

## **A relação entre a Síndrome dos Ovários Policísticos e o sobrepeso: uma revisão da literatura**

### **The relation between the Polycystic Ovary Syndrome and overweight: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv4n4-099

Recebimento dos originais: 26/06/2021

Aceitação para publicação: 26/07/2021

#### **Ana Carolina Oliveira Veras**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: verascarol@hotmail.com

#### **Bianca Alves Mira Ordoño**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: ancaamordono@gmail.com

#### **Igor Candiá Arantes**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: igorca57@gmail.com

#### **Marcela Goreske Leite**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: marcelagleite@terra.com.br

#### **Maria Paula Tecles Brandão Vargas**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: mpaulatecles@gmail.com

#### **Maria Rita Vieira Valverde**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: valverdemariarita@gmail.com

**Maura Casolari de Araújo Lameira Ribeiro**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: maura\_casolari@hotmail.com

**Micaella Ramos Teixeira**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: micaellaramost@hotmail.com

**Thamires Rodrigues de Paiva**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: thamiresrp1@outlook.com

**Vitória Santana Cordeiro**

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: vitoriasantanacordeiro@gmail.com

**Gustavo Bittencourt Camilo**

Doutor pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora - MG, Brasil

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36.033-003

E-mail: gustavoscamil@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino que afeta pacientes do sexo feminino, principalmente durante a idade reprodutiva, e é considerada a causa mais comum de infertilidade anovulatória entre as mulheres. Além disso, está relacionada a um risco aumentado de complicações gestacionais. A obesidade é considerada uma condição que aumenta as chances para o desenvolvimento da síndrome, uma vez que entre as pacientes acometidas, cerca de 50% apresentam sobrepeso ou obesidade, e 50 a 90% possuem resistência à insulina. **OBJETIVO:** O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão sistemática atualizada da relação existente entre SOP e obesidade, assim como possíveis tratamentos, formas de prevenção e identificação diagnóstica precoce. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão de literatura entre agosto de 2020 e fevereiro de 2021 de estudos publicados originalmente em inglês, dos últimos 10 anos, em humanos, tendo como referência a base de dados National Library of Medicine (MEDLINE). A busca pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao Medical Subject Headings (MeSH), através do portal da U.S. National Library of Medicine (NLM) e os descritores utilizados foram: “Body Weight”; “Obesity, Overweight”; “Abdominal Obesity”; “Metabolically Benign Obesity”; “Polycystic Ovary Syndrome”; “Stein-Leventhal Syndrome”. Foram incluídos somente os estudos que consideravam a SOP relacionada com distúrbios metabólicos e

corroborados com aumentos dos níveis de andrógenos, bem como a proposta de tratamento voltada à perda de peso, para melhora dos parâmetros clínico-laboratoriais. A escala PRISMA foi utilizada no intuito de melhorar o relato desta revisão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Nesse artigo será explorado a perspectiva da obesidade e sua relação com a SOP. Será demonstrada a efetividade que o emagrecimento em mulheres obesas ou acima do peso tem sobre o prognóstico da SOP, de modo que, mesmo perdas de peso pequenas, entre 5-10%, já determinam melhorias clinicamente significativas dos sintomas manifestados. Além da relação entre a diminuição da gordura abdominal e do IMC e a diminuição do hirsutismo, da resistência à insulina (RI) e da quantidade dos andrógenos circulantes. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O emagrecimento e as mudanças de estilo de vida direcionadas para a perda de peso se fazem fundamentais como parte do tratamento da SOP, sendo consideradas essenciais no tratamento de primeira linha. A associação com o tratamento farmacológico pode ser necessária e, nos casos mais graves, a cirurgia bariátrica pode ser uma aliada no manejo da condição.

**Palavras-chave:** “Síndrome do Ovário Policístico”, “Obesidade”, “Emagrecimento”, “Tratamento”.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that affects female patients, especially during reproductive age, and is considered the most common cause of anovulatory infertility among women. Furthermore, it is related to an increased risk of pregnancy complications. Obesity is considered a condition that increases the chances for the development of the syndrome, since among the affected patients, about 50% are overweight or obese, and 50 to 90% have insulin resistance. **OBJECTIVE:** The aim of this article was to carry out an updated systematic review of the relationship between PCOS and obesity, as well as possible treatments, forms of prevention and early diagnostic identification. **METHODOLOGY:** A literature review was carried out between August 2020 and February 2021 of studies originally published in English, in the last 10 years, in humans, using the National Library of Medicine (MEDLINE) database as a reference. The search for the descriptors and terms used was performed by consulting the Medical Subject Headings (MeSH), through the portal of the U.S. National Library of Medicine (NLM) and the descriptors used were: “Body Weight”; “Obesity, Overweight”; “Abdominal Obesity”; “Metabolically Benign Obesity”; “Polycystic Ovary Syndrome”; “Stein-Leventhal Syndrome”. Only studies that considered PCOS related to metabolic disorders and corroborated with increases in androgen levels were included, as well as the proposal for treatment aimed at weight loss, to improve clinical and laboratory parameters. The PRISMA scale was used in order to improve the reporting of this review. **DISCUSSION AND RESULTS:** In this article, the perspective of obesity and its relationship with PCOS will be explored. It will be demonstrated the effectiveness that weight loss in obese or overweight women has on the prognosis of PCOS, so that even small weight losses, between 5-10%, already determine clinically significant improvements in the manifested symptoms. In addition to the relationship between the decrease in abdominal fat and BMI and the decrease in hirsutism, IR and the amount of circulating androgens. **FINAL CONSIDERATIONS:** Weight loss and lifestyle changes aimed at weight loss are essential as part of the treatment of PCOS, being considered essential in first-line treatment. The association with pharmacological treatment may be necessary and, in more severe cases, bariatric surgery may be an ally in managing the condition.

**Keywords:** “Polycystic Ovary Syndrome”, “Obesity”, “Weight Loss”, “Treatment”.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino que afeta pacientes do sexo feminino, principalmente durante a idade reprodutiva, e é considerada a causa mais comum de infertilidade anovulatória entre as mulheres<sup>3,7,12</sup>. Além disso, as pacientes que engravidam passam a apresentar um risco aumentado de complicações durante a gestação, tais como diabetes gestacional e pré-eclâmpsia<sup>3,7,12</sup>. A SOP possui uma prevalência mundial de 6 a 18% e, entre as pacientes acometidas, cerca de 50% apresentam sobrepeso ou obesidade, e 50 a 90% possuem resistência à insulina<sup>1,3,7,12,15</sup>. Dessa forma, a obesidade é considerada uma condição que aumenta o risco para o desenvolvimento da síndrome, atuando por meio de eventos anabólicos como a resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia compensatória<sup>1,3</sup>.

Isso é justificado pelo fato de o tecido adiposo visceral secretar substâncias inflamatórias e mediadores imunológicos, bem como vários hormônios conhecidos como adipocinas, os quais geram ativação do hipotálamo-hipófise-adrenal e eixo renina-angiotensina, disfunção endotelial, aumento da coagulabilidade e fibrinólise diminuída, inflamação crônica de baixo grau, aumento do tônus simpático e geração local de cortisol no tecido adiposo<sup>8,10</sup>. Tais ações contribuem para a resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, síndrome metabólica, hipertensão e/ou aterosclerose na obesidade<sup>8,10</sup>. Portanto, pessoas obesas podem apresentar quase todas as classes de fatores de risco cardiovasculares<sup>8,10</sup>.

A etiologia da SOP ainda é desconhecida, no entanto, a hipótese mais provável está relacionada a uma desregulação da esteroidogênese e na ação da gonadotrofina<sup>12,16</sup>. Desse modo, há um aumento na frequência de pulsos de GnRH, gerando pulsos mais curtos de LH e, conseqüentemente, uma redução no FSH<sup>12,16</sup>. Somado a isso, a RI e a hiperinsulinemia compensatória possuem um papel importante no hiperandrogenismo, já que estimulam a produção de androgênio ovariano e reduzem a produção da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) no fígado<sup>12,16</sup>.

Em contrapartida, a adiposidade visceral pode causar um excesso de andrógeno pelos efeitos da RI e da hiperinsulinemia compensatória, devido a estimulação da secreção desses hormônios pelos ovários e suprarrenais<sup>8,18</sup>. Assim, pode-se dizer que as mulheres com SOP sofrem de um círculo vicioso<sup>8,18</sup>. Além disso, a associação entre RI e

SOP também está relacionada à lipólise, visto que o excesso de ácidos graxos livres se acumula no fígado, ocasionando disfunção hepática, além de aumentar a secreção de glicose, insulina e captação de glicose pelo tecido adiposo<sup>18</sup>. Este artigo faz uma revisão da relação existente entre SOP e obesidade, assim como possíveis tratamentos, formas de prevenção e identificação diagnóstica precoce.

## 2 MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura entre agosto de 2020 e maio de 2021 na base indexadora Medical Literature Analysis and Retrieval on Line (MedLine)/Public Medline (PubMed) utilizando dos seguintes descritores e seus respectivos Medical Subjects Headings (MeshTerms): “Body Weight”, Obesity, Overweight, “Abdominal Obesity”, “Metabolically Benign Obesity”, “Polycystic Ovary Syndrome”, “Stein-Leventhal Syndrome”. Como forma de auxílio, foram escolhidos filtros para serem aplicados juntamente com determinadas frases de pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégias de pesquisa utilizadas para a confecção deste estudo

Filtros	Frases de Pesquisa
10 years; Humans	Frase 1. (“Abdominal Obesity” OR “Metabolically Benign Obesity” OR “Morbid Obesity”) AND (“Body Weight” OR “Body Weight Changes” OR “Weight Loss”) AND (“Polycystic Ovary Syndrome” OR “Polycystic Ovary Syndrome” OR “Stein-Leventhal Syndrome”).
5 years; Humans; Female	Frase 2. ("polycystic ovary syndrome" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Sclerocystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovarian Syndrome" OR "Sclerocystic Ovaries" OR "Sclerocystic Ovary" OR PCOS) AND (obesity OR overweight OR plumpness OR heaviness OR "visceral adiposity index" OR VAI OR "waist circumference" OR adiposity)
Meta-analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Review	Frase 3. ("Polycystic Ovary Syndrome" OR "Stein-Leventhal Syndrome" OR "Stein Leventhal Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1") AND ("Weight loss" OR "Weight Losses" OR "Weight Reduction" OR "Weight Reductions") AND (Metabolism OR "Metabolic Processes" OR "Metabolic Process" OR "Metabolic Phenomena" OR "Metabolism Concepts" OR "Metabolism Concept" OR "Metabolic Phenomenon" OR "Metabolism Phenomena" OR "Metabolic Concepts" OR "Metabolic Concept" OR Anabolism OR Catabolism)

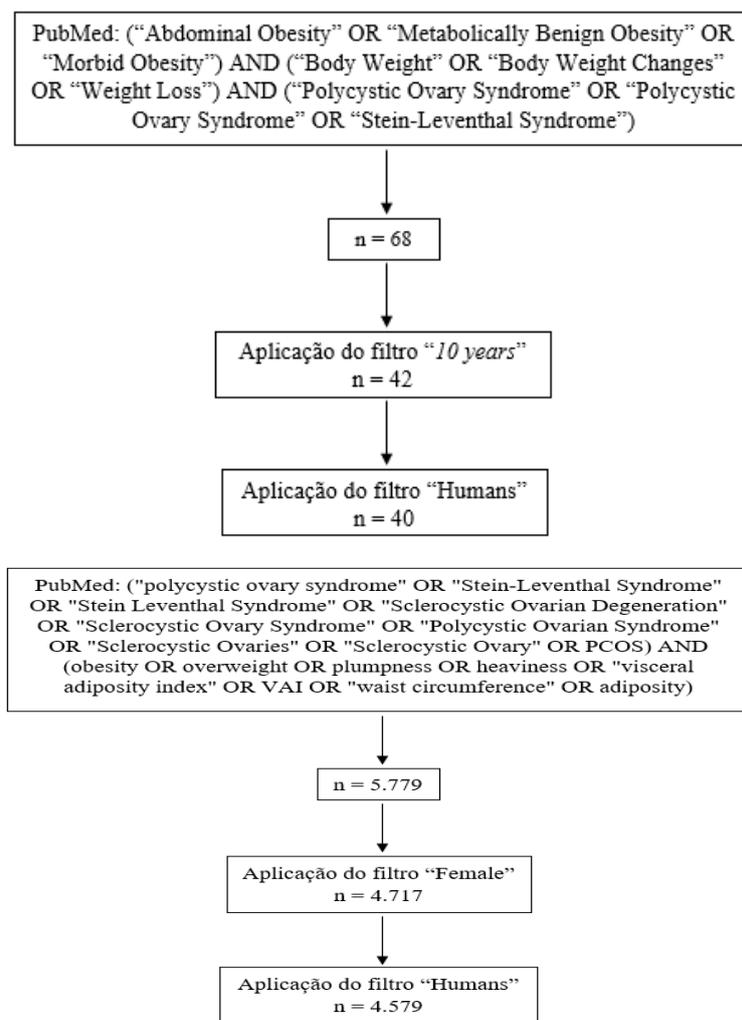
Como critério de elegibilidade, foram considerados os títulos, seguidos dos resumos, e, quando relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. Desse levantamento, foram excluídos os estudos que: a) abordavam diversos tratamentos medicamentosos de uso rotineiro; b) relacionavam a SOP com hábitos de vida e não com alterações hormonais; c) atribuíam o ganho de peso como efeito adverso da SOP; d) abrangiam SOP de maneira geral, não se atentando aos detalhes exigidos pelo artigo; e)

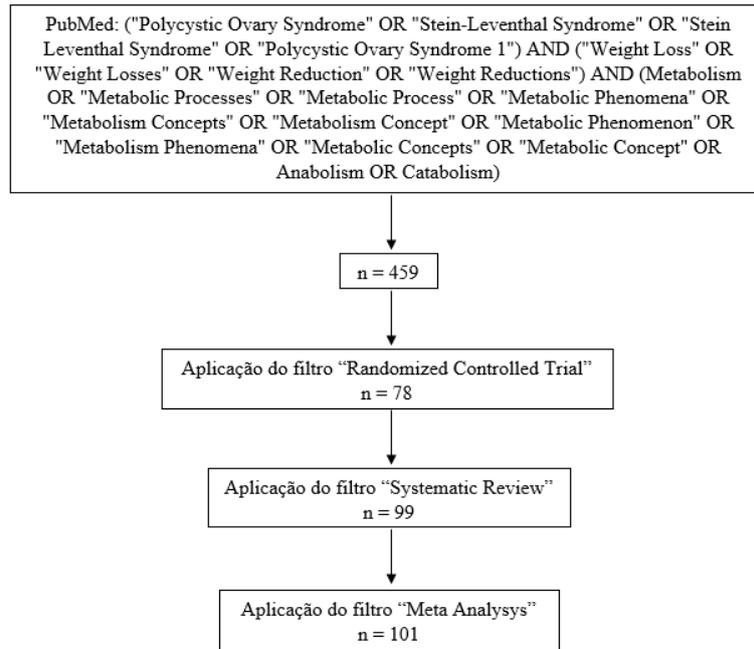
não havia relação entre a SOP e as alterações metabólicas; f) não consideravam a perda de peso como estratégias terapêuticas; g) com objetivo exclusivo de comparação de fármacos; h) tomavam como base o grupo definido com aumento no IMC, porém não continham dados substanciais sobre a SOP; i) não estavam disponíveis durante o período de busca deste trabalho. Foram incluídos somente os estudos que consideravam a SOP relacionada com distúrbios metabólicos e corroborados com aumentos dos níveis de andrógenos, bem como a proposta de tratamento voltada à perda de peso, para melhora dos parâmetros clínicos-laboratoriais.

Após aplicadas as três frases de pesquisa, os filtros, e feita avaliação dos artigos encontrados, foram selecionados 19 estudos para a confecção deste trabalho.

Os autores declaram não haver conflito de interesses ou qualquer natureza de financiamento para a execução do presente trabalho.

Figura 1: Fluxogramas do processo de seleção de artigos





### 3 DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi explorada a perspectiva da obesidade e sua relação com a SOP, uma vez que, mais de 50% das mulheres portadoras dessa síndrome apresentam sobrepeso<sup>12</sup>. Considerando que esse excesso de adiposidade visceral contribui para o agravamento das sintomatologias da síndrome, é importante que o tratamento de primeira linha seja focado no emagrecimento e na mudança de estilo de vida a longo prazo<sup>2,3</sup>. Essa afirmação pode ser comprovada pela análise de outros estudos, de modo que um desses demonstrou a presença de resistência à insulina em 75% das mulheres magras com SOP e em 95% das obesas com SOP, somado ao hiperandrogenismo, que ocorre em 60% das magras, enquanto nas obesas a porcentagem sobe para 80%<sup>5</sup>. A importância do tratamento através da perda de peso foi demonstrada em três estudos que contemplaram 121 participantes, entre os quais todas obtiveram uma redução de 7% do peso corporal total, proporcionando melhorias das principais manifestações clínicas da SOP<sup>16</sup>.

No que se refere à adiposidade visceral, esta está intimamente relacionada com a insulina, acarretando a RI e o hiperinsulinismo sistêmico compensatório nessas pacientes, manifestações estas que estão associadas a distúrbios hiperandrogênicos<sup>5,8,18</sup>. Além disso, excesso de andrógenos também ocorrem devido a outro fator relacionado ao excesso de gordura corporal, já que na obesidade observa-se uma redução da globulina de ligação do SHBG resultando em um aumento da quantidade de testosterona livre circulante e levando aos sintomas típicos da SOP, entre os quais incluem-se: hirsutismo, acne,

alopecia androgênica e virilização<sup>5,6,8</sup>. Dessa maneira, forma-se um ciclo vicioso nessas pacientes, uma vez que, além de favorecer a deposição abdominal de gordura, o elevado nível sérico de testosterona livre também reduz a taxa de eliminação da insulina, aumentando a concentração desta no organismo e potencializando o agravo do quadro de resistência à insulina<sup>5,19</sup>.

Devido a essa relação entre o nível de andrógenos circulantes e a insulina, mulheres obesas com SOP têm suas chances aumentadas de evoluir com um quadro de DM2<sup>12</sup>. Ainda que incerto, um dos mecanismos possíveis que causam essa resistência em pacientes com SOP está relacionado a lipólise, que gera um excesso de ácidos graxos livres e esses passam a se acumular no fígado, provocando uma disfunção hepática, essa, por sua vez, ajuda na secreção elevada de glicose, secreção de insulina pancreática e captação de glicose no tecido adiposo<sup>3,18</sup>. Em razão disso, entre SOP e insulina, as mulheres com SOP deveriam ser avaliadas quanto ao risco de desenvolvimento de uma síndrome metabólica, incluindo DM2, hipertensão, hiperlipidemia e acidente vascular cerebral (AVC)<sup>10</sup>. Em um dos estudos analisados foi descrito a uma diminuição na tolerância à glicose de 31-35% em mulheres obesas portadoras de SOP<sup>10</sup>.

Assim, mesmo a IR sendo uma das característica principais da SOP, estando presente independentemente do peso, ela é agravada pelo aumento de gordura abdominal uma vez que essa tem efeito danoso na ação insulínica, gerando também o hiperinsulinismo sistêmico compensatório<sup>5,18</sup>. O último citado é causador, ao agir junto com o hormônio luteinizante (LH) do aumento da produção de androgênio ovariano, potencializando o hiperandrogenismo, de forma a promover a infertilidade anovulatória<sup>5,18,19</sup>.

Houve a demonstração da efetividade que o emagrecimento em mulheres obesas ou acima do peso tem sobre o prognóstico da SOP, de modo que, mesmo perdas de peso pequenas, entre 5-10%, já determinam melhorias clinicamente significativas dos sintomas manifestados<sup>17</sup>. Progressos estes que, por sua vez, também foram observadas em pacientes adolescentes, possibilitando, inclusive, mudanças positivas na função menstrual e na ovulação espontânea<sup>17,12</sup>. Além disso, a diminuição da gordura abdominal e do IMC também tem como resultado a diminuição do hirsutismo, da RI e da quantidade dos andrógenos circulantes<sup>12</sup>. Essas resoluções ocorrem paralelamente pela diminuição do fator gordura abdominal nos ciclos já explicados, mostrando como a mudança no estilo de vida deve aparecer como a primeira linha de tratamento para a SOP<sup>4,16</sup>. Dessa forma,

o emagrecimento fornece um quadro inversamente proporcional em comparação com a obesidade, melhorando as manifestações sintomáticas da síndrome<sup>3</sup>.

Entretanto, pode haver casos de pacientes em que a dificuldade no processo de emagrecimento esteja associada a um alto índice de gordura corporal, ou ainda devido a baixa adesão ao tratamento através da dieta e de atividades físicas, o qual deve ser realizado a longo prazo, dessa forma, deve ser considerada a cirurgia bariátrica<sup>8,12</sup>. Essa resolução tem-se apresentado bastante eficaz, podendo ser considerada superior às intervenções no estilo de vida em pacientes com elevado grau de obesidade, contribuindo para a resolução do período menstrual e a restauração da fertilidade, como foi demonstrado em uma meta-análise que mostrou uma redução do hirsutismo em 53% após a cirurgia em mulheres que tinham esse sintoma previamente, e também uma melhora da disfunção menstrual em 96% das mulheres<sup>8</sup>. Entretanto, há a ressalva de que pode ocorrer o reaparecimento da disfunção gonadal caso haja um novo ganho de peso<sup>8</sup>.

No que diz respeito às pacientes adolescentes, diferentemente de outros artigos já publicados, um dos estudos analisados mostrou a eficácia do tratamento dietético sem a administração simultânea de medicamentos de sensibilização à insulina<sup>17</sup>. Da mesma maneira é possível ver em mulheres mais adultas e obesas com SOP, que se beneficiam de dietas hipocalóricas capazes de serem mantidas a longo prazo, sendo um exemplo a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que resulta em significativa perda de peso, IMC, massa gorda e androstenediona sérica<sup>12</sup>. Mas, mesmo que o emagrecimento e a mudança do estilo de vida a longo prazo continuem sendo o padrão ouro para o tratamento de SOP, a intervenção medicamentosa já apresenta alguma eficácia comprovada<sup>12</sup>. Como a metformina, juntamente ao exercício físico, ajuda na diminuição dos níveis séricos de insulina e androgênio, provocando a resolução das anormalidades cíclicas, outro medicamento é a Liraglutida que tem como papel a diminuição da adiposidade visceral, da testosterona sérica, IMC, circunferência abdominal, gordura corporal total e melhora das taxas de gravidez em mulheres inférteis com SOP<sup>12</sup>.

Um dos artigos analisados ainda demonstrou os efeitos dos remédios supracitados através de uma comparação entre dois grupos, nos quais um apresentou intervenção com doses de metformina e liraglutida e no outro grupo apenas intervenção com liraglutida<sup>13</sup>. Foi observado que o primeiro grupo perdeu menos peso e teve menor diminuição do IMC ao comparado com o segundo, no entanto não se teve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros de homeostase da glicose e nos endócrinos<sup>13</sup>. Como também

a associação dos medicamentos proporcionou uma diminuição da testosterona livre de forma a melhorar o perfil androgênico, fenômeno que já não foi observado quando administrado apenas liraglutida<sup>13</sup>. Dessa forma, adicionar metformina proporcionou que mais mulheres com SOP tivessem redução de peso significativa<sup>13</sup>. Ressaltando que ambas tiveram efeitos adversos como náusea e diarreia em níveis semelhantes de ocorrência, mas quando associou ambos remédios, teve a ocorrência de insônia também<sup>13</sup>.

#### Diagnóstico e tratamento

Existe um consenso geral entre as diretrizes da sociedade de especialidades de que o diagnóstico de SOP deve ser baseado na presença de pelo menos dois dos três critérios a seguir, conhecidos como Critérios de Rotterdam: oligovulação ou anovulação crônica, hirsutismo clínico ou sinais bioquímicos de hirsutismo (hiperandrogenismo clínico ou biológico) e morfologia de ovários policísticos detectada por ultrassonografia transvaginal, e exclusão de demais quadros que causam hirsutismo<sup>9,14</sup>. O diagnóstico correto da SOP impacta a probabilidade de riscos metabólicos e cardiovasculares associados e leva à intervenção apropriada, dependendo da idade da mulher, estado reprodutivo e suas próprias preocupações<sup>9,14</sup>.

É necessária uma avaliação clínica cuidadosa da história da mulher, exame físico e avaliação laboratorial, como os níveis de testosterona (T) livre por meio de técnicas de diálise de equilíbrio, 17-hidroxiprogesterona sérica e o hormônio anti-Mülleriano<sup>9,14</sup>. A avaliação dos níveis de testosterona livre é mais adequada que a medição de testosterona total, dado que são mais sensíveis para estabelecer a existência de excesso de androgênio<sup>9,14</sup>.

Visto isso, um marcador importante do desenvolvimento e prognóstico da SOP são os níveis hormonais e séricos do SHBG, um transportador de hormônios sexuais<sup>19</sup>. O SHBG se liga com alta afinidade a testosterona e baixa afinidade ao estradiol<sup>19</sup>. Os esteróides ligados a esse transportador, como a testosterona, não possuem atividade biológica e por isso, apenas o hormônio na sua forma livre é capaz de desempenhar seus efeitos biológicos<sup>19</sup>. Geralmente, os níveis de SHBG em pacientes com hiperinsulinemia são reduzidos de forma significativa; portanto, é um indicador que auxilia na avaliação da gravidade do hiperandrogenismo, do metabolismo anormal da glicose e da eficácia do tratamento<sup>19</sup>.

Apesar de a obesidade não estar presente em todas as mulheres com SOP, percebe-se que as mulheres obesas possuem um fenótipo mais grave, apresentando uma irregularidade menstrual mais importante, infertilidade, maiores taxas de aborto

espontâneo, hipertensão induzida pela gravidez, diabetes gestacional, prematuridade, hiperandrogenismo, intolerância a glicose e/ou DM2, e síndrome metabólica<sup>12</sup>. Assim, a SOP pode se resolver após a perda de peso sustentada e acentuada, sendo uma forte aliada para a retomada dos ciclos menstruais normais, ovulação espontânea, resistência à insulina e a resolução de outros distúrbios metabólicos, como diabetes<sup>8,12</sup>.

Desse modo, a modificação do estilo de vida é essencial no tratamento de SOP, a fim de atingir a meta de perda de peso, redução da resistência à insulina e dos andrógenos circulantes, além de melhora da menstruação e hirsutismo<sup>12</sup>. Entretanto, em algumas mulheres, seja pelo grau elevado de obesidade ou pela baixa adesão ao tratamento clássico, isso pode não ser suficiente, tendo a cirurgia bariátrica como alternativa<sup>12</sup>. Além disso, um estudo realizado com mulheres inférteis com SOP indicou que a perda de peso resulta em melhorias significativas em vários domínios físicos e mentais relacionados à qualidade de vida, sintomas depressivos e transtornos de ansiedade<sup>7</sup>.

Outros métodos terapêuticos podem ser implementados para o tratamento da SOP em associação com a perda de peso, tendo em vista que mulheres com SOP possuem maior dificuldade em perder peso quando comparadas a outras mulheres<sup>11</sup>. Desse modo, é importante que a gordura não represente mais do que 30% dos constituintes da dieta dessas pacientes<sup>11</sup>. Por outro lado, é recomendado uma ingestão maior de proteínas, visto que melhoram as respostas à glicose e insulina, aumentam a saciedade, termogênese pós-prandial e auxiliam na diminuição da gordura abdominal<sup>11</sup>. É interessante ainda, que o consumo de carboidratos seja restringido a curto prazo, a fim de atingir a perda de peso e diminuir o risco de diabetes mellitus e/ou o controle ineficiente da glicemia em diabéticos<sup>11</sup>. Além disso, essa limitação do consumo de carboidratos pode melhorar os níveis de adipocina, alcançando um aumento da sensibilidade à insulina e diminuição do risco cardiovascular<sup>11</sup>.

Quando a modificação do estilo de vida isoladamente não for capaz de controlar os sinais e sintomas da SOP, o tratamento farmacológico pode ser associado, com o objetivo de melhorar a resistência à insulina e a obesidade<sup>11</sup>. A metformina pode auxiliar na perda de peso, redução do IMC e elevação do número de ciclos menstruais, além de diminuir os níveis séricos de insulina e androgênio<sup>12</sup>. A liraglutida é potencialmente eficaz no tratamento da obesidade, alcançando uma redução da adiposidade visceral, testosterona sérica, IMC, circunferência da cintura, gordura corporal total, associada a uma melhora das taxas de gravidez em mulheres inférteis com SOP<sup>12</sup>. As tiazolidinedionas, mesmo sendo pouco eficazes na perda de peso, são benéficas no

tratamento da hiperinsulinemia e RI em mulheres obesas e magras com SOP<sup>12</sup>. Em contrapartida, o orlistat possui resultados semelhantes à metformina, enquanto a acarbose não é amplamente utilizada como um recurso terapêutico<sup>12</sup>.

#### Farmacocinética

A etiologia da SOP é desconhecida, porém sabe-se que anormalidades na esteroidogênese e a ação da gonadotrofina estão relacionadas à patologia. Entre essas alterações, há aumento na frequência de pulsos de GnRH, causando pulsos mais curtos de LH e dessa forma, gerando uma redução no FSH<sup>12,16</sup>.

A resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória são fatores etiológicos significativos que desempenham um papel fundamental na SOP<sup>3</sup>. Ao potencializarem a esteroidogênese através da insulina, estimulam a produção de androgênio ovariano e diminuem a produção de globulina de ligação ao SHBG no fígado, resultando no hiperandrogenismo<sup>3,16</sup>. Esse excesso de andrógeno é uma causa crucial de infertilidade em mulheres com SOP. Nelas, o excesso desse hormônio é produzido principalmente pelos ovários e glândula adrenal, o que inibe o crescimento seletivo de folículos, levando a distúrbios de ovulação, sendo esse o motivo direto para a anovulação das pacientes com SOP<sup>19</sup>.

A SHBG liga e controla os níveis dos hormônios sexuais na circulação<sup>6</sup>. As concentrações séricas da globulina variam entre os indivíduos e são influenciados por fatores metabólicos, hormonais, nutricionais, de crescimento e drogas<sup>6</sup>. Ela regula a biodisponibilidade da testosterona e do estradiol através de suas taxas de depuração metabólica, e sua concentração é determinante no processo de depuração desses esteróides sexuais e seu acesso aos tecidos-alvo<sup>6,19</sup>. Como SHBG exibe alta afinidade para testosterona e uma baixa afinidade pelo estradiol, ela é um indicador auxiliar eficaz para a determinação de nível de andrógenos<sup>19</sup>. Sendo assim, a SHBG pode ser usada para julgar a gravidade do hiperandrogenismo e avaliar a eficácia terapêutica de tratamentos<sup>19</sup>.

A testosterona, por inibir a lipólise e promover a lipogênese, causa um acúmulo de gordura visceral e resistência à insulina<sup>12</sup>. Com isso, a hipertrofia dos adipócitos abdominais estimula uma resposta inflamatória que é agravada na SOP pelo hiperandrogenismo, fazendo com que as células mononucleares do tecido adiposo secretem citocinas pró-inflamatórias em resposta à ingestão de glicose e gordura saturada<sup>12</sup>. O excesso de gordura visceral é associado a um aumento na produção de andrógeno pelo tecido adiposo, devido à hiperativação da 17 $\beta$ -hidroxisteróide desidrogenase, que converte androstenediona em testosterona e de 5 $\alpha$ -redutase, que

converte testosterona em dihidrotestosterona<sup>4</sup>. O hiperandrogenismo agrava a adiposidade central e perpetua a resistência à insulina, resultando assim como um endócrino modulador da síndrome metabólica<sup>4</sup>.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A SOP é uma doença muito relevante em nossa sociedade, com repercussões importantes para a saúde da mulher. Portanto, seu diagnóstico correto e precoce é fundamental para garantir uma intervenção e seguimento apropriados, minimizando suas possíveis complicações, como riscos metabólicos e cardiovasculares e infertilidade.

O sobrepeso é um fator predisponente muito importante no contexto dessa síndrome, cujas repercussões cursam com aumento da resistência insulínica e da hiperinsulinemia compensatória. Tais alterações, além de ocasionar um ciclo vicioso pelo aumento da lipogênese e diminuição da lipólise, ainda aumentam a produção de androgênio e reduzem a produção da globulina de ligação ao SHBG, contribuindo ainda mais para o hiperandrogenismo, que é um dos critérios diagnósticos da SOP.

Sendo assim, o emagrecimento e as mudanças de estilo de vida direcionadas para a perda de peso se fazem fundamentais como parte do tratamento da SOP, sendo consideradas essenciais no tratamento de primeira linha. A associação com o tratamento farmacológico pode ser necessária e, nos casos mais graves, a cirurgia bariátrica pode ser uma aliada no manejo da condição.

## REFERÊNCIAS

- 1- Anderson AD, et al. Childhood Obesity and Its Impact on the Development of Adolescent PCOS. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 202-13.
- 2- Arasu A, et al. Barriers and facilitators to weight and lifestyle management in women with Polycystic Ovary Syndrome: general practitioners' perspectives. *Nutrients* 2019; 11: 1024-36.
- 3- Barber TM, et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1-9.
- 4- Caserta D, et al. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 397-402.
- 5- Chiu, W-L, et al. Cardiometabolic Risks in Polycystic Ovary Syndrome: Non-Traditional Risk Factors and the Impact of Obesity. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 412-24.
- 6- Deswal R, et al. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2018; 64: 12-24.
- 7- Dokras A, et al. Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health Related Quality of Life in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2966-74.
- 8- Escobar-Morreale, et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 390-408.
- 9- Face NFG, et al. American Association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and POCS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of SOP - Part 1. *Endocr Pract* 2015; 21: 1291-300.
- 10- Face NFG, et al. American Association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and POCS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of SOP - Part 2. *Endocr Pract* 2015; 21: 1415-26.
- 11- Farshchi H, et al. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 262-73.
- 12- Graff SK, et al. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016; 70: 450-61.

13- Jensterle M, et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 5-11.

14- Jiskoot G, et al. Long-term effects of a three-component lifestyle intervention on emotional well-being in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One* 2020; 15: 1-16.

15- Kataoka J, et al. Weight Management Interventions in Women with and without PCOS: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 9: 996.

16- Moran LJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: 1-63.

17- Ornstein RM, et al. Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 161-5.

18- Zheng S-H, et al. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 177-83.

19- Zhu J-L, et al. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta* 2019; 499: 142-8.