, nesses casos também existe o risco de desenvolvimento da síndrome da hiperestimulação ovariana. Para minimizar este risco, a estimulação ovariana que antecede a técnica de RHA deve ser iniciada com baixa concentração de gonadotrofinas exógenas e supressão da hipófise com utilização do antagonista de GnRH, pois diminui o risco de SHO quando comparado com uso do agonista (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015; BALEN et al., 2016).

As técnicas de alta complexidade estão sendo cada vez mais recorridas para o tratamento de mulheres com SOP, apesar de sua taxa de fertilização ser menor que a de mulheres sem a doença. Nas mulheres com SOP, a fertilização ocorre em aproximadamente 43% dos oócitos, porém o que se espera em pacientes sem a doença é uma taxa de fertilização em torno de 64%. Com o aumento de oócitos captados aumentam-se as chances de se obter embriões de qualidade, assim esta técnica vem sendo cada vez mais utilizada em mulheres portadoras desta síndrome, principalmente quando é acompanhada do fator masculino severo e/ou fatores tubo peritoneal, que inclui desde endometriose até uma obstrução tubária (REIS et al., 2004; SANTANA et al., 2008; BALEN et al., 2016).

Ao comparar as técnicas de reprodução humana de alta complexidade (Figura 13), o estudo realizado por Hwang et al. (2005) observou que em grupos de mulheres portadoras de SOP os oócitos inseminados pelo método de ICSI apresentaram taxas maiores de fertilização do que os que foram submetidos a FIVc, já que nesta a taxa de falha na fertilização foi de aproximadamente 15% enquanto pela ICSI não foram constatadas falhas. As menores taxas de fertilização podem ser em consequência das alterações hormonais presentes nesta síndrome, como o aumento de LH, aumento de andrógenos e a resistência insulínica, porém leva ao desequilíbrio endócrino que afeta a qualidade oocitária não está bem elucidado (HWANG et al., 2005).

Figura 13 - Métodos de reprodução humana assistida de alta complexidade. A imagem (a) representa a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI), que envolve a injeção de um único espermatozoide no citoplasma do oócito maduro utilizando uma micropipeta. A imagem (b) representa a Fertilização *In vitro* clássica (FIVc), onde o oócito II é incubado com espermatozoides que fertilizam o oócito naturalmente.



Fonte: Adaptado de Esteves et al., 2018

Anormalidades presentes nos oócitos como a expressão do *Growth Differentiation Factor* (GDF-9) podem contribuir também para a foliculogênese que ocorre de forma irregular em pacientes com SOP, pois o GDF-9 participa tanto no início do desenvolvimento folicular quanto na expansão do *cumulus* no folículo pré-ovulatório. Além disso, a taxa de fertilização menor nas pacientes submetidas a FIVc pode ser decorrente a uma anormalidade presente na zona pelúcida, já que das duas técnicas de alta complexidade usadas no estudo, somente a FIVc necessita da interação zona pelúcida-espermatozoide. Foi observado por Hwang et al. (2005), que a quantidade de embriões com 4 células no dia 2 de desenvolvimento embrionário foi maior em pacientes que tiveram seus gametas fertilizados pelo

método de ICSI, outros estudos mostram que não há diferenças morfológicas significativas em embriões do mesmo dia de desenvolvimento. Estas controvérsias podem ocorrer por diversos motivos, dentre eles o meio de cultura utilizado parece exercer grande influência. Apesar das maiores taxas de fertilização comprovadas, existe uma incidência maior de anormalidades cromossômicas do que quando comparado aos embriões decorrentes da FIVc, portanto a biópsia embrionária pode ser uma recomendação para estes casos. A indicação deste procedimento vai depender do histórico reprodutivo de cada paciente como falhas de tratamentos prévios, aborto de repetição e em casos de idade materna avançada. E assim, reduzir o tempo de tentativa de gestação e o número de ciclos de ICSI, além de aumentar a chance de implantação do embrião com consequente aumento da taxa de gestação (URMAN; TIRAS; YAKIN, 2004; HWANG et al., 2005; MASTENBROEK et al., 2011).

6 CONCLUSÃO

Os níveis elevados de LH, AMH, e andrógenos com FSH reduzido ou normal, acarretam a estagnação dos folículos em estágios intermediários, resultando na infertilidade por anovulação em mulheres portadoras de SOP.

Os principais estímulos para o tratamento da infertilidade são feitos com citrato de clomifeno, letrozol e gonadotrofinas exógenas para estimular o desenvolvimento folicular e oocitação sendo importante a escolha do tratamento hormonal para reduzir riscos de hiperestimulação ovariana, comum em mulheres portadoras de SOP.

Devido a alteração da zona pelúcida nos folículos ovarianos decorrentes da SOP, a ICSI é considerada o método mais eficaz da reprodução humana assistida, por aumentar as taxas de fertilização e conseqüentemente de embriões formados, podendo ser ainda recomendada à biópsia embrionária para aumentar a taxa de gestação.

REFERÊNCIAS

ABREU, Lauriane Giselle de et al. A taxa de gestação em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida é menor a partir dos 30 anos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s.l.], v. 28, n. 1, p.32-37, jan. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032006000100006>.

ALMEIDA, Joana Palmira Martins et al. Estimulação ovariana controlada e inseminação intrauterina: uma terapia atual? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 11, p.341-347, nov. 2011.

ANDRADE, Victor Hugo Lopes de et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s.l.], v. 62, n. 9, p.867-871, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.09.867>.

ARAUJO, Carlos Henrique Medeiros de et al. GAMETOGÊNESE: ESTÁGIO FUNDAMENTAL DO DESENVOLVIMENTO PARA REPRODUÇÃO HUMANA. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 8, n. 40, p.551-558, nov. 2007.

ARAUJO, Valdevane R et al. In vitro culture of bovine preantral follicles: a review. *Reproductive Biology And Endocrinology*, [s.l.], v. 12, n. 1, p.78-85, 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-12-78>.

AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ESCOBAR MORREALE HF, FUTTERWEIT W, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*.n. 91, p.456-88, 2009.

BALEN, Adam H. et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*, [s.l.], v. 22, n. 6, p.687-708, 10 ago. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw025>.

BORGES, Tiago Ferreira Campos; TAMAZATO, Ana Paula da Silva; FERREIRA, Maria Silvana Cardoso. Terapia com Hormônios Sexuais Femininos e Fenômenos Tromboembólicos: uma Revisão de Literatura/Female Sex Hormone Therapy and Thromboembolic Phenomena. *Revista Ciências em Saúde*, [s.l.], v. 5, n. 2, p.02-14, 30 jun. 2015. *Revista Ciências em Saúde*. <http://dx.doi.org/10.21876/rscfmit.v5i2.334>.

BOUZAS, Isabel; BRAGA, Cláudia; LEÃO, Lenora. Ciclo menstrual na adolescência. *Adolescência e Saúde*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 7, p.59-63, jul. 2010.

COELHO, C. Bioética em Reprodução Medicamente Assistida. *Nascer e Crescer*, [s.i.], v. 15, n. 1, p.28-32, jan. 2006.

CRESPO, Raiane P. et al. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Archives Of Endocrinology And Metabolism*, [s.l.], v. 62, n. 3, p.352-361, jun. 2018.

Archives of Endocrinology and Metabolism. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000049>.

DELGADILLO, Juan Carlos Barros et al. Inseminación intrauterina versus coito programado en ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. *Ginecología y Obstetría de México*, [s.i.], v. 76, n. 1, p.18-31, jan. 2008.

DOMECQ, Juan Pablo et al. Adverse Effects of the Common Treatments for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 98, n. 12, p.4646-4654, dez. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2374>.

DUMESIC, Daniel A. et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 36, n. 5, p.487-525, out. 2015. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1018>.

DUPONT, J.; SCARAMUZZI, R. J. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochemical Journal*, [s.l.], v. 473, n. 11, p.1483-1501, 27 maio 2016. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bcj20160124>.

DYER, S. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction*, [s.l.], v. 31, n. 7, p.1588-1609, 20 maio 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew082>.

ESCOBAR-MORREALE, Héctor F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, [s.l.], v. 14, n. 5, p.270-284, 23 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.

ESTEVEES, Sandro C. et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nature Reviews Urology*, [s.l.], v. 15, n. 9, p.535-562, 2 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-018-0051-8>.

FOX, S.I. Reproduction. In *Human Physiology*. McGraw-Hill, pp. 694–749, 2011.

FREITAS, Marcia de; SIQUEIRA, Arnaldo Af; SEGRE, Conceição A M. Avanços em reprodução assistida. *Journal Of Human Growth And Development*, [s.l.], v. 18, n. 1, p.93-97, 1 abr. 2008. NEPAS. <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.19870>.

FRITZ, Marc A.; SPEROFF, Leon. *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. [s.i]: Editora Revinter Ltda., 2015. 1499 p.

HOFFMAN, Barbara L. et al. *Ginecologia de Williams*. New York: The McGraw-hill Global Education Holdings, 2012. 1419 p.

HWANG, Jiann-loung et al. IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*,

[s.l.], v. 20, n. 5, p.1261-1265, 1 maio 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh786>.

IGNACIO, Daniele L. et al. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica, Rio de Janeiro, v. 3, n. 53, p.310-317, fev. 2009.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica: Texto e atlas. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 568 p.

KURMAN, Robert J.; ELLENSON, Lora Hedrick; RONNETT, Brigitte M. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. 6. ed. New York: Springer, 2011. 1499 p.

LAVORATO, Heloisa Lopes. Agonista versus Antagonista do GnRH em ciclos de reprodução assistida: DNA fragmentação e apoptose das células da granulosa. 2012. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Unesp, São Paulo, 2012.

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. 6, n. 57, p.702-709, dez. 2011.

MAGALHÃES, D.m. et al. Papel do Hormônio Folículo Estimulante na foliculogênese in vivo e in vitro. Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte, v. 33, n. 4, p.171-182, nov. 2009.

MARCONDES, José Antonio Miguel; BARCELLOS, Cristiano Roberto Grimaldi; ROCHA, Michelle Patrocínio. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [s.l.], v. 55, n. 1, p.6-15, fev. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302011000100002>.

MARTINS, Wellington de Paula et al. Hormônios utilizados na estimulação ovariana. Femina, [s.i.], v. 38, n. 2, p.105-110, fev. 2010.

MARTINS, Wellington de Paula; LEITE, Stael Porto; NASTRI, Carolina Oliveira. Ultrassonografia pélvica em crianças e adolescentes. Radiologia Brasileira, [s.l.], v. 42, n. 6, p.395-401, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842009000600014>.

MASTENBROEK, S. et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Human Reproduction Update, [s.l.], v. 17, n. 4, p.454-466, 29 abr. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr003>.

MCALLISTER, Jan M. et al. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. Trends In Endocrinology & Metabolism, [s.l.], v. 26, n. 3, p.118-124, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2014.12.004>.

MEDEIROS, Sebastiao Freitas de; MEDEIROS, Marcia Marly Winck Yamamoto de. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia, Cuiaba - Mt, v. 1, n. 29, p.48-55, 2007.

MEIER, Renate K. Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics Of North America*, [s.l.], v. 53, n. 3, p.407-420, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>.

MELO, As; FERRIANI, Ra; NAVARRO, Pa. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*, [s.l.], v. 70, n. 11, p.765-769, 10 nov. 2015. Fundação Faculdade de Medicina. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)09](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015(11)09).

METABOLOGIA, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e. Hirsutismo: diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s.l.], v. 56, n. 1, p.6-8, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000100005>.

NESTLER, John E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 358, n. 1, p.47-54, 3 jan. 2008. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmct0707092>.

OKTEM, Ozgur; OKTAY, Kutluk. The Ovary. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 1127, n. 1, p.1-9, abr. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1434.009>.

ORJI, Vaduneme K.; NYENGIDIKI, Kennedy. Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovary Syndrome: What is the Optimal Option?. *Debatable Topics In Pcos Patients*, [s.l.], p.79-88, 14 fev. 2018. InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.70812>.

PASQUALI, R.; GAMBINERI, A. New perspectives on the definition and management of polycystic ovary syndrome. *Journal Of Endocrinological Investigation*, [s.l.], v. 41, n. 10, p.1123-1135, 23 jan. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0832-1>.

PATEL, Seema. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, [s.l.], v. 182, p.27-36, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>.

REIS, Rosana Maria dos et al. A síndrome dos ovários policísticos pode interferir nos resultados da fertilização in vitro? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s.l.], v. 26, n. 9, p.727-733, out. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032004000900009>.

RIENZI, L. et al. The oocyte. *Human Reproduction*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.2-21, 18 jul. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des200>.

RIENZI, Laura F.; UBALDI, Filippo M. Oocyte retrieval and selection. In: GARDNER, David K. et al. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives*. ed. Boca Raton: Crc Press, 2017. Cap. 7. p. 86-103.

ROACH, Michelle K.; ANDREOTTI, Rochelle F. The Normal Female Pelvis. *Clinical Obstetrics And Gynecology*, [s.l.], v. 60, n. 1, p.3-10, mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0000000000000259>.

RODRIGUES, Jhenifer Kliemchen et al. Marcadores séricos de estresse oxidativo e resultados dos procedimentos de reprodução assistida em pacientes inférteis com síndrome dos ovários policísticos e controles. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s.l.], v. 32, n. 3, p.118-125, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032010000300004>.

ROSENFELD, Robert L.; EHRMANN, David A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 37, n. 5, p.467-520, 26 jul. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1104>.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, [s.l.], v. 81, n. 1, p.19-25, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.

SADLER, Thomas W. Langman: Embriologia médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 348 p.

SANTANA, Laura Ferreira; FERRIANI, Rui Alberto; SA, Marcos Felipe Silva de and REIS, Rosana Maria dos. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2008, vol.30, n.4, pp.201-209. ISSN 0100-7203. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000400008>.

SARAIVA, M.v.a. et al. Hormônios hipofisários e seu papel na foliculogênese: Pituitary hormones and their role in folliculogenesis. *Rev. Bras. Reprod. Anim.*, Belo Horizonte, v. 34, n. 4, p.206-221, nov. 2010.

SHIER, D., BUTLER, J., e LEWIS, R. Reproductive Systems. In Hole's essentials of Human Anatomy Physiology, (McGraw-Hill), pp. 505–535, 2012.

SPRITZER, Poli Mara. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 58, n. 2, p.182-187, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003051>.

STEIN, Irving F.; LEVENTHAL, Michael L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, [s.l.], v. 29, n. 2, p.181-191, 1935. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30642-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30642-6).

TEIXEIRA, André Luiz da Silva et al. INFLUÊNCIA DAS DIFERENTES FASES DO CICLO MENSTRUAL NA FLEXIBILIDADE DE MULHERES JOVENS. *Revista Brasileira de Medicina e Esporte, Juiz de Fora - Mg*, v. 6, n. 18, p.361-364, dez. 2012.

URMAN, Bulent; TIRAS, Bulent; YAKIN, Kayhan. Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, [s.l.], v. 8, n. 4, p.419-430, jan. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60926-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60926-1).

WIDMAIER, E.P., RAFF, H., e STRANG, K.T. Reproduction. In *Vander's Human Physiology*, (McGraw-Hill), pp. 602–651, 2014.

WILLIAMS, Carmen J; ERICKSON, Gregory F. Morphology and Physiology of the Ovary. In: FEINGOLD, Kenneth et al. *Endotext*. South Dartmouth: Ncbi Bookshelf, 2012. p. 46-52.

YARAK, Samira et al. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s.l.], v. 80, n. 4, p.395-410, ago. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962005000400011>.