

Síndrome dos Ovários Policísticos

*Federação Brasileira das Sociedades de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 12 de Setembro de 2002

Autoria: Moraes LAM, Maciel GAR, Silva de Sá MF,
Machado LV, Marinho RM, Baracat EC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS:

Utilizou-se a pesquisa no MEDLINE através do cruzamento das seguintes palavras-chaves: PCOS, anovulation, diagnosis, treatment, ovulation induction. Foram pesquisadas referências bibliográficas a partir do ano de 1995. Alguns estudos anteriores a esta data, de grande importância no tema abordado, também foram incluídos a partir de consulta às referências bibliográficas citadas nos estudos pesquisados ou em livros-textos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos ou séries de casos.
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Orientar ginecologistas e clínicos, dentro das evidências disponíveis atualmente na literatura científica, definindo uma metodologia diagnóstica e estabelecendo estratégias de tratamento para os sinais e sintomas do hiperandrogenismo e para a infertilidade, assim como para a prevenção das possíveis consequências a longo prazo.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrina complexa que tem como elementos principais hiperandrogenismo e anovulação crônica. Caracteriza-se por sinais associados à anovulação crônica, tais como irregularidade menstrual ou amenorréia, e uma ampla gama de achados decorrentes do hiperandrogenismo, tais como hirsutismo, acne, alopecia e seborréia. A denominação dada a esta síndrome se deve à presença freqüente de ovários aumentados de volume, com hipertrofia do estroma e múltiplos cistos na periferia da córtex. Representa uma das desordens endócrinas reprodutivas mais comuns em mulheres, acometendo em torno de 5% a 10% da população feminina em idade fértil¹(D).

Associa-se em graus variados à obesidade e a quadros de infertilidade. Pacientes com SOP apresentam ainda risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de endométrio e doenças cardiovasculares, bem como alterações no metabolismo de glicose e risco para desenvolvimento precoce de diabetes mellitus²(B)³(D).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SOP é um diagnóstico de exclusão. A suspeita se fundamenta em achados eminentemente clínicos:

- Irregularidade menstrual³(D)^{4,5}(C);
- Algum sinal clínico ou laboratorial de hiperandrogenismo: hirsutismo, acne, ou aumento dos níveis séricos de testosterona total, livre ou de androstenediona³(D)^{4,5}(C);
- Exclusão de outras causas de anovulação ou hiperandrogenismo³(D).

Nota: resistência à insulina, hiperinsulinemia, relação LH/FSH aumentada, imagem ultra-sonográfica de microcistos não são imprescindíveis para o diagnóstico.

A SOP é mais comum em obesas devido aos níveis circulantes mais elevados de estradiol e estrona conseqüentes à aromatização dos androgênios no tecido adiposo, entretanto pode estar presente também em mulheres com índice de massa corpórea normal.

A presença de ovários policísticos ao ultrassom é um dado inespecífico para o diagnóstico da síndrome, haja vista que mais de 25% das pacientes com este achado ultra-sonográfico são assintomáticas⁶(C) e nem todas as pacientes com anovulação hiperandrogênica apresentam ovários com aspecto policístico⁷(C).

Os níveis de LH geralmente encontram-se elevados e os níveis de FSH geralmente normais ou baixos, embora 20% a 40% destas pacientes não apresentem estes achados⁸(C). Portanto, as dosagens de LH e FSH não são imprescindíveis. O diagnóstico laboratorial da anovulação não está indicado, devendo ser eminentemente clínico.

A maioria das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória⁹(D), a qual interfere no mecanismo da ovulação. Esta menor sensibilidade à insulina pode ser observada tanto em pacientes obesas quanto magras¹⁰(C). Não existe um método satisfatório para o diagnóstico da resistência periférica à insulina¹¹(D). Há poucos estudos relacionando as dosagens de insulina e glicose à resposta obtida com o uso de drogas que diminuem a resistência à insulina^{9,12}(D). Portanto, a determinação laboratorial da resistência à insulina não é essencial para o diagnóstico na prática clínica¹³(B).

Dosagens de prolactina e TSH são fundamentais para exclusão do diagnóstico de hiperprolactinemia ou hipotireoidismo³(D), condições que propiciam o desenvolvimento de um quadro clínico semelhante ao da SOP, mas que são tratadas de modo específico. Entretanto, níveis elevados de prolactina estão presentes em até 35% dos casos de SOP, provavelmente devido à estimulação dos lactotrofos pela expo-

sição crônica aos estrogênios¹⁴(D). Já as pacientes com hipotireoidismo também apresentam sangramento menstrual irregular, mas geralmente acompanhado de outros sintomas que sugerem o diagnóstico¹⁴(D).

Considera-se importante o diagnóstico da hiperplasia supra-renal congênita de instalação tardia, cujo quadro clínico pode ser indistinguível ao da SOP¹⁴(D). A causa mais comum é a deficiência da enzima 21-hidroxilase, cujo diagnóstico é realizado através da dosagem da 17-hidroxiprogesterona. Níveis acima de 3ng/mL requerem avaliação através do teste do estímulo com ACTH¹⁴(D).

A exclusão de tumores produtores de androgênios do ovário ou da supra-renal é realizada através das dosagens de testosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)¹⁴(D).

TRATAMENTO

A escolha do tratamento deve ter como base três eixos principais:

1. Tratamento de sinais e sintomas do hiperandrogenismo;
2. Tratamento da infertilidade;
3. Prevenção de conseqüências a longo prazo.

TRATAMENTO DE SINAIS E SINTOMAS DO HIPERANDROGENISMO

Hirsutismo e acne

- Anticoncepcional hormonal oral (ACHO) contendo progestínicos de menor efeito androgênico: acetato de ciproterona¹⁵(C), desogestrel¹⁶(B), gestodeno¹⁷(B);
- Espironolactona 50 - 200mg/dia¹⁸(D);

- Acetato de ciproterona 50mg/dia com o esquema seqüencial reverso¹⁹(D);
- Em casos de acne grave, encaminhar para tratamento especializado com o dermatologista;
- Flutamida 250mg/dia²⁰⁻²²(B);
- Finasterida 5mg/dia²⁰⁻²²(B);
- Cetoconazol: efeitos colaterais limitam seu uso em larga escala²³(B);
- Glitazonas: a troglitazona parece ter efeitos sobre o hiperandrogenismo, mas os efeitos colaterais desestimularam seu uso. Estudos sobre a Roziglitazona são ainda insuficientes para abonar seu uso²⁴(B)²⁵(D).

Tratamento Cirúrgico

Anteriormente utilizado, atualmente tem se tentado maiores evidências de seus reais benefícios⁴⁴(A).

Irregularidade menstrual

- Os ACHO acima citados;
- Progestínicos na segunda fase do ciclo¹⁸(D);
- Drogas que diminuem os níveis de insulina. Metformina é a droga mais estudada e tem apresentado bons resultados na melhoria da ciclicidade menstrual, na dose de 1500 a 2000mg/dia²⁶(C)¹³(B).

Controle do peso

Nas pacientes obesas, a perda de peso, isoladamente, é capaz de reverter os sinais e sintomas advindos do hiperandrogenismo²⁷(D).

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Nas pacientes obesas, a prescrição de uma dieta e um programa de exercícios físicos representam o tratamento de primeira linha, pois

contribuem para a melhora da resistência à insulina e retorno dos ciclos ovulatórios, mesmo na ausência de perda de peso²⁸(C).

A droga de primeira escolha para indução da ovulação em pacientes com SOP é o citrato de clomifeno (CC). A posologia inicial deve ser de 50mg ao dia durante cinco dias, a partir do 3º, 4º ou 5º dia do ciclo. O início mais precoce da medicação pode resultar em desenvolvimento folicular múltiplo. Deve-se aumentar a dose inicial em 50mg até um máximo de 200mg nos casos em que não se obteve resposta ovulatória. Cerca de 50% a 80% das pacientes apresentam ovulação utilizando doses de 50mg a 200mg por dia, e 40% a 50% engravidam²⁹(B), entretanto as taxas de gravidez são baixas com doses acima de 100mg³⁰(D), sendo preferível a opção por outros esquemas de indução da ovulação.

Drogas que diminuem os níveis de insulina podem ser utilizadas, de forma isolada ou em associação ao CC, em pacientes com SOP resistentes ao CC. Alguns autores preconizam a utilização destas drogas como tratamento de primeira linha em pacientes com diagnóstico de SOP⁹(D), mas são necessários estudos comparando os resultados aos obtidos com a utilização isolada de CC. A droga mais utilizada e que apresenta maior segurança é a metformina. As pacientes candidatas à utilização da metformina devem apresentar funções hepática e renal normais⁹(D). Com o objetivo de evitar os efeitos colaterais gastrointestinais, a droga deve ser administrada às refeições e deve-se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (500mg por dia) e ir aumentando progressivamente (até 2000mg por dia)⁹(D). A utilização isolada da metformina (1500mg/dia a 2000mg/dia) promove a ovulação em 78% a 96% das pacientes²⁷(D). Quando associada

ao CC, aumenta as taxas de ovulação e gravidez em pacientes previamente resistentes ao CC³¹(B). A troglitazona, na dose de 400mg/dia, melhora as taxas de ovulação e o hirsutismo³²(B) e também aumenta as taxas de ovulação em pacientes resistentes ao CC³³(C), mas tem como desvantagem a hepatotoxicidade, exigindo monitorização constante da função hepática³³(C). Por este fato, deve-se dar preferência à utilização da metformina, a qual também não apresenta efeitos teratogênicos³⁴(C). Nas pacientes resistentes ao CC, deve-se retornar à dose inicial de 50mg por dia após a associação da metformina⁹(D).

Pacientes com níveis elevados de DHEAS são mais resistentes ao CC³⁵(C) e podem beneficiar-se da administração de corticóide (0,5mg de Dexametasona ou 5mg de Prednisona, à noite)³⁶(B).

As gonadotrofinas são administradas na dose inicial de 75 UI por dia, iniciando-se nos primeiros cinco dias de sangramento menstrual (natural ou induzido), desde que a ultra-sonografia demonstre endométrio fino (< 6 mm) e ausência de cistos ovarianos³⁷(D). O ajuste da dose inicial deve ser realizado após pelo menos cinco dias de medicação, e baseia-se no desenvolvimento folicular ao ultrassom³⁷(D). A ovulação é desencadeada através da gonadotrofina coriônica (5000 a 10000 UI, dose única), administrada no dia em que pelo menos um folículo atinja mais de 18mm³⁸(D). Deve-se cancelar o ciclo quando houver mais de quatro folículos com mais de 14mm de diâmetro médio ou mais de 3 folículos acima de 16mm, para se evitar a gravidez múltipla e a síndrome de hiperestímulo ovariano^{38,39}(D). Em ciclos subseqüentes, a dose inicial é determinada pela resposta pré-

via da paciente, podendo ser reduzida ou aumentada³⁸(D).

Parece haver benefício com a utilização de análogo do GnRH previamente à indução da ovulação, com aumento das taxas de gravidez e redução das taxas de abortamento³⁹(B). Nesses casos, torna-se obrigatória a suplementação hormonal na fase lútea com progesterona ou hCG.

A fertilização *in vitro* (FIV) pode ser utilizada nos casos em que a estimulação ovariana foi exagerada, com o objetivo de evitar o cancelamento do ciclo. Pacientes com SOP parecem ter maior risco de abortamento após FIV⁴⁰(B). Gestações têm sido obtidas em pacientes com SOP após maturação *in vitro* de oócitos⁴¹(B), podendo ser uma opção para pacientes com má resposta ao tratamento medicamentoso ou risco de hiperestímulo ovariano.

PREVENÇÃO DE CONSEQÜÊNCIAS A LONGO PRAZO

A mudança de hábito de vida, com prescrição de dieta e exercício físico, consiste no tratamento de primeira linha. A perda de peso favorece a redução dos níveis androgênicos, melhora o perfil lipídico e diminui a resistência periférica à insulina, contribuindo assim para o retorno dos ciclos ovulatórios e prevenção do diabetes e doenças cardiovasculares⁴²(D).

Contraceptivos hormonais orais de baixa dosagem podem ser utilizados para o controle da irregularidade menstrual, contribuindo assim para a redução do risco de câncer endometrial⁴³(D).

A metformina tem demonstrado alguns resultados positivos no que diz respeito a esse item, porém os estudos ainda apresentam-se em pequeno número⁷(D).

REFERÊNCIAS

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61.
2. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505-13.
3. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with increase risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98:33S-39S.
4. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9:219-22.
5. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
6. Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59:544-9.
7. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:209-15.
8. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-9.
9. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21:310-4.
10. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:397-408.
11. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: A note of cautious optimism. *Hum Reprod* 2002; 17:853-6.
12. Golland IM, Elstein ME. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687:263-71.
13. Cullberg G, Hamberger L, Mattsson LA, Mobacken H, Samsioe G. Lipid metabolic studies in women with a polycystic ovary syndrome during treatment with a low-dose desogestrel-ethinylestradiol combination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:203-7.
14. Sobbrío GA, Granata A, D'Arrigo F, Arena D, Panacea A, Trimarchi F, et al. Treatment of hirsutism related to micropolycystic ovary syndrome (MPCO) with two low-dose oestrogen oral contraceptives: a comparative randomized evaluation. *Acta Eur Fertil* 1990; 21:139-41.

15. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 26:893-912.
16. Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Motta ELA. Síndrome dos Ovários Policísticos. In: Busso NE, Acosta AA, Remohi J, editores. *Indução da ovulação*. São Paulo: Ed Atheneu; 1999. p. 65-68.
17. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hiperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43:647-54.
18. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
19. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1470-4.
20. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril* 1982; 37:168-74.
21. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978; 51:265-9.
22. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75:310-5.
23. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1626-32.
24. Mitwally MF, Kucsu NK, Yalcinkaya TM. High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:2700-3.
25. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in the management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1979; 16:241-5.
26. Hoffman D, Lobo RA. Serum dehydroepiandrosterone sulfate and the use of clomiphene citrate in anovulatory women. *Fertil Steril* 1985; 43:196-9.
27. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone on ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41:844-8.

28. Balen A. Polycystic ovary syndrome: mode of treatment. In: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, editors. *Female Infertility Therapy*. London: Ed Martin Dunitz; 1999. p.45-67.
29. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59:527-31.
30. Ludwig M, Finas DF, al-Hasani S, Diedrich K, Ortmann O. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 1999; 14:354-8.
31. Cha KY, Han SY, Chung HM, Choi DH, Lim JM, Lee WS, et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:978-83.
32. Pugeat M, Ducluzeau H. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999; 58:41-6.
33. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann of Intern Med* 2000; 132:989-93.
34. Macklon NS, Imani B, Fauser BCJM. Optimizing protocols for ovulation induction. In: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, editors. *Female Infertility Therapy*. London: Ed Martin Dunitz; 1999. p.75-83.
35. Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Rev Paul Med* 1996;114:1222-5.
36. Goldzieher BJ, Green JA. The polycystic ovary I: clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metabol* 1962; 22:325-38.
37. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-23.
38. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:89-94.
39. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:231-4.
40. Muderris II, Bayram F, Guven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73:984-7.
41. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A,

- et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1304-10.
42. Dunaif A, Scoff D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulinsensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299-306.
43. Cataldo NA, Abbasi F, Mclaughlin TL, Lamendona C, Reaven GM. Improvement in sensitivity followed by ovulation and pregnancy in a woman with polycystic ovary syndrome who was treated with rosiglitazone. *Fertil Steril* 2001; 76:1057-9.
44. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001122.