



Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências da Saúde

Síndrome do Ovário Poliquístico

Tese para obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Liliana Mendes

Ana Lília Mocito Candeias

Lisboa, 30 de Outubro de 2013

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Faculdade de Ciências da Saúde

Síndrome do Ovário Poliquístico

Tese de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Liliana Mendes

Ana Lília Mocito Candeias

Lisboa, 30 de Outubro de 2013

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Liliana Mendes por me ter ajudado a terminar esta etapa, importante na minha vida académica.

Agradeço, também à Professora Patrícia Marques por me ter dado o 'empurrão' inicial desta etapa, bem como a sua inteira disponibilidade.

Agradeço, principalmente, aos meus familiares e ao meu namorado que muito me têm ajudado e apoiado nestes meses tão complicados. Obrigada pelo carinho prestado.

Resumo

A síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma doença endócrina, que se desenvolve nas mulheres em idade reprodutiva. A sua etiologia ainda não está bem esclarecida, pelo que é necessário desenvolver mais estudos neste âmbito.

Esta doença tem várias implicações na mulher, a nível fisiológico, psicológico e socioeconómico, afetando a sua qualidade de vida.

As manifestações clínicas que caracterizam a SOP são a acne, o hirsutismo, a infertilidade, a anovulação, ovários poliquísticos e hiperandrogenia.

O tratamento consiste, principalmente, por tratar as alterações hormonais a que a mulher fica sujeita, reduzindo os níveis de androgénio, no órgão feminino. No entanto, a terapêutica utilizada é também eficaz no tratamento das implicações metabólicas e psicológicas, como a resistência à insulina e a depressão e ansiedade.

Índice

1. Lista de Acrónimos.....	Pág. 6
2. Introdução.....	Pág. 7
3. Diagnóstico e Apresentação Clínica da Doença.....	Pág. 8
3.1. Fisiopatologia.....	Pág. 9
3.2. Consequências Fisiológicas, Psicológicas e Socioeconómicas.....	Pág. 12
4. Tratamento na SOP.....	Pág. 14
4.1. Acne e Hirsutismo.....	Pág. 15
- Contracetivos Orais.....	Pág. 15
- Anti-androgénios.....	Pág. 15
4.2. Indução da ovulação.....	Pág. 17
- Citrato de Clomifeno.....	Pág. 17
- Hormona Folículo-Estimulante (FSH).....	Pág. 17
- Técnicas cirúrgicas.....	Pág. 17
4.3. Distúrbios Metabólicos.....	Pág. 20
- Antidiabéticos Orais.....	Pág. 20
- Biguanidas (Metformina)	
- Glitazonas (Pioglitazona)	
4.4. Terapêutica Emergente.....	Pág. 23
- Farmacológica.....	Pág. 23
- Estatinas.....	Pág. 23
- Não Farmacológica.....	Pág. 24
- Acupuntura.....	Pág. 24
- Medicina Chinesa.....	Pág. 25
- Suplementos Dietéticos.....	Pág. 25
- Exercícios Chineses.....	Pág. 25
5. Discussão/Conclusão.....	Pág. 28
6. Bibliografia.....	Pág. 29

1. Lista de Acrónimos

ACTH – Hormona Adrenocorticoide

DM₂ – Diabetes Mellitus tipo 2

FSH – Hormona Folículo Estimulante

GnRH – Hormona de Ligação às Gonadotrofinas

HMG – CoA - 3-Hidroxi 3-Metilglutaril Coenzima A

IGF-1 – Fator de Crescimento da Insulina

IGFBP-1 – Fator de Crescimento da Insulina da Proteína de Ligação

LH – Hormona Luteinizante

SHBG – Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

11 β HSD – 11 β – Hidroxiesteróide Desidrogenase

2. Introdução

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é uma disfunção endócrina que ocorre em mulheres em idade fértil. A ocorrência da doença é entre 5-10% e a sua etiologia é relativamente desconhecida. No entanto pensa-se estar relacionada com a interação entre fatores ambientais, comportamentais e genéticos. A SOP é caracterizada por ser uma patologia com uma apresentação clínica heterogénea que difere de mulher para mulher¹⁻³.

Esta é uma doença com um grande impacto na mulher em idade reprodutiva, sendo diagnosticada frequentemente durante as consultas ginecológicas. A prevalência de SOP na Europa é de 6,5 a 8%, enquanto que nos Estados Unidos é de 4 a 12%. Embora a prevalência se mostre, relativamente elevada, em zonas opostas do globo terrestre, a verdade é que a etnia a que a mulher pertence, faz com que alguns dos sintomas de SOP prevaleçam mais numas do que noutras. O estilo de vida que a mulher apresenta influencia bastante a ocorrência da doença e dos seus sinais e sintomas⁴.

A doença é caracterizada pela apresentação de sinais clínicos quer a nível psicológico, hormonal ou reprodutivo e metabólico. Os sinais psicológicos surgem quando a função psicológica é afetada pela imagem negativa que uma mulher com SOP apresenta, pela baixa auto-estima, e por uma disfunção psicosssexual. Quando existem estes sinais, surge um estado de depressão e ansiedade, que se agrava com o evoluir da doença. Os sinais hormonais e reprodutivos caracterizam-se pelo aumento dos níveis de androgénio, anovulação, infertilidade e ovários poliquísticos. Por último ainda é possível definir os sinais metabólicos como um aumento de peso e ocorrência de pré-diabetes⁵.

Como esta doença tem uma etiologia multifatorial, o tratamento tem como objetivo contribuir para o aumento da qualidade de vida da mulher. As classes terapêuticas utilizadas com mais frequência são os contraceptivos orais e anti-androgénios, administrados para tratamento da acne e do hirsutismo; - os antidiabéticos orais, que se utilizam para reduzir o risco de efeitos metabólicos e induzir a ovulação; - o citrato de clomifeno utilizado com primeira linha no tratamento da anovulação; e técnicas mais invasivas, utilizadas como segunda linha, como a cirurgia laparoscópica ovariana ou a cirurgia bariátrica. Com o evoluir da medicina já existe quem recorra a técnicas orientais, como a medicina chinesa, a acupuntura e o tai chi¹.

Este trabalho pretende deste modo dar a conhecer os aspetos mais comuns da Síndrome do Ovário Poliquístico, bem como o impacto da doença na vida de uma mulher em idade fértil e os problemas mais causais.

3. Diagnóstico e apresentação clínica

Quando se pretende diagnosticar esta doença, os critérios que se encontram em vigor na Europa, na Ásia e Austrália, são os 'critérios de Rotterdam'. Estes critérios são baseados em análises críticas aos sinais de SOP, sendo eles oligo e/ou anovulação; - hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; - observação de ovários poliquísticos através de ecografias. O diagnóstico para a doença é positivo quando dois destes critérios se encontram presentes. Para que o ocorra um diagnóstico correto existem vários fatores a ter em conta, como é o caso do estilo de vida da doente, do genótipo, etnia e ambiente a que a mesma se encontra exposta. Por este motivo são necessários exames regulares que avaliam os sintomas e sinais clínicos apresentados por uma doente com SOP⁵.

É de salientar que o diagnóstico de SOP varia conforme os sinais e sintomas que são apresentados, bem com a sua população em estudo.

Como a SOP é ainda uma doença com etiologia desconhecida, tende a caracterizar-se pela ocorrência de alterações hormonais, tais como, hiperandrogenia, amenorreia crónica, ciclos anovulatórios, ovários poliquísticos, hirsutismo, acne e infertilidade^{1,2,6}.

Conhecidas as consequências da doença, destaca-se ainda a modificação morfológica do ovário e o excesso de androgénio no mesmo órgão, traduzindo-se em fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, como a resistência à insulina, a hiperinsulinémia, a obesidade visceral, a inflamação endotelial, a hipertensão e a dislipidémia (figura 1)^{1,2}.

A SOP, compromete a qualidade de vida das mulheres afetadas, pois além das consequências físicas na saúde, surge ainda o desgaste psicológico traduzido em depressão e ansiedade^{1,2}.

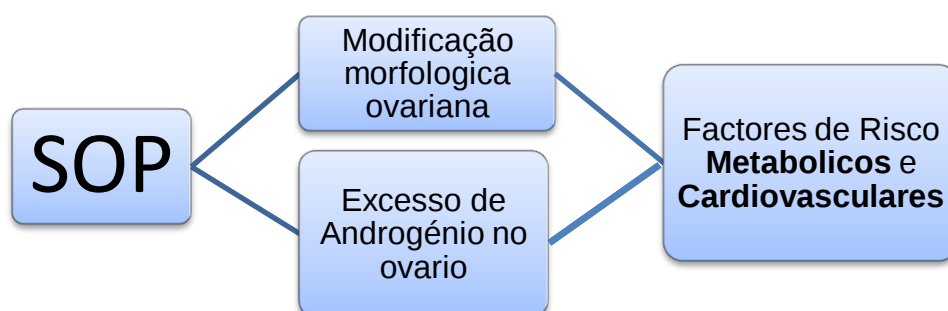


Figura 1. Consequências da SOP

3.1. Fisiopatologia

O excesso de androgénio no ovário é um dos principais fatores etiológicos de SOP, a sua caracterização fisiopatológica permite explicar a doença e as suas consequências. Considera-se que a SOP resulte num ciclo vicioso com vários fatores que levam ao mesmo ponto de partida, ou seja, o excesso de androgénio no órgão feminino (figura 2). Deste modo, as teorias propostas para tal facto são: uma disfunção na insulina que leva ao aparecimento de resistência insulínica e hiperinsulinémia; - uma neuropatia que aumenta a ação da hormona luteinizante (LH); - uma alteração na síntese de androgénio e uma disfunção no metabolismo do cortisol que leva ao aumento da produção de androgénio adrenal⁷.

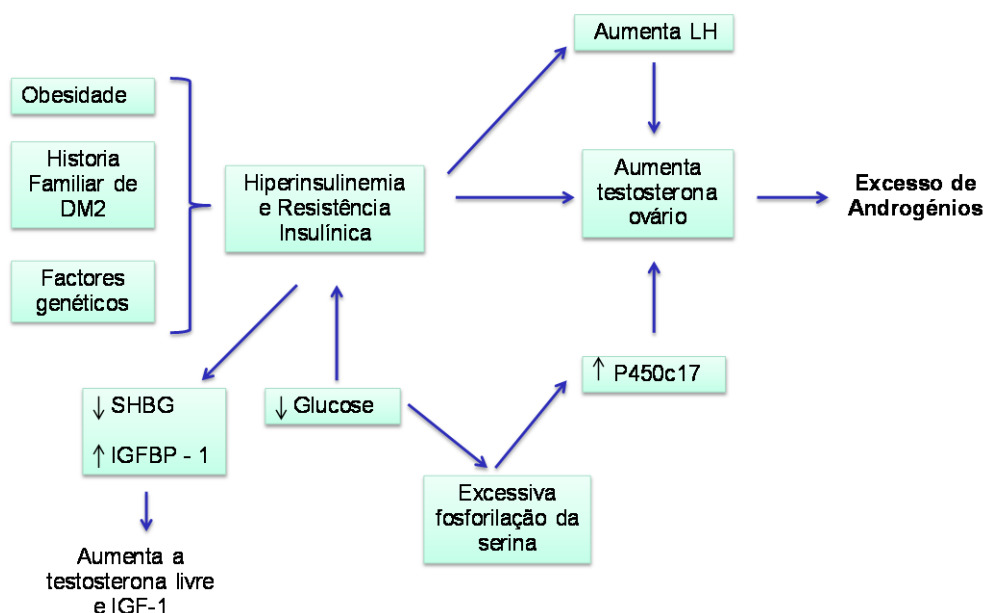


Figura 2. Vias que levam ao excesso de Androgénio em SOP

Clinical Endocrinology [Volume 60, Issue 1](#), pages 1-17,2003

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x/full#1>

A resistência à insulina define-se como uma diminuição da sensibilidade para a captação da glucose, pelos tecidos com características independentes, como o tecido adiposo e o músculo⁸.

Foi demonstrado num estudo que compara mulheres magras e com excesso de peso que têm SOP, que a obesidade é uma das causas que leva à resistência à insulina. Apesar de se verificar uma diminuição da sensibilidade à insulina verifica-se também uma disfunção das células β- pancreáticas tendo como consequência um aumento da

secreção de insulina em condições basais e uma diminuição em condições pós-prandiais, este problema leva ao aparecimento de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com SOP.

A fosforilação excessiva de serina num recetor insulínico pode ser outro mecanismo que explica o aparecimento de resistência à insulina, explicando-se através da modulação do citocromo P450c17. Assim, a serina aumenta a atividade desta enzima resultando em hiperandrogenismo (figura 2).

O hiperandrogenismo pode ser caracterizado como bioquímico ou clínico ocorrendo em mais de 60% das doentes com SOP. Para que seja diagnosticado hiperandrogenismo bioquímico, é necessário que se façam análises para medir os níveis de androgénio livre, das hormonas FSH, LH, estrogénio e progesterona. Esta avaliação é útil na medida em que permite determinar a fase do ciclo menstrual em que mulher se encontra⁵.

A hipersecreção da LH é uma das principais causas que podem explicar o excesso de androgénio. Esta hormona regula a produção de androgénio nas células da teca quando existe um ciclo normal de ovulação. Acredita-se que um aumento de LH se deve a uma elevada sensibilidade da GnRH (Hormona Libertadora das Gonadotrofinas) pituitária. Quando LH existe em excesso irá produzir excesso de androsterona, levando também a uma hiperatividade do citocromo P450c17^{6,7,9}.

Outra hipótese que foi estudada sugere que existem mulheres com SOP que têm baixa concentração de LH mas por outro lado tem excesso de androgénio, sendo hiperandrogénicas. A principal diferença encontrada neste estudo é o facto de estas mulheres serem obesas⁶.

Segundo Rosenfield *et al*, num ciclo de ovulação normal, a LH tem um decréscimo o que faz diminuir as células da teca e consequentemente a produção de androgénio, este mecanismo não se verifica na SOP, uma vez que existe uma disfunção endócrina que leva a que seja contrariado o mecanismo normal de ciclo de ovulação^{6,7}.

Com o decorrer do tempo mais hipóteses sobre as causas do excesso de androgénios têm sido estudadas, nomeadamente o envolvimento do fator de crescimento da insulina (IGF-1), que potencia os recetores de LH e aumenta a produção de androgénio donde resulta o aumento dos níveis desta hormona no ovário.

No organismo existe um modulador do IGF-1, designado fator de crescimento da insulina da proteína de ligação, o IGFBP- 1, que quando se encontra em supressão provoca um aumento do IGF-1 que juntamente com a LH estimula as células da teca intersticiais nas gónadas femininas a produzir androgénio^{6,7}.

Apesar de muitas hipóteses terem sido estudadas ainda nenhuma delas explica corretamente a disfunção que leva à hipersecreção de LH, contudo esta anormalidade

ocorre em 1/3 das mulheres que apresentam a síndrome, notando-se que não têm excesso de peso. Assim, pressupõe-se que a razão para que isto aconteça se deva ao facto de existir uma lesão primária no ovário, que causa hipersecreção secundária de LH para compensar o ovário afectado^{6,7}.

Além das hipóteses anteriormente descritas, sugere-se também que mulheres com SOP apresentam um aumento da 17- hidroprogesterona e androsterona em resposta a LH, devido a uma desregulação enzimática.

Quando comparados ovários poliquísticos e ovários normais, verifica-se que na SOP existe um aumento de progesterona e androsterona estimulada pela LH, no entanto esta explicação não se deve somente à exposição das células da teca a elevadas concentrações da hormona luteinizante⁷.

Estudos clínicos recentes mostram que a hiperandrogenia associada à SOP é devido a uma malformação intrínseca nas células da teca ovarianas.

Analisadas as hipóteses supracitadas que levariam ao excesso de androgénio nos órgãos femininos propõe-se que um aumento do metabolismo do cortisol seja também um dos candidatos, pois segundo dados antigos, afeta cerca de 25% das mulheres com SOP⁷. Segundo o mecanismo normal da via do cortisol, existe inativação irreversível da 5 α -redutase e 5 β -redutase, enzimas fundamentais na síntese do cortisol, bem como a conversão de cortisona pelo 11 β HSD (11- β hidroxisteroide desidrogenase) no fígado e tecido adiposo. Em mulheres que apresentam SOP, o aumento do metabolismo do cortisol periférico dá-se porque existe aumento da atividade da 5 α -redutase e diminuição da atividade da 11- β HSD, isto faz com que exista um aumento compensatório da ACTH (hormona adrenocorticoide), que faz com

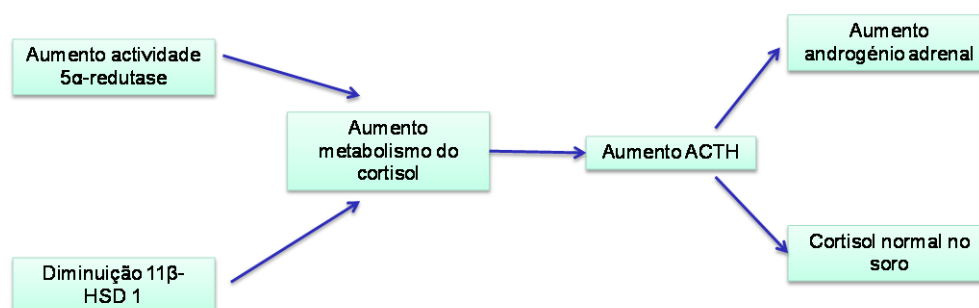


Figura 3. Mecanismo Proposto para que aumento do cortisol periférico desenvolva SOP

Clinical Endocrinology [Volume 60, Issue 1](#), pages 1-17, 2003.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x/full#f3>

que os níveis de cortisol no soro se mantenham e exista excesso de androgénio adrenal (Figura 3)⁷.

3.2. Consequências Fisiológicas, Psicológicas e Socioeconómicas

Tal como todas as doenças, a SOP tem consequências a nível fisiológico, psicológico e socioeconómico, que afetam a qualidade de vida de uma mulher. Como esta síndrome se manifesta apenas em mulheres, torna-o por si só um motivo de preocupação. Os principais distúrbios psicológicos implicados aparecem numa prevalência de 50%, sendo eles a depressão major e a ansiedade^{9,10}.

Em relação às complicações fisiológicas que caracterizam SOP, os distúrbios metabólicos e cardiovasculares são os mais relevantes. Como supracitado, mulheres com SOP apresentam frequentemente um IMC elevado e correm ainda o risco de desenvolvimento de resistência à insulina, intolerância à glucose e dislipidémia^{1,7}.

A dislipidémia caracteriza-se por um aumento do colesterol total, LDL (lipoproteínas de baixa densidade), TG (triglicéridos) e uma diminuição do HDL (lipoproteínas de elevada densidade), na SOP a prevalência desta doença aparece em 70% dos casos existentes^{1,7}.

No seguimento do mesmo verifica-se o aparecimento de uma síndrome metabólica em que a resistência à insulínica e a hiperinsulinémia estão implicadas¹.

A síndrome metabólica leva ao desenvolvimento de risco cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2¹¹. Este define-se como uma disfunção do tecido adiposo, que leva ao metabolismo anormal dos ácidos gordos livres e à libertação de adipocitocinas que são responsáveis por ações inflamatórias e resistência à insulina^{7,11,12}.

Estas doentes tornam-se vulneráveis a distúrbios psicológicos porque surgem problemas a nível físico, como a obesidade que provoca uma mudança a nível corporal. Deste modo, as mulheres sentem-se complexadas por não gostarem da sua imagem corporal e acabam por se isolar e viver em angústia por não se sentirem como as outras mulheres. Na SOP a depressão está associada a distúrbios observados num neurotransmissor, a serotonina, consequência dos níveis anormais de androgénios. A redução da concentração de serotonina tem como consequência diminuição do humor, a falta de vontade em realizar atividade física, e o aumento do consumo de hidratos de carbono. Além destes factos, existe ainda um aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise e dos níveis de cortisol responsáveis também pelas alterações psicológicas e acumulação de gordura, respetivamente.

Como a infertilidade é também umas das consequências de SOP, o pensamento constante que a mulher apresenta em querer engravidar prejudica-a a nível conjugal,

gerando discussões junto do seu companheiro. A ansiedade é outro dos problemas que a prejudicam, a nível endócrino, pois como se encontra em constante agitação o seu estado psicológico não está preparado para mudanças hormonais como as que ocorrem na gravidez.

Existem casos em que os distúrbios hormonais têm implicações psicológicas, pois a acne e o hirsutismo provocam na pessoa sentimentos de frustração e tristeza, refletindo o seu aspeto exterior no seu interior, agravando assim os distúrbios psicológicos^{7,9,10}.

Para além da depressão e ansiedade, mulheres que apresentam a SOP podem ainda sofrer de sensibilidade interpessoal e sintomas obsessivo-compulsivos. Quando apresentam os distúrbios psicológicos acima descritos, as doentes recorrem a desordens alimentares, como a bulimia, iniciando episódios que levam à diminuição da sensibilidade da insulina, associando-se a mudança morfológica do ovário^{7,9,10}.

Dadas as complicações psicológicas e fisiológicas surgem as socioeconómicas, devido a gastos extra que a doente fará para melhorar a qualidade de vida bem como o seu bem-estar psicológico, pois começam a surgir os tratamentos de infertilidade e de dermocosmética para tratar lesões decorrentes da doença. Como a doença também provoca mudanças corporais a mulher tende resguardar-se da sociedade em que se insere alterando o ambiente social à sua volta.

4. Tratamento na Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP)

A síndrome do ovário poliquístico é responsável por alterações a nível hormonal que têm um impacto negativo a nível psicológico e físico. No entanto é possível recorrer a terapêuticas farmacológicas que contribuam para a regulação das alterações hormonais características da SOP.

O tratamento farmacológico pode ser indicado para a regulação da menstruação, o hirsutismo, a acne e a infertilidade. No caso da acne e hirsutismo, a terapêutica envolve a redução dos níveis de androgénio, recorrendo ao uso de contraceptivos orais e anti-androgénios. Quando se pretende induzir a ovulação e consequentemente normalizar a menstruação a primeira linha de tratamento são estimulantes da FSH, pois na anovulação esta hormona encontra-se em baixa concentração.

As terapêuticas disponíveis para induzir a ovulação são o citrato de clomifeno, a FSH pura ou em alguns casos, quando ambos os tratamentos não resultam, induzir a ovulação através de laparoscopia. No entanto como referido anteriormente, doentes com SOP, apresentam também uma disfunção metabólica, como a resistência à insulina e a diabetes mellitus tipo 2, pelo que também é necessário recorrer à terapêutica farmacológica para tratar estas patologias¹³. Deste modo, é recomendado o uso de hipoglicemiantes orais, como as biguanidas (metformina) e as glitazonas (pioglitazona e rosiglitazona (retirada do mercado português)). Estes além de melhorarem os distúrbios metabólicos ocorridos na SOP, normalizam também a menstruação e induzem a ovulação¹⁴.

Quando estas terapêuticas não resultam é necessário recorrer a terapêuticas emergentes, que podem ser farmacológicas e não farmacológicas, contribuindo para que a mulher com SOP tenha uma melhor qualidade de vida. As estatinas, são uma classe terapêutica usada no tratamento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, podem ser consideradas uma opção terapêutica de SOP, pois contribuem para a correção da dislipidemia e diminuição dos fatores de risco cardiovasculares característicos desta patologia. Ainda relativamente a terapêuticas emergentes, é de referir as medicinas alternativas, nomeadamente a acupuntura, medicinas chinesas e suplementos dietéticos, existindo evidência que contribuem para reduzir a severidade dos sintomas em SOP¹.

A medicina continua a estudar terapias alternativas para o tratamento dos sintomas descritos, continuando a surgir estudos da doença em vários grupos étnicos, identificando-se a sua origem genética e metabólica, tentando esclarecer-se a origem de SOP e definindo a susceptibilidade do mesmo para a ocorrência de determinados factores de risco¹¹.

3.3. Acne e Hirsutismo

A acne e o hirsutismo são as primeiras manifestações da SOP. A acne é uma doença que ocorre na pele e afeta maioritariamente a face, tendo características inflamatórias. Os seus sinais são excesso de gordura na pele criando comedões que podem atingir camadas mais profundas da pele¹⁵. O hirsutismo caracteriza-se por um crescimento excessivo de pêlo nas mulheres em duas zonas anatómicas características da distribuição masculina.

A terapêutica medicamentosa para estes sintomas envolve a redução dos níveis de androgénio através de vários mecanismos como, a supressão de androgénio adrenal ou ovariano, alteração da ligação de androgénio no plasma, inibição da ação do androgénio nos tecidos alvo e diminuição da conversão de androgénio por precursores de androgénio ativo. Deste modo a terapêutica farmacológica que é utilizada para tratar estes sintomas irá atuar nestes mecanismos e fará com que os níveis de androgénio diminuam^{13,16}.

A terapêutica de primeira linha para tratamento da acne e hirsutismo são os contraceptivos orais combinados (progestagénio e estrogénio). A maior parte dos contraceptivos orais tem na sua forma estrogénica o etinil-estradiol ou mestranol, que atuam na diminuição da LH, com consequente diminuição nos níveis de androgénio, levando a um aumento da SHBG. Estes fármacos atuam em muitas fases da fisiopatologia da doença, pois também têm demonstrado efeito diminutivo na ACTH. Os estrogénios levam ainda a uma hipossecreção das células sebáceas, o que faz diminuir o sebo na pele e assim contribuir para a resolução da acne.

O contraceptivo utilizado no tratamento é combinado, assim o progestagénio tem muita influência na eficácia do mesmo, no entanto deve-se usar uma progestina com baixo ou nenhum potencial androgénico, como é o caso do diacetato de etinodiol ou do desogestrel. A combinação do etinil-estradiol com um análogo da espironalactona, a drospirenona, tem sido recentemente usado por ter uma atividade anti-androgénica e anti-mineralocorticóide¹³.

O acetato de ciproterona é um fármaco que atua de modo a inibir a ligação da testosterona e da dihidrotestosterona ao seu recetor androgénico. Suprime ainda os níveis de LH e a concentração dos níveis de androgénio, diminuindo a concentração da 5-redutase, aumentando a clearance metabólica da testosterona e o aumento da SHBG. Além do efeito anti-androgénico que exerce, também atua na acne e na seborreia, sendo o efeito dependente do ciclo do pêlo. Sendo classificado como anti-androgénico efetivo e tendo propriedades progestagénicas, utiliza-se frequentemente a associação acetato de ciproterona/ etinil-estradiol levando a uma diminuição do

hiperandrogenismo^{1,6,13}. Tal como todos os fármacos, o acetato de ciproterona tem efeitos secundários nomeadamente náuseas, fadiga, diminuição da libido, aumento de peso, dores de cabeça e muito raramente, hepatotoxicidade.

A espironolactona atua por antagonismo à aldosterona, sendo também um inibidor competitivo dos recetores de androgénio, resultando numa inibição da produção de androgénio. É um anti-mineralocorticoide potente que tem sido desenvolvido como um análogo progestacional. Tal como o acetato de ciproterona tem-se mostrado efetivo quando administrado em várias doses (cerca de 100-200mg diárias). Os seus efeitos secundários mais marcados são hipercalémia e hipotensão, no entanto também pode provocar irregularidades no ciclo menstrual, por isso, tende a associar-se a um contraceptivo oral, que previne uma gravidez, pois o fármaco pode causar malformação no feto^{1,9,13}.

A flutamida é um anti-androgénio não-esteróide sem atividade progestacional, estrogénica e androgénica. Atua de modo a inibir seletivamente os recetores de androgénio não esteroides, diminui ainda a conversão nos seus tecidos alvo da testosterona no seu metabolito ativo, a dihidrotestosterona^{1,13}.

Segundo estudos clínicos efetuados, sabe-se que 125mg diárias de flutamida exercem o seu efeito mínimo. A flutamida é um fármaco que tem de ser usado com precaução em doentes que apresentem doenças hepáticas, pois pode induzir distúrbios hepatotóxicos com pequenas doses. Assim não são aconselhadas doses superiores a 375mg diárias.

Os agonistas da GnRH têm-se mostrado efetivos no tratamento do hirsutismo, atuando através da inibição da função pituitária ovariana, suprimindo a secreção de androgénio e estrogénio. Quando usado isoladamente, este medicamento leva a uma diminuição dos níveis de estrogénio e da densidade mineral, assim sugere-se a utilização concomitante de um contraceptivo oral combinado para que exista uma redução do excesso de androgénio e dos efeitos secundários verificados^{13,16}.

A finasterida atua inibindo competitivamente 5 α -redutase. Os seus efeitos mostram-se benéficos sobretudo no hirsutismo, no entanto atua também nas células sebáceas, tendo efeito positivo também na acne¹³. Este fármaco torna-se mais efetivo quando administrado com o acetato de ciproterona, concomitantemente com contraceptivos orais combinados do que quando administrado apenas com contraceptivos orais. Um dos efeitos secundários mais marcados é uma possível malformação do feto numa gravidez, por isso se recomenda a utilização do contraceptivo¹⁶.

A eflornitina é um fármaco que é administrado topicamente para o hirsutismo facial e atua através da inibição direta da enzima ornitina descarboxilase, enzima necessária no crescimento do pêlo. O seu tratamento faz-se durante 8 semanas com a aplicação

diária. Esta terapêutica farmacológica pode ser combinada com o tratamento a laser (Figura 4)^{13,16}.

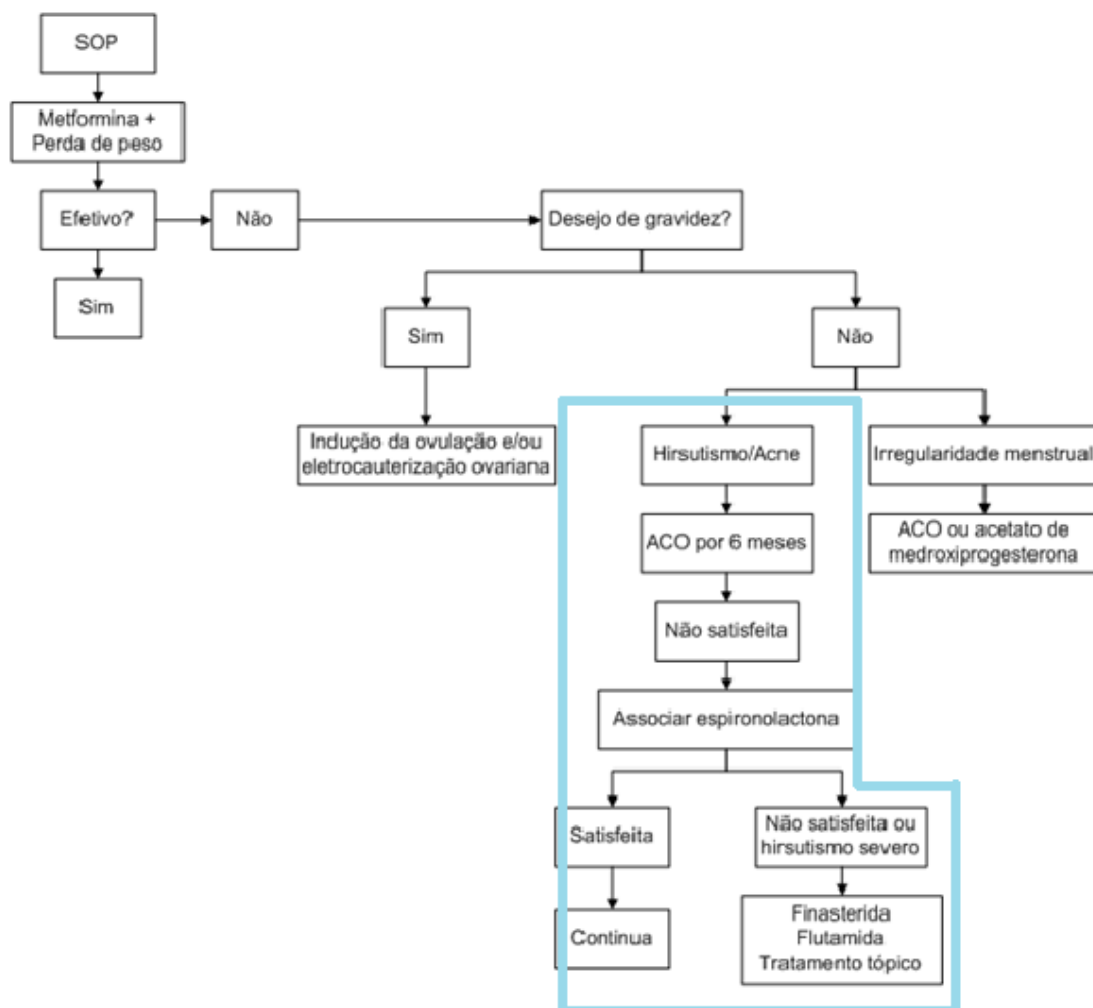


Figura. 4 Tratamento proposto para acne e hirsutismo em mulheres com SOP
www.medicinanet.com.br

3.4. Indução da ovulação

A anovulação é um dos problemas associado a SOP, sendo um fator muito importante para a mulher, pois causa-lhe problemas de infertilidade e a consequente impossibilidade de engravidar.

Deste modo recorre-se à indução da ovulação através de medicação que estimula a produção de óvulos no ovário.

O tratamento da infertilidade consiste em duas fases: - primeiro um tratamento não farmacológico, em que apenas se intervém no estilo de vida da paciente; - numa segunda fase recorre-se à terapêutica medicamentosa.

A indução da ovulação é feita recorrendo-se a fármacos como o citrato de clomifeno, a metformina, gonadotrofinas (FSH) ou técnicas cirúrgicas, como a laparoscopia ou a cirurgia bariátrica.

O citrato de clomifeno é a primeira linha no tratamento da indução da ovulação. Em relação ao seu mecanismo de ação, ele atua como antagonista dos recetores de estrogénio, interferindo através de feedback negativo na via de sinalização de estrogénio, deste modo aumenta a FSH, que por sua vez leva ao crescimento folicular onde se dá a ovulação^{13,16}. A dose inicial para o tratamento com citrato de clomifeno deve ser de 50mg diárias durante os 5 dias de um ciclo, no entanto a dosagem pode ser aumentada se não ocorrer ovulação, até um máximo de 200mg por dia.

A probabilidade de sucesso com este fármaco é bastante elevada, pois quando administradas as doses indicadas pelos especialistas, a ovulação é induzida em cerca de 80% de mulheres oligomenorreicas¹³. Nos casos em que se induz a ovulação, mais do que um óvulo pode ser desenvolvido, originando o nascimento de mais do que um bebé, sendo este um dos problemas consequentes da utilização do fármaco. Quando se utiliza esta terapêutica por um longo período de tempo, o cancro do ovário torna-se um risco para estas mulheres. Os efeitos secundários que surgem com maior frequência durante o tratamento são cefaleias, visão turva e mudanças de humor repentinas.

Estudos recentes indicam que a metformina é um excelente candidato para ocupar o lugar do citrato de clomifeno para indução da ovulação, de forma concomitante ou isoladamente. Em 2009 foi publicada uma meta-análise, que evidência que a ocorrência de ovulação, fecundação e nascimentos era igual em ambos os fármacos. No entanto existe uma desvantagem na utilização de metformina, como indutor da ovulação, que é o facto de ser necessário utilizar o fármaco durante um maior período de tempo para obter o efeito pretendido, verificando-se o citrato de clomifeno, neste caso mais eficaz^{17,18}.

Quando a administração de citrato de clomifeno não se mostra eficaz, os tratamentos de segunda linha são: a associação da metformina ao citrato de clomifeno como primeira hipótese; - a metformina isoladamente quando a mulher apresenta um IMC inferior a 30kg/cm²; - as gonadotrofinas (FSH); - a cirurgia laparoscópica ovariana ou a cirurgia bariátrica.

A opção da utilização das gonadotrofinas, consiste na injeção da FSH no seu estado puro, por esta se encontrar em baixas concentrações no organismo. Quando injetada

esta hormona provoca o crescimento folicular e desenvolve folículos maduros que darão origem a uma ovulação. Este tratamento quando comparado com o anterior torna-se mais dispendioso e requer elevado rigor e constante monitorização por parte do clínico que o efetua. Como tem uma margem terapêutica muito estreita, atinge rapidamente o limiar pretendido causando o desenvolvimento de vários folículos maduros prontos para a ovulação¹⁶. A FSH é administrada para induzir a ovulação, desta forma é possível determinar a data da ovulação para se proceder à fecundação e a mulher engravidar.

Quando existe uma anovulação significa que existem baixos níveis de FSH e uma paragem do folículo de crescimento nas fases finais da maturação. A medicação que é usada para tratamento da SOP pretende diminuir vários fatores (p.e. LH, androgénios e níveis de insulina) que levam direta ou indiretamente ao problema em causa¹⁶.

Com o decorrer do tempo, o interesse pelo processo cirúrgico que leva a indução da ovulação tem-se mostrado útil e progressivo. O método utilizado designa-se laparoscopia. É uma técnica mais invasiva mas com um índice de benefício superior às técnicas anteriormente faladas. A cirurgia laparoscópica ovariana surge em 1984 e é utilizada como tratamento de segunda linha na infertilidade em mulheres com SOP, quando existe resistência ou falha da terapêutica com citrato de clomifeno. Consiste numa cirurgia na zona do abdómen que permite aceder à região ovariana e queimar tecidos adjacentes do ovário. Esta cirurgia apesar de invasiva apresenta vantagens como o facto de restabelecer mono-ovulações regulares e tornar-se mais rentável do que outro procedimento, diminuindo o risco de aborto e gravidezes múltiplas^{5,13}. Quando se induz a ovulação por laparoscopia, em alguns casos, pode-se associar o citrato de clomifeno ou gonadotrofinas que levam ao aumento do sucesso de uma gravidez¹³.

Como a obesidade é muito frequente nestas mulheres o recurso a cirurgias bariátricas tem aumentado, estas são uteis no tratamento de segunda linha em mulheres inférteis e com um IMC superior a 35 kg/m². A cirurgia bariátrica torna-se necessária quando as mulheres já não respondem a uma alteração dos seus hábitos alimentares, como diminuição das energias ingeridas e prática de exercício físico⁵.

Os efeitos secundários que esta técnica apresenta são uma má absorção de nutrientes, má nutrição e desordens alimentares.

Neste caso existe ainda a possibilidade de administração de inibidores da aromatase, com o letrozol e o anastrozol. Os inibidores da aromatase inibem a biossíntese de estrogénio, interferindo através de feedback no hipotálamo e pituitária, tendo como consequência um aumento da FSH que causa uma estimulação ovariana⁵.

No entanto estes fármacos devem ser usados apenas quando existe uma resistência ao citrato de clomifeno, por isso são fármacos de segunda linha.

Os seus efeitos secundários são sobretudo gastrointestinais, cefaleias, astenia e rubor⁵.

3.5. Distúrbios Metabólicos

Com a evolução da síndrome do ovário poliquístico foram surgindo novos estudos que permitiram um melhor conhecimento sobre a doença, nomeadamente os fatores de risco cardiometabólico. Para avaliação deste risco deve ter-se em conta a idade, o peso, o IMC, o perímetro abdominal, o perfil lipídico, a pressão arterial e o estado glicémico, tratando estas características previne-se a progressão da doença⁵.

A resistência à insulina, consequência de SOP, tende a piorar as características reprodutivas e metabólicas da mulher, contribuindo para um agravamento da DM2 e do risco cardiovascular⁵.

Deste modo, recorre-se aos antidiabéticos orais como as biguanidas e as glitazonas, pois melhoram os níveis de insulina, prevenindo o excesso de insulina e de androgénio¹. Estas classes terapêuticas contribuem também para a regulação do colesterol e os triglicéridos¹⁴.

A metformina, classe das biguanidas, é um fármaco de primeira linha para o tratamento de distúrbios metabólicos, pois consegue atuar a nível da diminuição da resistência da insulina, hiperandrogenia, pressão sistólica e normaliza a menstruação, bem como uma ovulação normal¹⁴. Relativamente ao seu mecanismo de ação, inibe a gliconeogénese (formação de glucose) no fígado, e aumenta a ação da insulina periférica no músculo-esquelético, reduz a glucose no trato gastrointestinal e diminui a libertação de ácidos gordos livres no tecido adiposo^{1,14}.

A metformina é um fármaco que tem vários efeitos benéficos nas mulheres que apresentam a doença, pois melhora o perfil lipídico, diminuindo o colesterol e os triglicéridos, inibe diretamente a produção de androgénio e melhora a resistência à insulina e os níveis de glucose (figura 5)¹.

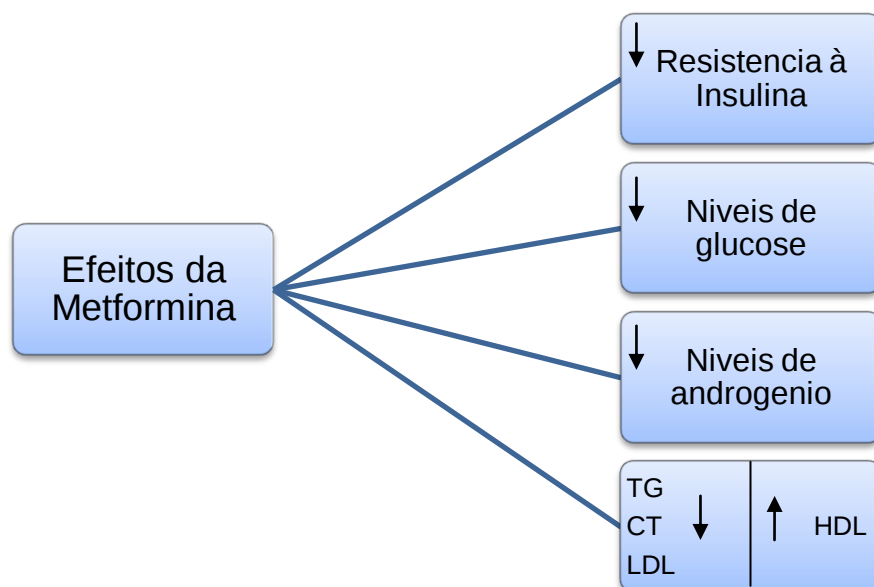


Figura 5. Efeitos da metformina nos distúrbios metabólicos de SOP

The Effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS, Pubmed, 2012

Alguns estudos recentes, sugerem que a metformina contribui para a saciedade das mulheres que apresentam a doença, através da reposição da secreção do neuropeptídeo Y, no entanto este mecanismo está ainda por esclarecer corretamente. Ao contribuir para uma redução do peso corporal, este fármaco pode ser administrado em doses elevadas que não ultrapassem os 2550mg, para que exista um melhor benefício neste sentido¹.

Ensaio clínico realizados a mulheres com SOP, utilizando a metformina como tratamento e um placebo mostram que não existe efeito adicional da metformina quando comparado com o seu análogo, no entanto refere-se que o tempo em que as mesmas permaneceram em análise não foi suficiente para se detetar variação de peso. Deste modo, foram efetuados novos ensaios, com uma duração mais elevada que concluem que quando administrada metformina no tratamento e associado um estilo de vida saudável, esta se mostra eficaz¹.

Uma meta-análise que utilizou indivíduos com características hiperglicemiantes e normoglicemiantes concluiu o efeito positivo da metformina na redução dos níveis de insulina, mostrando uma normalização da resistência à insulina e prevenindo a ocorrência de diabetes mellitus tipo 2. Contudo a predisposição para a diabetes depende dos níveis de glucose basal e da sensibilidade insulínica¹.

No fígado, este antidiabético oral inibe a atividade da acetil-CoA carboxilase, diminuindo os ácidos gordos livres, melhorando o perfil lipídico. Desta forma, o facto

de atuar na resistência à insulina e na perda de peso, torna-se um adjuvante no controlo do perfil lipídico.

Dados os efeitos referidos anteriormente para a metformina, é ainda de salientar que a mesma diminui o risco de problemas cardiovasculares através da vasodilatação¹. Os efeitos secundários da metformina são sobretudo a nível gastrointestinal, como náuseas, vómitos e perda do apetite, acidose metabólica. Para reduzir a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários a dose administrada do fármaco deve ser inicialmente reduzida e gradualmente aumentada para evitar tais problemas. Este fármaco não pode ser administrado em doentes que apresentem falência renal, alcoolismo, doença hepática e disfunção pulmonar crónica, estando totalmente contraindicado nestes casos¹⁹.

As glitazonas são outra das classes de antidiabéticos orais, usados no tratamento de distúrbios metabólicos em SOP. O seu mecanismo de ação consiste na ligação e ativação de um recetor de peroxisoma, melhorando a sensibilidade à insulina nos adipócitos e músculo, conseguindo reduzir os níveis de triglicéridos e de ácidos gordos no plasma sanguíneo¹.

Os fármacos que pertencem a esta classe terapêutica são a pioglitazona, trioglitazona e rosiglitazona. Em Portugal só está disponível a pioglitazona, pois a trioglitazona causa hepatotoxicidade e a rosiglitazona aumenta o risco cardiovascular, tendo sido retiradas do mercado¹.

Nos ensaios clínicos em que a pioglitazona é administrada em mulheres obesas com SOP, existe um benefício relativamente ao seu perfil lipídico. Quando administrada concomitantemente a doentes que fazem terapêutica com metformina verifica-se também um aumento dos níveis de HDL¹.

Embora sejam necessários mais estudos que comprovem o efeito das glitazonas no tratamento farmacológico de distúrbios metabólicos associados a SOP, estas melhoram também fatores de risco cardiovasculares, pela vasodilatação endotelial¹.

Segundo dados clínicos de uma meta-análise que compara a eficácia da metformina e das glitazonas para o tratamento de SOP, não existe efeito benéfico de um em relação a outro¹⁴.

Enquanto a metformina é um fármaco que reduz o apetite e o peso na mulher, as glitazonas provocam o efeito contrário, aumentando o IMC. No entanto as glitazonas mostram-se mais eficazes na redução dos níveis de androgénio, devido à duração do tratamento efetuado, que se mostrou ser superior quando comparado com a metformina¹⁴.

Neste estudo é mostrado ainda o efeito semelhante que ambas exercem sobre os níveis de insulina e a sensibilidade à mesma. Dados estes efeitos, são de notar que os

efeitos secundários diferem de fármaco para fármaco, também neste estudo, a metformina apresenta os seus efeitos colaterais a nível gastrointestinal, enquanto que as glitazonas causam cefaleias, edema periférico e diminuição da densidade óssea provocando maior risco de fraturas (figura 6)¹⁴.

ONDE ATUAM?					
TIPO DE MEDICAMENTO	GLITAZONA	BIGUANIDA	INIBIDOR DE ALFA-GLUCOSIDASE	GLITINIDA	SULFONIL UREA
Nomes comerciais	Actos Avandia	Glucofage	Precose Glyset	Prandin Starlix	Micro nase Diabeta Glynase Glucotrol Amaryl
Local de ação e efeito metabólico	Células adiposas Faz as células adiposas captarem mais ácidos graxos e glicose, diminuindo a resistência à insulina nos músculos	Fígado Faz o fígado produzir menos glicose	Intestino delgado Retarda a absorção de glicose no intestino delgado	Pâncreas Estimula as células beta a produzirem mais insulina	Pâncreas Estimula as células beta a produzirem mais insulina

Figura 6. Comparação do efeito das biguanidas e glitazonas
saude.hsw.uol.com.br

Conclui-se deste modo que os antidiabéticos orais se mostram vantajosos em relação à terapia injetável de gonadotrofinas, pois a taxa de probabilidade de ocorrer ovulação ou fecundação tem vindo a aumentar, porem não têm efeito adicional no hiperandrogenismo quando comparados com os contraceptivos orais¹⁹.

3.6. Terapêuticas emergentes

Quando as terapêuticas tradicionais não resultam no tratamento da síndrome em destaque, recorre-se ao uso de terapias emergentes, que podem ser farmacológicas e não farmacológicas.

Nas terapêuticas farmacológicas é de referir as estatinas, que atuam através da inibição da 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG – CoA) que limita a biossíntese do colesterol, contribuindo para melhorar o perfil lipídico da doente, reduzindo o risco cardiovascular¹.

Esta classe farmacológica apresenta outros benefícios para além dos supracitados, pois reduzem a resistência à insulina, têm efeito antioxidante e anti-inflamatório, bem como a diminuição dos níveis de androgénio.

Ensaio clínico recente comprovou a utilização destes fármacos no tratamento de SOP, foi comparado um grupo a tomar sinvastatina (estatina) e o outro a tomar contraceptivos orais combinados. Como esperado os resultados foram positivos para a sinvastatina, pois houve diminuição do colesterol total e LDL, não interferindo nos níveis dos triglicéridos. Quando analisado o outro grupo, notou-se um aumento destes parâmetros¹. Ainda neste estudo prospetivo, verifica-se que as estatinas são benéficas em relação aos contraceptivos orais na medida em que diminuem os indicadores de inflamação e aterosclerose, no entanto não interferem na sensibilidade à insulina e nos níveis de glucose¹.

Foi efetuado também um estudo clínico em que se comparou a atorvastatina com o placebo, onde se observou uma diminuição dos níveis de insulina e uma melhoria do perfil lipídico.

As estatinas são totalmente contraindicadas na gravidez uma vez que apresentam elevado potencial teratogénico, por isso quando administradas na SOP deve-se associar um contraceptivo a fim de evitar uma gravidez.

O recurso a esta classe terapêutica, é feita, quando os tratamentos anteriores não resultam, por isso são necessários mais estudos que abordem esta situação para fundamentar a utilização da mesma.

A acupuntura, desenvolvida para medicina Chinesa, utilizada atualmente na correção de desordens endócrinas provocadas por SOP, tem vindo a ser estudada como um possível tratamento nas desordens psicológicas da mesma doença, provocando contrações musculares repetitivas, simulando o que acontece com atividade física^{1,2}.

A acupuntura consiste na estimulação dos nervos sensoriais através da inserção de agulhas na pele e nos músculos, esta estimulação pode ser feita recorrendo ao meio elétrico ou manual^{1,2}. Quando se recorre a este método de tratamento, um método não farmacológico, pois não utiliza uma substância ativa, deve ter-se atenção aos recetores que se pretende que sejam ativados, pois a intensidade, a frequência, o tipo de estimulação e o intervalo da mesma influenciam tais receptores².

Relativamente ao mecanismo de ação que a acupuntura provoca no organismo humano, ela atua de modo a ativar os nervos aferentes somáticos que estimulam a pele e os músculos, levando à modulação da atividade do sistema nervoso autónomo e sistema nervoso somático, bem como das funções endócrinas e metabólicas da doente^{1,2}. A acupuntura por estimulação elétrica de baixa frequência, tem efeitos clínicos benéficos na saúde de uma mulher com SOP, melhorando o

hiperandrogenismo e as irregularidades menstruais que apresenta, pois segundo evidências clínicas apresentadas, melhoram os parâmetros clínicos que surgem alterados na doença¹.

No músculo, a acupuntura de baixa frequência atua de modo a aumentar a captação de glucose pelo mesmo, para que existam reservas de energia. Este mecanismo consiste na estimulação das fibras musculares periféricas que provocam um aumento do fluxo sanguíneo, melhorando a sensibilidade à insulina que agindo concomitantemente provocam um aumento da captação da glucose no músculo¹. Dados os parâmetros clínicos afetados estarem implicados na doença, sugere-se um benefício na mesma.

Além de melhorar as irregularidades menstruais na mulher com SOP, este tratamento não farmacológico, provoca a diminuição dos níveis de um neuropéptido, β -endorfina, na circulação, levando à redução dos níveis de hiperinsulinemia e aumento da sensibilidade à insulina^{1,2}.

Como ainda não existem evidências suficientes que comprovam que o tratamento isolado com acupuntura nos problemas associados a SOP, é suficiente, é necessário a realização de mais estudos clínicos, no entanto a estimulação do músculo por meio elétrico é já sugerido como tratamento complementar às disfunções endócrinas e reprodutivas destas mulheres².

A medicina chinesa é atualmente usada na China, como complementaridade a uma medicina tradicional. Na China acredita-se que SOP é uma doença ligada a desordens no rim, fígado e baço, e que as disfunções reprodutivas observadas, anovulação, derivam de problemas renais, sendo esta a sua causa primária².

Os tratamentos medicinais chineses surgem usando uma mistura de várias ervas, uma preparação comum utilizada para o tratamento da anovulação em SOP chama-se *Di Long*, feito a partir de extrato da região abdominal de uma minhoca.

Embora este tratamento seja utilizado, a sua eficácia e segurança não se encontra comprovada, pois além dos estudos serem pequenos, a troca constante de preparações dificulta o processo de avaliação².

As ervas medicinais chinesas quando usadas, tratam intolerância à glucose, diabetes melitus tipo 2 e SOP, pois verificou-se um estudo realizado em ratos, que estas ervas provocavam alterações no metabolismo da glucose e da resistência à insulina, bem como no hiperandrogenismo^{1,2}. Por vezes, torna-se difícil o reconhecimento da eficácia destes produtos, pois muitas vezes quando administrados são adjuvantes de terapia feita com citrato de clomifeno, podendo os seus resultados serem influenciados pela terapêutica farmacológica¹.

Através de estudos feitos a uma erva medicinal, como é o caso do chá, é de notar que este tem propriedades que melhoram o perfil lipídico, a intolerância à glucose, a redução do peso e induzem a ovulação, como estes são parâmetros que caracterizam SOP, acredita-se que melhoram os sintomas apresentados pela doença. No entanto, este tratamento ainda não está bem explorado pelo que devem ser realizados novos estudos que comprovem o efeito benéfico das ervas medicinais chinesas na saúde das mulheres com SOP¹.

Os suplementos dietéticos têm vindo a ser estudados para que surjam como terapia futura ao tratamento da SOP. Salienta-se a vitamina D, a vitamina B12 e o extrato de canela. Estes suplementos ainda não se encontram aprovados para o tratamento de SOP, mas acredita-se que apresentem benefícios para as mulheres que sofrem da doença.

A vitamina D apresenta um papel importante na SOP porque quando existe em baixos níveis pode ser etiologia de resistência à insulina, bem como da síndrome metabólica que surge na SOP^{1,2}. Quando os níveis da vitamina permanecem baixos, a atividade das células β encontra-se diminuída o que agrava a disfunção metabólica. Quando se repõe os níveis de vitamina D a resistência à insulina e o perfil lipídico descontrolado que existe numa mulher com SOP tende a melhorar, acreditando-se que este se possa tornar num tratamento farmacológico para a doença.

A vitamina B12 e os folatos são administrados quando se pretende melhorar a resistência à insulina em SOP. A deficiência da vitamina B12 agrava a obesidade e a resistência à insulina, pelo que a sua administração melhora o metabolismo da mulher com a síndrome². Alguns estudos mostram que os folatos aumentam o efeito da metformina, quando esta é usada no tratamento de SOP¹.

O extrato de canela também apresenta propriedades curativas na SOP, melhorando a resistência à insulina. Quando analisados estudos que comparam administração de canela com o placebo, uma melhoria dos sintomas da SOP é observada nas doentes que tomam canela.

Os exercícios chineses são outro dos possíveis tratamentos não farmacológicos que melhoram alguns dos sintomas da SOP, o *Qi Gong* e o *Tai Chi*. O *Qi Gong* é um exercício que é utilizado para melhorar os níveis da hemoglobina glicada, da glucose e a sensibilidade à insulina. O *Tai Chi* é um exercício que ajuda nos distúrbios psicológicos, sendo útil para controlo da ansiedade e da depressão, além deste efeito o *Tai Chi* também se mostra benéfico no controlo da glucose e do perfil lipídico².

Apesar de existirem estes tratamentos que ajudam a melhorar alguns dos sintomas da doença quando a medicina tradicional não é suficiente, estes ainda não surgem como

terapêutica proposta para SOP, pois a sua segurança e eficácia não se encontra totalmente estudada, bem como o seu efeito benéfico para tratamento da doença. Deste modo acredita-se que depois de mais pesquisa e desenvolvimento, estas possam ser técnicas coadjuvantes, propostas por especialistas, no tratamento da SOP^{1,2}.

5. Conclusão/Discussão

A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença endócrina com etiologia multifatorial, no entanto é necessário a realização de mais estudos para compreender melhor a sua etiologia. É uma doença que afeta todas as idades, mas principalmente as mulheres em idade reprodutiva. As suas implicações são a nível reprodutivo (hormonal), metabólico e psicológico, apresentando um grande impacto na qualidade de vida da mulher^{1,9}.

A SOP caracteriza-se por alterações hormonais, responsáveis pelos sinais e sintomas característicos das mulheres que apresentam SOP, nomeadamente o hirsutismo, o hiperandrogenismo, a anovulação e a infertilidade.

As alterações metabólicas consistem na resistência à insulina, a diabetes mellitus tipo 2, a intolerância à glucose e aumento do risco cardiovascular. Decorrente das alterações descritas anteriormente, surgem as perturbações psicológicas na mulher com SOP, nomeadamente ansiedade e depressão⁵.

Como esta doença apresenta alterações principalmente a nível hormonal, a principal terapêutica utilizada são os contraceptivos orais e anti-androgénios que suprimem os níveis elevados de androgénio livre na mulher, contribuindo para melhorar a acne e o hirsutismo.

Atualmente, a terapêutica utilizada na indução da ovulação é o citrato de clomifeno, a metformina, as gonadotrofinas, a cirurgia laparoscópica ovariana e em último caso os inibidores da aromatase. O citrato de clomifeno é utilizado como primeira linha, enquanto que as outras terapêuticas são de segunda linha, quando há resistência ou falha do fármaco de primeira linha.

Para tratamento da síndrome metabólico de SOP, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, recorre-se aos antidiabéticos orais, como as biguanidas e as glitazonas, que melhoram a sensibilidade à insulina e previnem o aumento dos níveis de androgénio^{13,16}.

No entanto com o evoluir da medicina têm sido descobertas novas terapêuticas para o tratamento de SOP, nomeadamente a acupuntura e as ervas medicinais chinesas.

6. Bibliografia

1. Bargiota A, Diamanti-kandarakis E. The effects of old , new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. 2012;27–47.
2. Raja-khan N, Stener-victorin E, Wu X, Legro RS. The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome. 2013;(April 2011).
3. Mason H, Colao A, Blume-Peytavi U, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008;69(6):831–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18616705>.
4. Abell S. Polycystic Ovarian Syndrome. 2008;47(9):969–970.
5. Assessment and management of polycystic ovary syndrome : summary of an evidence-based guideline. 195(September 2011):65–113.
6. Homburg R. Polycystic ovary syndrome — from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. 1996;11(I):29–39.
7. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004;60(1):1–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678281>.
8. Da M, Azevedo S. Resistência à acção da insulina. 1993;3(Figura 1):275–285.
9. Kocelak P, Chudek J, Naworska B, et al. Psychological Disturbances and Quality of Life in Obese and Infertile Women and Men. 2012;2012.
10. Upadhyya K, Trent M. Effects of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2007;7(6):597–603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528321>.
11. Article R. Metabolic syndrome. 2011;52(11):779–785.

12. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome : 2004;2(1):13–27.
13. Ehrmann D a, Rychlik D. Pharmacologic treatment of polycystic ovary syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 2003;21(3):277–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14593550>.
14. Li X-J, Yu Y-X, Liu C-Q, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2011;74(3):332–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050251>.
15. Forum ED. Guideline on the Treatment of Acne Conflicts of interests : All authors completed the “ Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest ” of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), which is available at the. 2014.
16. Nader S. Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2008;3(3):349–359. Available at: <http://www.expert-reviews.com/doi/abs/10.1586/17446651.3.3.349>.
17. Goodbar NH, Carolina S. Metformin or Clomiphene for Infertility Due to PCOS ? 2012:2012.
18. Clomiphene citrate , metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis . 2009;70(2):3369.
19. Kuscu NK, Koyuncu FM. Insulin and oral antidiabetic agents for treatment of polycystic ovary syndrome. *Medscape Womens. Health*. 2002;7(5):3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466732>.