

Síndrome de Ovários Poliquísticos: a relação entre hiperandrogenismo, resistência à insulina e obesidade

Diana Sofia Sousa Chaves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof^a. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Diana Sofia Sousa Chaves, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40201 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 20 / 04 / 2023

Diana Sofia Sousa Chaves

Agradecimentos

À minha orientadora, a Professora Doutora Elisa Cairrão, por ter aceitado este projeto de braços abertos e por toda a simpatia e disponibilidade. Foi um gosto aprender consigo.

À Covilhã, por me ter acolhido e por me ter dado a conhecer pessoas que levarei comigo para a vida.

Ao meu pai, por ser o meu maior exemplo e por me ter ensinado a ser quem sou. Espero nunca perder a tua Alegria.

À minha mãe, por ter sempre visto potencial em mim e por me ter sempre mostrado o caminho certo.

À minha irmã, a minha pessoa, por me acompanhar nesta vida. Sei que nunca estarei sozinha.

À avó Teresa, a minha segunda mãe, por ter sempre acreditado em mim, mesmo quando tudo dizia o contrário.

A toda a minha família, pelo apoio incondicional. Espero deixar-vos orgulhosos.

Ao Matias, obrigada pela amizade e pelo amor.

Ao Habemus, por terem feito da Covilhã casa. Ficarão sempre comigo.

Resumo

Introdução: A síndrome de ovários poliquísticos é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Apresenta-se como uma doença reprodutiva e endócrina, com impacto multissistêmico, caracterizando-se por amenorreia, resistência à insulina, obesidade, hiperandrogenismo, infertilidade e maior predisposição para patologia depressiva e ansiosa. A longo prazo, pode promover o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e cancro do endométrico. A síndrome de ovários poliquísticos não se apresenta de igual forma em todas as mulheres, o que aliado a um desconhecimento da sua etiologia resulta na inexistência de um tratamento curativo aprovado. Por consequência, surge a necessidade de um melhor esclarecimento da complexidade desta síndrome e da interação entre os seus múltiplos fatores, nomeadamente o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade, procurando possíveis biomarcadores associados.

Objetivos: Clarificar e reunir as informações até à data sobre a complexidade da síndrome de ovários poliquísticos; Demonstrar a relação entre hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade e a sua pertinência na génese da síndrome de ovários poliquísticos; Identificar possíveis biomarcadores que possam ajudar num diagnóstico mais sensível e preciso; Expor as opções terapêuticas utilizadas na atualidade na síndrome de ovários poliquísticos; Despertar o interesse da comunidade científica para o esclarecimento etiológico da síndrome de ovários poliquísticos, para que seja possível praticar um tratamento dirigido; Sensibilizar os profissionais de saúde e a comunidade científica para o peso global na qualidade de vida das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica foi realizada através dos motores de busca *PubMed*, *Elsevier*, *Socus* e *Web of Science*. Os artigos científicos foram selecionados de acordo com a sua pertinência em relação ao tema, dando preferência aos publicados nos últimos dez anos. Foram ainda utilizados livros específicos da área de estudo.

Conclusão: A síndrome de ovários poliquísticos é uma patologia endócrina e reprodutiva que afeta muitas mulheres, com implicações na saúde física e mental. É multifatorial e poligénica. A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e o aumento da atividade enzimática ao nível da glândula suprarrenal podem oferecer uma explicação para o aparecimento desta síndrome. Acrescem fatores genéticos e ambientais que podem determinar ou aumentar a predisposição para o desenvolvimento da mesma. Verificou-se uma estreita relação entre o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade,

existindo um ciclo vicioso potenciador entre eles. Assim, este trabalho permitiu concluir que o hiperandrogenismo é o principal desregulador metabólico e reprodutivo. No entanto, não poderá ser o único fator etiológico, uma vez que mulheres sem hiperandrogenismo desenvolvem a síndrome. Para um diagnóstico mais sensível e específico, a análise dos níveis da hormona anti-mulleriana pode ser inserida nos critérios de diagnóstico e utilizada na prática clínica. Apresento a proposta da criação de um programa integrado de consultas médicas entre as várias especialidades específico para as mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. A designação “síndrome de ovários poliquísticos” não abrange a complexidade da síndrome, focando-se apenas nos ovários e na existência de quistos, que são na verdade folículos, e que não estão presentes em todos os fenótipos e, por isso, proponho a sua retificação.

Palavras-chave

Síndrome de ovários poliquísticos; Hiperandrogenismo; Biomarcadores; Resistência à insulina; Obesidade

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine pathology in women of reproductive age. It presents itself as a reproductive and endocrine disease, with multisystemic impact, characterized by amenorrhoea, insulin resistance, obesity, hyperandrogenism, infertility and increased predisposition to depression and anxiety. In the long term, it may promote the development of Type 2 Diabetes Mellitus, cardiovascular diseases and endometrial cancer. Polycystic ovary syndrome does not present equally in all women, which, combined with a lack of knowledge about its aetiology, results in the inexistence of an approved curative treatment. Consequently, the need arises for a better clarification of the complexity of this syndrome and of the interaction between its multiple factors, namely hyperandrogenism, insulin resistance and obesity, looking for possible associated biomarkers.

Objectives: To clarify and bring together the information to date on the complexity of polycystic ovary syndrome; To demonstrate the relationship between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity and its relevance in the genesis of polycystic ovary syndrome; To identify possible biomarkers that can help in a more sensitive and accurate diagnosis; To expose the therapeutic options currently used in polycystic ovary syndrome; To awaken the interest of the scientific community in the etiological clarification of polycystic ovary syndrome, so that it is possible to practice a targeted treatment; To raise awareness of health professionals and the scientific community for the overall burden on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome.

Methodology: The literature search was conducted using the *PubMed*, *Elsevier*, *Socus* and *Web of Science* search engines. The scientific articles were selected according to their relevance to the topic, giving preference to those published in the last ten years. Specific books on the area of study were also used.

Conclusion: Polycystic ovary syndrome is an endocrine and reproductive disease that affects many women, with implications on physical and mental health. It is multifactorial and polygenic. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and increased enzyme activity at the level of the adrenal gland may offer an explanation for the onset of this syndrome. In addition, genetic and environmental factors may determine or increase the predisposition to its development. There is a close relationship between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity, and a vicious circle between them. This study concluded that hyperandrogenism is the main metabolic and reproductive dysregulator. However, it may not be the only etiological factor, since women without hyperandrogenism develop the syndrome. For a more sensitive and specific diagnosis, the analysis of anti-mullerian

hormone levels can be inserted in the diagnostic criteria and used in clinical practice. I propose the creation of an integrated programme of medical consultation between the various specialities specifically for women with polycystic ovary syndrome. To conclude, the designation "polycystic ovary syndrome" does not cover the complexity of the syndrome, focusing only on the ovaries and the existence of cysts, which are actually follicles, and which are not present in all phenotypes.

Keywords

Polycystic ovary syndrome;Hyperandrogenism;Biomarkers;Insulin resistance;Obesity.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Siglas e Acrônimos	xv
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
2. Metodologia.....	3
3. Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas feminino.....	5
4. Ciclo reprodutivo fisiológico da mulher	7
5. Via de síntese de hormonas esteroides	11
6. Síndrome de ovários poliquísticos	13
6.1. Generalidades	13
6.2. Disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas	14
6.3. Hiperandrogenismo	15
6.4. Resistência à insulina.....	17
6.5. Obesidade.....	18
6.6. Fatores genéticos.....	19
6.7. Fatores ambientais.....	20
6.8. Estilo de vida.....	21
6.9. Inflamação	22
6.10. Saúde mental	22
7. Fenótipos da síndrome de ovários poliquísticos	23
8. Relação entre síndrome de ovários poliquísticos, hiperandrogenismo, resistência à insulina e obesidade	25
9. Biomarcadores da síndrome de ovários poliquísticos.....	29
9.1. Leptina	29

9.2.	Adiponectina.....	30
9.3.	Hormona anti-mulleriana	30
9.4.	Galectina-3.....	32
9.5.	GABA.....	32
10.	Abordagem terapêutica da síndrome de ovários poliquísticos	35
11.	Conclusão.....	39
12.	Referências bibliográficas.....	41

Lista de Figuras

Figura 1 - Funções e interações das células da teca e da granulosa.....	6
Figura 2 - Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas feminino.....	6
Figura 3 – Ciclo reprodutivo fisiológico da mulher.....	9
Figura 4 – Fases ovárias do ciclo reprodutivo fisiológico da mulher.....	9
Figura 5 – Síntese de esteroides na glândula suprarrenal e no tecido adiposo.....	12
Figura 6 – Proposta das alterações na via de síntese de esteroides nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos que podem explicar o hiperandrogenismo.....	16

Lista de Siglas e Acrónimos

17 β -HSD	<i>17β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i> (17 β hidroxiesteroide desidrogenase)
3 β -HSD	<i>3β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i> (3 β -hidroxiesteroide desidrogenase)
ACTH	<i>Adenocorticotropic hormone</i> (Hormona adrenocorticotrófica)
AMH	<i>Anti-mullerian hormone</i> (Hormona anti-mulleriana)
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i> (Abordagens dietéticas para parar a hipertensão)
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i> (Desidroepiandrosterona)
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (Hormona folículo-estimulante)
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (Ácido gama-aminobutírico)
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i> (Hormona libertadora de gonadotropinas)
IL-6	<i>Interleukin-6</i> (Interleucina-6)
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
LH	<i>Luteinizing hormone</i> (Hormona luteinizante)
SHBG	<i>Sex hormone-binding globulin</i> (Globulina ligadora de hormonas sexuais)
TGF- β	<i>Transforming growth factor β</i> (Fator de transformação do crescimento β)
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor α</i> (Fator de necrose tumoral α)
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade)
β -hCG	<i>β human chorionic gonadotropin</i> (Gonadotrofina coriônica humana β)

1. Introdução

A síndrome de ovários poliquísticos é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Caracteriza-se por amenorreia, resistência à insulina, dislipidemia, obesidade, hirsutismo, alopecia e infertilidade. O seu diagnóstico é feito com base na presença de múltiplos quistos ováricos identificados na ecografia, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e/ou oligo/anovulação, segundo os critérios de Rotterdam de 2003. Esta síndrome multissistêmica confere um risco acrescido para Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, complicações na gravidez e hiperplasia e cancro do endométrio. Tem um impacto importante, não só a nível da saúde física, como mental, existindo maior predisposição para perturbação depressiva major e perturbação de ansiedade. Assim, devido à sua alta prevalência e complicações associadas, caracteriza-se como um problema de saúde pública.

A síndrome ainda possui múltiplas incógnitas. Ao longo dos anos, foram apontados vários fatores possivelmente implicados, como a disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e o hiperandrogenismo. Além de ser uma doença reprodutiva, é também uma doença metabólica, sendo a resistência à insulina e a obesidade duas características cardinais. O hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade interagem entre si, potenciando-se, formando um ciclo vicioso, que agrava a síndrome.

A síndrome não se apresenta de igual forma para todas as mulheres, existindo distintos fenótipos, com graus de gravidade dos distúrbios reprodutivos e metabólicos diferentes. Surge assim a questão de o que contribuirá para estas diferenças. Neste sentido, procuram-se possíveis biomarcadores que possam auxiliar num diagnóstico mais preciso, independente do fenótipo.

A síndrome de ovários poliquísticos ainda não tem uma etiologia definida, pelo que é impossível fazer um tratamento dirigido e curativo. Neste momento, a abordagem baseia-se na prevenção dos fatores de risco para as complicações associadas e o tratamento das mesmas. Felizmente, os avanços da medicina permitiram elevadas taxas de sucesso na abordagem à infertilidade e controlo de complicações como Diabetes Mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares semelhantes a outros grupos. No entanto, falamos de uma medicina quase paliativa, uma vez que se trata de uma doença crónica sem cura.

Perante o exposto, surge a necessidade de um melhor esclarecimento da complexidade desta síndrome e da interação entre os seus múltiplos fatores, nomeadamente o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade.

1.1. Objetivos

A presente dissertação tem como principais objetivos:

- Clarificar e reunir as informações até à data sobre a complexidade da síndrome de ovários poliquísticos;
- Demonstrar a relação entre hiperandrogenismo, resistência à insulina e obesidade e a sua pertinência na génese da síndrome de ovários poliquísticos;
- Identificar possíveis biomarcadores que possam ajudar num diagnóstico mais sensível e preciso;
- Expor as opções terapêuticas utilizadas na atualidade na síndrome de ovários poliquísticos;
- Despertar o interesse da comunidade científica para o esclarecimento etiológico da síndrome de ovários poliquísticos, para que seja possível praticar um tratamento dirigido;
- Sensibilizar os profissionais de saúde e a comunidade científica para o peso global na qualidade de vida das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação foi feita uma pesquisa bibliográfica entre setembro de 2022 e março de 2023. Como motores de busca foram utilizados a *PubMed*, *Elsevier*, *Socus* e *Web of Science*, utilizando os termos de pesquisa: “Polycystic Ovarian Syndrome”, “Insulin Resistance”, “Hyperandrogenism”, “Obesity”, “Phenotypes”, com os seguintes operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os artigos científicos foram selecionados de acordo com a sua pertinência em relação ao tema. Apenas foram incluídos artigos em inglês e foi dada prioridade aos publicados nos últimos dez anos. No entanto, não foram excluídos artigos anteriores a esta data, se considerados relevantes para o tema.

Foram ainda utilizados livros específicos da área, lecionados no âmbito das respectivas disciplinas na Faculdade.

3. Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas feminino

O eixo hipotálamo-hipófise-gónadas representa o conjunto de interações neuroendócrinas entre o hipotálamo, a hipófise e as gónadas, que regulam o ciclo reprodutivo. (1,2)

A GnRH, a hormona libertadora de gonadotropinas, é produzida e libertada no hipotálamo de uma forma pulsátil. (1) Na fase folicular, os pulsos de GnRH ocorrem a cada 90 minutos. Esta forma intermitente de secreção é fundamental para a permanente sensibilização dos recetores GnRH. (2) A libertação de GnRH é regulada pelo *stress* fisiológico, pelas hormonas sexuais, pela energia corporal e pela própria capacidade intrínseca “tipo marca-passo” destes neurónios. (1,3) Mediadores como o glutamato, o GABA (*Gamma-aminobutyric acid*), a AMH (*Anti-mullerian hormone*), os estrogénios, a progesterona e os androgénios suprimem o potencial de ação dos neurónios GnRH. (2) Outros neurotransmissores, como a serotonina, a dopamina, a acetilcolina e os opioides também contribuem para a regulação da GnRH. (4) Através do sistema porta-hipofisário, a GnRH atinge a hipófise anterior. Aqui, estimula a produção e secreção da FSH, a hormona estimuladora de folículos, e a LH, a hormona luteinizante. (1,4) A secreção de LH é favorecida em relação à de FSH se a secreção de GnRH for mais frequente. Pelo contrário, com maiores intervalos entre a secreção da hormona hipotalâmica, a secreção da FSH é preferida. (2) Além desta importante função na secreção das gonadotropinas, a GnRH também desempenha papéis noutros tecidos e ao nível da implantação, da síntese de β -hCG (*Human chorionic gonadotropin β*) e da apoptose celular. (2,3)

A FSH e a LH também são secretadas de forma pulsátil, uma vez que estão sob o controlo da GnRH. A LH liga-se aos recetores de LH nas células da teca, estimulando a produção de testosterona e androstenediona, a partir do colesterol. A FSH liga-se aos recetores de FSH nas células da granulosa dos folículos ováricos, estimulando-as a converter estes androgénios, que passam por difusão para este grupo celular, em estrona e estradiol (figura 1). (1) Depois da ovulação, com o pico de LH, as células da granulosa aumentam o seu conteúdo em recetores LH, ficando sensíveis à sua influência, mecanismo designado por luteinização. Desta forma, as células da granulosa ficam luteinizadas e passam a produzir progesterona. (1,2,5) Acresce, ainda, um processo de potenciação, no qual a ligação da FSH aos seus recetores aumenta a própria afinidade e ligação nestes, amplificando a produção de estrogénios. Estes promovem o desenvolvimento de mais recetores LH nas células da teca e nas células da granulosa, aumentando assim a produção de androgénios. Como verificado, existe um mecanismo de *feedback* positivo no sentido do eixo GnRH, FSH e LH e hormonas ováricas. (1)

Por outro lado, no sentido oposto, existe um mecanismo de *feedback* negativo, representado na figura 2. Assim, a secreção de FSH e LH é regulada pelos níveis de estrogénios e progesterona, sendo que um valor elevado de estrogénios e progesterona inibe as gonadotropinas. Por sua vez, níveis elevados de hormonas ováricas e de gonadotropinas inibem o hipotálamo. (1)

Uma falha em qualquer ponto deste eixo resulta em alterações hormonais e, possivelmente, à conseqüente alteração do ciclo reprodutivo da mulher. (1)

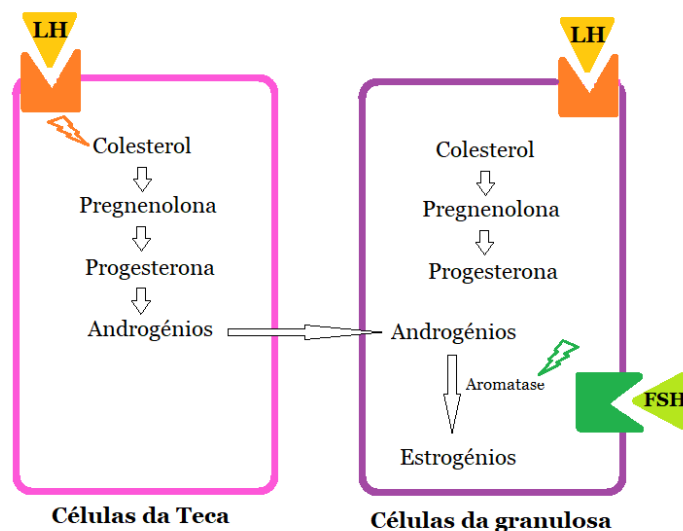


Figura 1 – Funções e interações das células da teca e da granulosa. Adaptado de (6)

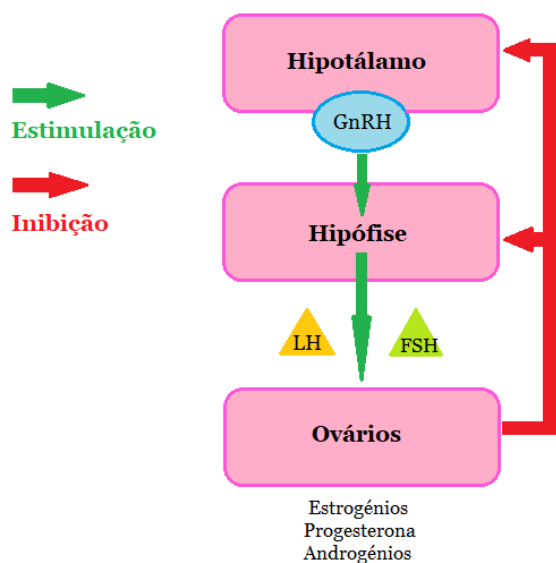


Figura 2 - Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas feminino. Adaptado de (1)

4. Ciclo reprodutivo fisiológico da mulher

A primeira menstruação, que se define por menarca, surge entre os 10 e os 16 anos de idade, tendo por média os 12 anos. A menstruação continua até à menopausa, que ocorre por volta dos 51 anos. (1,5)

O ciclo reprodutivo da mulher compreende três fases, que se referem ao ovário: a fase folicular, a ovulação e a fase lútea. Se nos referirmos ao estado do endométrio, temos a fase proliferativa, quando este se desenvolve, e a fase secretora, na qual este atinge a espessura máxima e, a seguir, se degrada, sob a forma de menstruação. O ciclo menstrual da mulher está representado na figura 3 e as etapas de transformação do folículo ovárico encontram-se esquematizadas na figura 4. (1,2,5)

O ciclo menstrual dura cerca de 28 dias, com um desvio de 7 dias. (1,7) A fase folicular tem uma duração de 13 dias, a ovulação ocorre ao 14^o dia e a fase lútea dura do dia 15^o ao 28^o, podendo variar, consoante a duração do ciclo da mulher em questão. (1,5) Os ciclos tornam-se regulares cerca de 3 anos após a menarca. A duração da fase folicular pode variar, encurtando à medida que a idade da mulher aumenta, enquanto a fase lútea tende a manter-se constante. (1,2)

A fase folicular começa com o aumento da frequência do pulso da GnRH, aumentando consequentemente a FSH, que estimula o início da menstruação e do crescimento folicular. O que ocorre porque, antes, no final da fase lútea, os valores de estrogénios, progesterona e LH estão muito baixos, atingindo o valor mínimo no ciclo, o que estimula o hipotálamo. Durante a menstruação, que dura entre 3 e 7 dias, os níveis de estrogénios e progesterona continuam baixos. Aqui, o útero contrai, o que produz isquemia e, consequentemente, expulsão de sangue e de células endometriais, cuja quantidade varia entre 20 a 60ml. (1,5)

Se existirem folículos responsivos, o aumento de FSH inicia o seu desenvolvimento. Estes produzem e libertam estrogénios, aumentando o valor do mesmo. (1,2,5) Com a maturação folicular, o número de células da granulosa cresce. (2) Este aumento de estrogénios impede que a FSH aumente exponencialmente, mantendo esta hormona relativamente constante. Este mecanismo importante não deixa que a foliculogénese continue sem travão e que ocorra a maturação de folículos demasiado pequenos. (2)

O folículo com maior número de células da granulosa e recetores FSH é designado de folículo dominante, sendo o selecionado para ovular. Os estrogénios vão atuar também a nível endometrial, promovendo o desenvolvimento glandular – fase proliferativa. (1,5)

Ao contrário do mecanismo habitual de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, aqui verifica-se um mecanismo de *feedback* positivo entre os estrogénios e as hormonas hipofisárias, LH e FSH, esta última em menor grau. O pico de LH ocorre 10 a 12 horas antes da ovulação e atua como o principal fator precipitante desta nova fase. (1,5) Ocorre rotura do folículo, por catalisação das protéases da sua parede, e libertação do oócito para a trompa de Falópio. (1,2,5)

Sem o estímulo da β -hCG ou da continuação do estímulo da LH, por não ter ocorrido fecundação e implantação, o folículo no ovário, que já rompeu, transforma-se no corpo lúteo. Esta entidade é diferente do folículo. (1,5) O pico de LH induziu neste alterações ao nível das células da granulosa, aumentando os recetores LH, pelo que o corpo lúteo produz principalmente progesterona (e, em menor grau, estrogénios) - luteinização. (1,2,5)

Com o corpo lúteo e a predominância da progesterona, estamos na fase lútea. No endométrio, estas hormonas permitem a continuação do desenvolvimento glandular, atingindo a espessura máxima. Os altos valores de hormonas ováricas induzem *feedback* negativo sobre a hipófise e, conseqüentemente, a FSH e a LH decrescem e, sobre o hipotálamo, diminuindo a GnRH, que atinge a menor frequência de secreção nesta fase. (1,4,5) Os pulsos de LH deixam de ocorrer a cada 60-90 minutos, no imediato antes da ovulação, para ocorrer a cada 4 horas. (2) Com a diminuição do nível de LH, as hormonas ováricas femininas diminuem, o que permite que a FSH aumente, uma vez que deixa de estar sob o controlo do *feedback* negativo das mesmas. (1,5) Assim, recomeçamos um novo ciclo, com a estimulação da menstruação e do crescimento folicular. (1)

Se o oócito for fertilizado e implantado, o corpo lúteo sobrevive cerca de 6 a 7 semanas, à custa da β -hCG, que é produzida pelo zigoto,(1,2) o que permite manter os níveis de hormonas ováricas elevados. Depois, a placenta assumirá esta função. (1) Se não ocorrer fertilização e implantação, o corpo lúteo involui em 9 a 11 dias depois da ovulação, uma vez que a LH se encontra em valores mínimos.

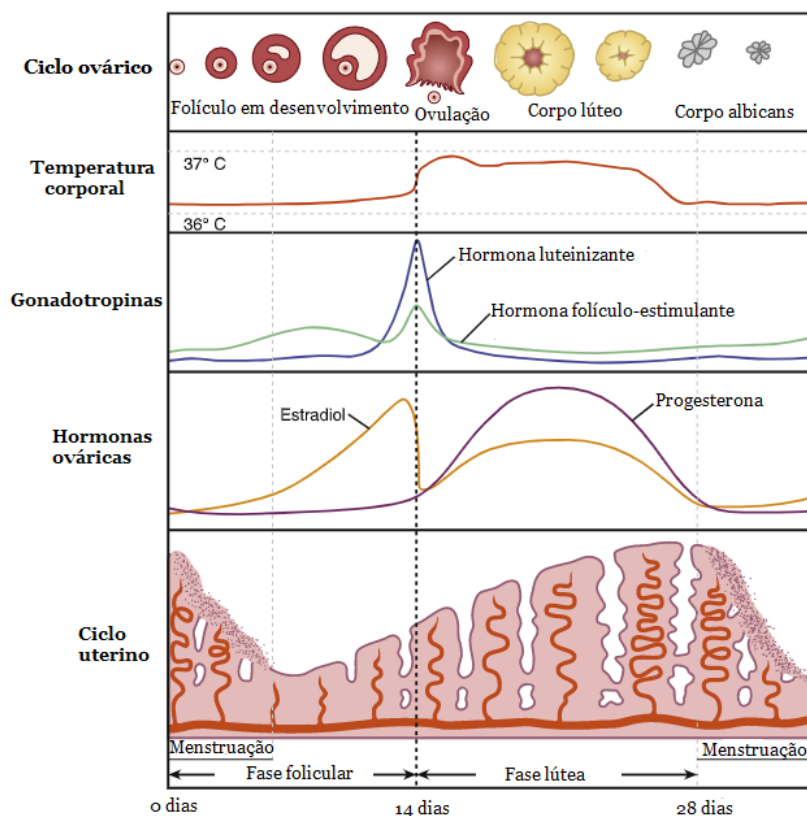


Figura 3 – Ciclo reprodutivo fisiológico da mulher. Adaptado de (7)

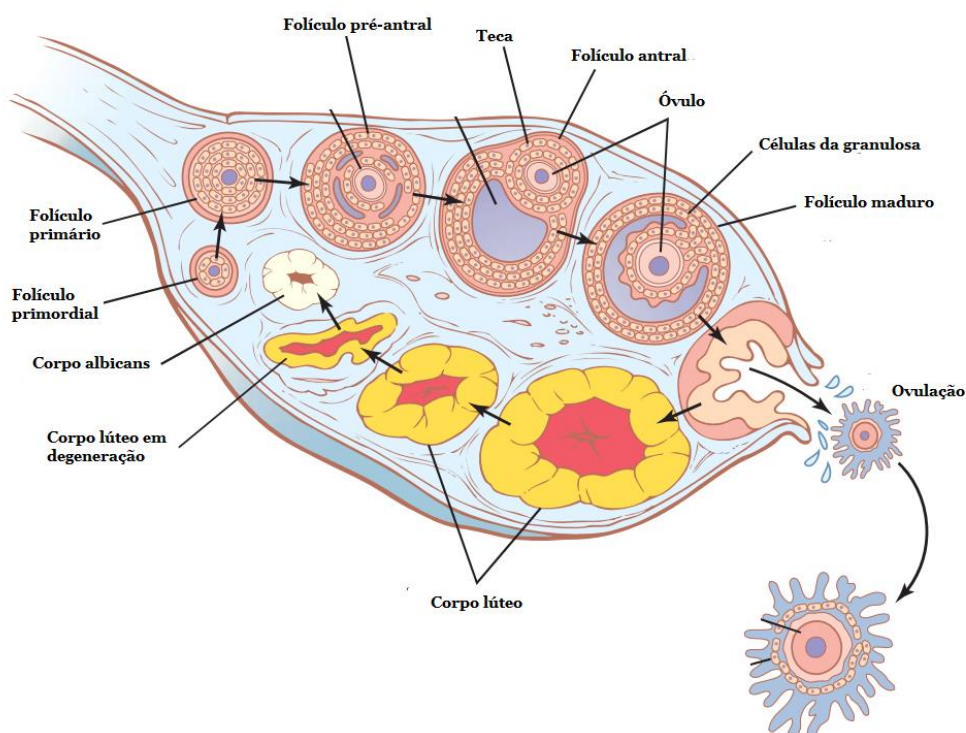


Figura 4 – Fases ováricas do ciclo reprodutivo fisiológico da mulher. Adaptado de (6)

5. Via de síntese de hormonas esteroides

Nas mulheres, os androgénios são produzidos nas glândulas suprarrenais, nos ovários e no tecido adiposo. Os três androgénios mais utilizados na avaliação analítica são: a testosterona, que é um androgénio forte, e a androstenediona e a DHEA (desidroepiandrosterona), que são androgénios fracos. (1)

A glândula suprarrenal divide-se anatomicamente em córtex e medula. Histologicamente, o córtex divide-se em zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular. A zona glomerulosa produz aldosterona e a zona fasciculada e reticular produzem cortisol e androgénios, dos quais se destacam a androstenediona e o sulfato de DHEA, sendo este último secretado em quantidade superior. A zona fasciculada é a maior das três zonas do córtex, ocupando cerca de $\frac{3}{4}$ do volume, funcionando em sinergia com a zona reticular. (8)

A síntese de esteroides (figura 5) começa com a clivagem do colesterol nas mitocôndrias das células da zona fasciculada e reticular. Cerca de 80% deste colesterol é LDL (*Low-density Lipoprotein*). Esta etapa é promovida pela ACTH (*Adenocorticotropic hormone*). O colesterol é convertido em pregnelona, que, no retículo endoplasmático, é transformada em 17 α -hidroxipregnelona, pela 17 α hidroxilase. A 17 α -hidroxipregnelona pode ser convertida em 17 α -hidroxiprogesterona ou em DHEA. A androstenediona pode ser produzida através da DHEA ou da 17 α -hidroxiprogesterona. Também existe outra via alternativa, não sendo preferida, na qual a pregnelona se converte em progesterona e, a seguir, em 17 α -hidroxiprogesterona. A DHEA é convertida em sulfato de DHEA e a androstenediona é transformada em testosterona, pela 17 β -HSD (17 β hidroxiesteroide desidrogenase). (5,8)

A zona fasciculada e a zona reticulada não têm a P450aldo, não conseguindo, assim, produzir aldosterona. A zona glomerulosa não tem a 17 α -hidroxilase, pelo que não produz cortisol e androgénios. (8)

Nos ovários, a LH estimula as células da teca, que secretam androstenediona e testosterona, sendo maior a produção do primeiro. (1) A via de síntese de esteroides no ovário é idêntica à que ocorre na glândula suprarrenal, já explicada. (9)

No tecido adiposo, a androstenediona, proveniente dos ovários e das glândulas suprarrenais, transforma-se em estrona, pela aromatase, e em testosterona, pela 17 β -HSD. A testosterona, por sua vez, pode converter-se a estradiol, pela aromatase. A 17 β -HSD também converte a estrona em estradiol. A estrona tem um efeito potenciador sobre a LH, promovendo a produção ovárica de androstenediona e testosterona, criando um ciclo. (1)

Quanto maior o volume de tecido adiposo e quanto maior a produção de androstenediona pelas glândulas suprarrenais e pelos ovários, maior é a produção de testosterona e estrona.

(1)

A androstenediona e a DHEA circulam no sangue ligadas à albumina, de forma fraca. A testosterona circula maioritariamente ligada à SHBG (globulina ligadora de hormonas sexuais) (8), produzida pelo fígado. A testosterona ligada à globulina não se consegue ligar aos recetores intracelulares de androgénios, pelo que é considerada inativa. Para estar ativada e, conseqüentemente, desempenhar as suas funções a nível reprodutor nos tecidos, necessita de estar na sua forma livre. Por este motivo, a quantificação da testosterona livre no sangue é um parâmetro mais fidedigno para avaliar a quantidade da hormona funcional.

(1) Fisiologicamente, a testosterona livre é cerca de 1-3% do total. (1,10)

Assim, o ovário produz maioritariamente androstenediona, as glândulas suprarrenais produzem sobretudo DHEA e o tecido adiposo produz principalmente testosterona. (1)

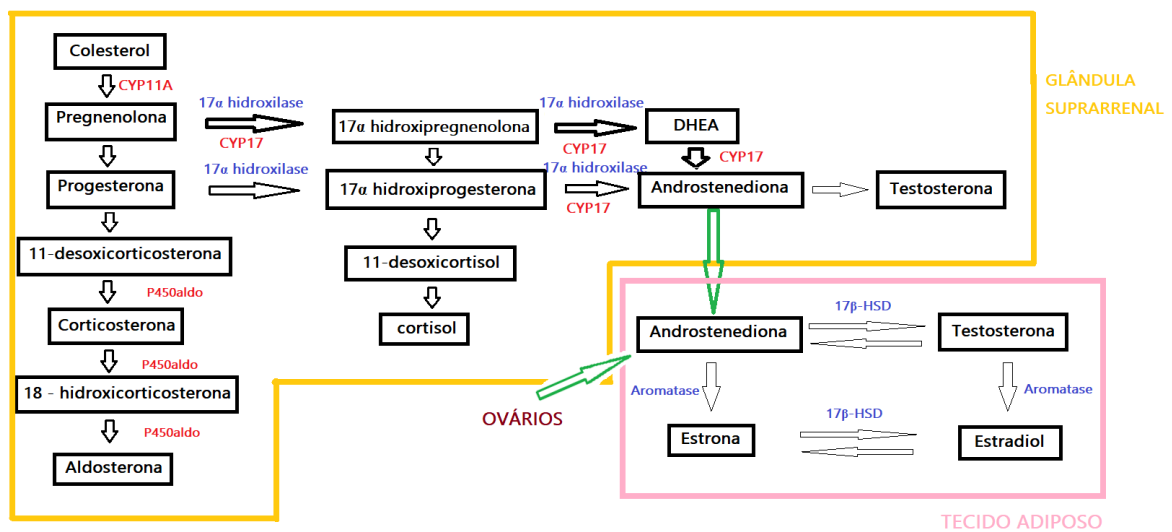


Figura 5 – Síntese de esteroides na glândula suprarrenal e no tecido adiposo. Adaptado de (1,8)

6. Síndrome de ovários poliquísticos

6.1. Generalidades

A síndrome de ovários poliquísticos é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva (4,5,10–14) e é a causa mais comum de infertilidade anovulatória. (4,5,10) Segundo os critérios de Rotterdam de 2003, utilizados para o seu diagnóstico, a prevalência global estimada é de cerca de 10%. (15,16)

Esta síndrome é constituída por um conjunto variado de sintomas e complicações que resultam de uma interação complexa entre múltiplos fatores, muitos deles ainda desconhecidos. (4,11–14,17) A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas pode oferecer alguma explicação. (11,18,19)

Clinicamente, estas mulheres apresentam-se com amenorreia, infertilidade, acne, alopecia, hirsutismo e obesidade (5,13,20) com disposição principalmente abdominal. (12,13) Apresentam também intolerância à glicose e a resistência à insulina. (4,13,20)

Além do exposto, apresentam um maior risco de vir a desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólica, que se caracteriza por resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão (5,11,13), hiperplasia e cancro do endométrio (5,10,12), doenças cardiovasculares (11,13,21,22), depressão e ansiedade. (11,21) Na gravidez, estas mulheres também apresentam um maior risco de diabetes gestacional, de pré-eclampsia, macrossomia, restrição do crescimento fetal e mortalidade perinatal. (20,23)

Existem várias apresentações clínicas da síndrome de ovários poliquísticos, pelo que nem todas as mulheres têm o mesmo fenótipo, as mesmas consequências ou os mesmos riscos e complicações. (12)

O diagnóstico da síndrome de ovários poliquísticos requer dois dos três critérios de Rotterdam de 2003: 1) ovários com múltiplos quistos na ecografia transvaginal, 2) oligo ou anovulação e 3) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico. (4,5,11,12) Apesar de existirem outras classificações para diagnóstico, esta é a mais aceite na comunidade científica atualmente. (12) Apesar de se designarem quistos, não são verdadeiros quistos ováricos, mas sim folículos pré-antrais e antrais. (10) Para diagnóstico bioquímico do hiperandrogenismo, a medição do valor da testosterona livre é mais sensível do que a análise da testosterona total (5,12), porque representa a percentagem de testosterona que é efetivamente funcional. (1) A SHBG está diminuída nesta síndrome. (5)

É importante excluir as seguintes patologias para fazer este diagnóstico: hipotireoidismo, doença de Cushing, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal (11,12), tumores ovários e suprarrenais secretores de androgénios e disfunção ovárica prematura. (12)

A nível hormonal, as mulheres com síndrome de ovários poliquísticos apresentam um aumento da razão LH/FSH, um aumento da razão estrona/estradiol (1), uma diminuição dos níveis de progesterona (14) e níveis aumentados de androstenediona e testosterona. Este excesso de androgénios e a presença de estrogénios, sem oposição da progesterona, aumenta o risco de hemorragia uterina anormal, de hiperplasia e cancro do endométrio. (1)

Este padrão de disfunção ovárica tende a suavizar-se à medida que a mulher se aproxima da menopausa. (12) A prevalência de quistos ováricos encontrados em ecografia diminui com a idade. (14)

Na prática clínica, perante queixa de amenorreia, é importante distinguir se esta é primária ou secundária. A amenorreia primária significa que a menarca não aconteceu até aos 16 anos de idade. A amenorreia secundária define-se como ausência de menstruação por 3 a 6 meses ou ausência de três menstruações em mulheres com oligomenorreia (ciclos de 40 dias a 6 meses), após a menarca. (1) Antes de assumir qualquer diagnóstico, deve sempre ser pedido um teste de gravidez. A seguir, pode ser necessário um teste da progesterona (12), de forma a distinguir causas ovulatórias e causas não ovulatórias de amenorreia. A progesterona é administrada por via oral por 10 a 14 dias. Deve ser avaliado se, após uma semana de suspensão, ocorre menstruação. Se não ocorrer, significa que estamos perante um défice de estrogénios, como no caso da amenorreia hipotalâmica funcional ou de uma obstrução genital ao fluxo. Se for induzida a menstruação com o teste, quer dizer que a mulher apresenta valores suficientes de estrogénios e que estamos perante ciclos oligo/anovulatórios, como no caso da síndrome de ovários poliquísticos. (1)

6.2. Disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas

No ciclo reprodutivo normal da mulher, a GnRH é secretada de forma pulsátil a cada 90min na fase folicular (2), diminuindo de frequência na fase lútea (4), graças ao *feedback* negativo exercido pelas hormonas ováricas no hipotálamo que estão muito elevadas nesta fase, com predominância da progesterona, como referido anteriormente. (1,4,5) O que acontece nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos é diferente. Foi demonstrado uma frequência pulsátil de GnRH superior e constante em todo o ciclo nestas mulheres, (4,11,19) mostrando que os recetores da GnRH não se encontram sensíveis ao aumento da

progesterona e dos estrogénios, o que faria diminuir a frequência de secreção desta hormona hipotalâmica na fase lútea. (4,18,19) Como anteriormente apresentado, a forma pulsátil e intermitente com que a GnRH normalmente é secretada é fundamental para a sensibilização dos seus recetores e, se por algum motivo, a frequência de libertação for aumentada, a produção de LH irá ser favorecida em relação à de FSH. (2) Assim, na síndrome de ovários poliquísticos existe uma razão LH/FSH aumentada (5,11), devido à LH. (4,11) Além disto, a testosterona e a hiperinsulinémia também têm um papel na dessensibilização dos recetores GnRH. (14)

Existe, assim, uma deficiência relativa de FSH e uma resistência dos folículos a esta hormona (4,18), cuja função é recrutar, iniciar e manter o desenvolvimento e maturação folicular. (1,4,5) Com este comprometimento, ocorre acumulação de pequenos folículos no ovário (4), que ficaram retidos no processo de desenvolvimento (4), no estadio de folículos pré-antrais e antrais (24,25). Além disto, o défice relativo de FSH também diminui a aromatização nas células da granulosa. (14)

Os níveis aumentados de LH vão estimular as células da teca a produzir mais androgénios, o que, juntamente com outros fatores, como a resistência à insulina, leva ao hiperandrogenismo e a um ciclo potenciador do mesmo. (4)

6.3. Hiperandrogenismo

Os androgénios são produzidos nos ovários, ao nível das células da teca, na glândula suprarrenal e no tecido adiposo (1,11)

O hiperandrogenismo manifesta-se sob a forma de acne, hirsutismo e alopecia. (10,13) A forma de apresentação clínica mais característica de hiperandrogenismo numa mulher é o hirsutismo (12) e a causa mais frequente de hirsutismo é a síndrome de ovários poliquísticos, seguindo-se a hiperplasia suprarrenal congénita. (1) Mulheres com hirsutismo apresentam uma maior resposta na via de síntese de androgénios ao estímulo da ACTH, independentemente de terem ciclos ovulatórios ou anovulatórios. (26)

O hiperandrogenismo deve-se a três mecanismos principais. O primeiro, já revisto, consiste na maior estimulação das células da teca, pela LH, uma vez que a frequência pulsátil da GnRH se encontra aumentada (10), o que aumenta a razão LH/FSH (5,11). O segundo mecanismo é consequência deste. O défice relativo de FSH diminui a atividade da aromatase nas células da granulosa, o que diminui a conversão de androgénios em estrogénios, levando à acumulação dos primeiros. (10,14) O próprio hiperandrogenismo também contribui para

esta limitação da aromatase. (13) Pensa-se que o aumento da AMH também terá um papel. (14) Além dos défices a nível de função, as células da granulosa também se encontram reduzidas em número. (13) Por último, na glândula suprarrenal, a atividade das enzimas que participam na via de síntese de esteróides encontra-se aumentada. (10,13,27)

O aumento dos androgénios afeta diretamente o mecanismo de *feedback* negativo que existe na fase lútea entre a progesterona e o estradiol e a GnRH e a LH. (11,28,29) Contribui, também, para a dessensibilização dos recetores GnRH. (14) Estas duas vias levam ao aumento da secreção pulsátil de GnRH. (11,14,28,29)

Zeng et al. 2020 e Maas et al. 2016 postulam que a origem do hiperandrogenismo pode estar numa alteração da síntese de esteroides a nível suprarrenal. A enzima responsável pela síntese de pregnenolona a partir do colesterol, a 17 α -hidroxilase e a 3 β -HSD (3 β -hidroxiesteróide desidrogenase) encontram-se mais expressas na síndrome de ovários poliquísticos, o que potencia toda a via. Um excesso de androgénios secretados por esta glândula, vai produzir um efeito de *feedback* negativo, desregulando o ritmo da GnRH e aumentando os níveis de LH. Consequentemente, a LH estimula as células da teca, para produzir mais androgénios, culminando num hiperandrogenismo ovárico. (13,27) Também se verificou um aumento da sensibilidade da glândula suprarrenal à ACTH. (14)

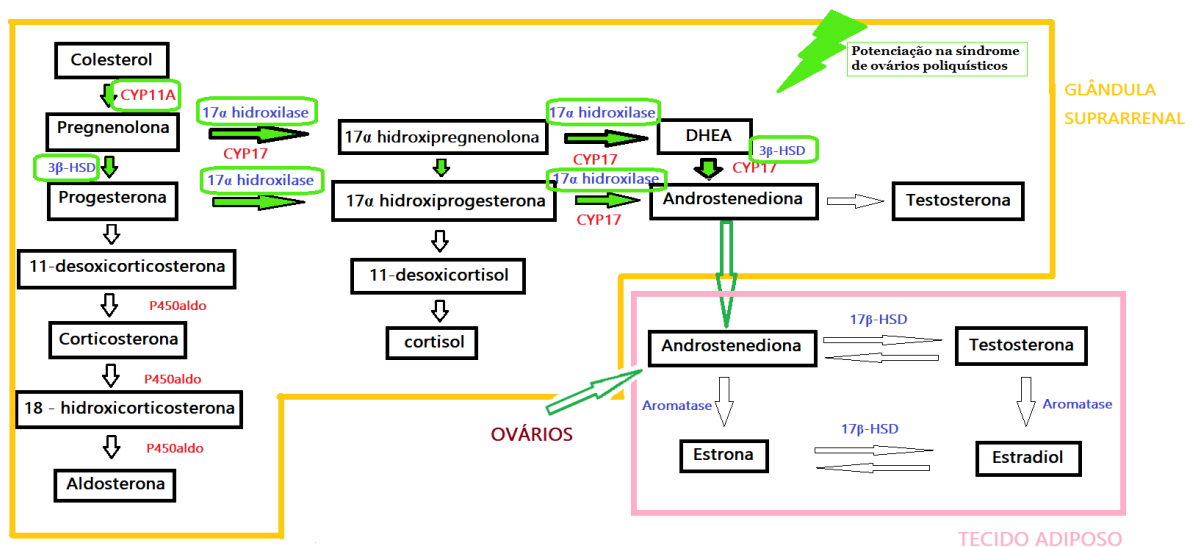


Figura 6 – Proposta das alterações na via de síntese de esteroides nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos que podem explicar o hiperandrogenismo. Adaptado de (13)

Ao contrário do que acontece com níveis adequados de androgénios nas mulheres com ciclo reprodutivo normal, nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos existe um excesso de androgénios, que, em vez de promover o recrutamento e crescimento folicular de uma

forma moderada, vai recrutar demasiados folículos na fase folicular. Este processo vai estimular as células da granulosa a secretar a AMH, que inibe a foliculogénese, ficando todos estes folículos recrutados estagnados a meio do seu desenvolvimento. (11,13) Consequentemente, não ocorre ovulação. (11) Acresce que o hiperandrogenismo também inibe a maturação folicular, através da redução da expressão da aquaporina-9, cuja função é transportar água e hormonas para os folículos, um passo essencial no desenvolvimento e crescimento folicular. (13,30) A probabilidade de ciclos anovulatórios está diretamente relacionada com a gravidade do hiperandrogenismo. (26)

6.4. Resistência à insulina

A insulina é uma proteína produzida pelas células β do pâncreas endócrino. O corpo humano secreta fisiologicamente cerca de 30 unidades de insulina por dia. Esta hormona tem uma semivida plasmática de 3-5 minutos e é degradada pelo fígado, rim e placenta. (8)

A glicose é o principal fator estimulante da libertação de insulina. Perante a ingestão de uma refeição rica em hidratos de carbono, ocorre um aumento dos níveis de insulina em 10 minutos, atingindo o pico em 30 a 45 minutos e regressando aos valores basais em 90 a 120 minutos. Glicémias entre os 80 e os 100 g/dL não estimulam a libertação de insulina. (8)

Para desempenhar as suas funções, esta hormona liga-se aos seus recetores na superfície da membrana das células-alvo. Quase todos os órgãos do corpo humano são sensíveis à insulina. (8)

A insulina, através da sua ação nas células circundantes, inibe a produção de glucagon pelas células α do pâncreas endócrino. No fígado, promove a glicólise, estimula a síntese e armazenamento de glicogénio, a produção de triglicéridos e de VLDL (*Very-low-density lipoprotein*). Inibe a gliconeogénese, a glicogenólise e a cetogénese. Ao nível do músculo, potencia a síntese proteica e a glicogénese. (8) No tecido adiposo, estimula a lipogénese e inibe a lipólise (8,11). Promove a síntese da lipoproteína lípase, que é fundamental para o armazenamento de triglicéridos. O sistema nervoso central não é um tecido sensível à ação direta da insulina. No entanto, através da leptina, a insulina reduz o apetite e regula o gasto energético global. (8) Ao nível das células da teca, tem um efeito promotor e sinérgico com a LH, aumentando a produção de androgénios. (4,11,12) Reduz a SHBG a nível hepático, aumentando os níveis de testosterona livre no sangue. Também será responsável pela frequência pulsátil aumentada da GnRH e LH. (11,12) Altos níveis de insulina, na fase folicular, diminui a quantidade de folículos com critérios para serem escolhidos para

ovularem. Neste aspeto, a LH tem um efeito sinérgico com a insulina. (13) Assim, a insulina atua como um inibidor da foliculogénese. (11)

A resistência periférica à insulina promove o aumento da sua produção a nível pancreático pelo que nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos vamos observar um excesso de insulina. (4) Apesar da hiperinsulinémia, como os tecidos não são sensíveis à sua ação, desenvolve-se hiperglicemia. (21)

Nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos, a resistência à insulina parece não afetar todos os órgãos de igual forma. Os ovários e as glândulas suprarrenais são sensíveis à insulina nestas mulheres, não o sendo o tecido muscular, o tecido adiposo e o fígado. (11,28)

A acantose nigricans é um forte indicador de resistência à insulina. Este sinal clínico caracteriza-se por zonas de pele escurecida e mais espessa, que normalmente aparecem nas axilas, nas virilhas e no pescoço. (12)

A resistência à insulina é um dos fatores contribuintes principais na síndrome de ovários poliquísticos e é encontrada em mulheres obesas e em mulheres não obesas, estando presente em quase todas as mulheres obesas e com a síndrome. (11,21)

6.5. Obesidade

Obesidade define-se como um IMC (índice de massa corporal) superior a 30 Kg/m². Em termos de percentagem de gordura corporal, relativamente às mulheres, define-se como um valor superior a 33%. (7)

A obesidade confere um maior risco de vir a desenvolver doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus. Os indivíduos com predominância de tecido adiposo a nível visceral apresentam um risco superior a nível destas duas entidades patológicas do que os que têm a gordura uniformemente distribuída. (7,13) Além destas doenças, a obesidade também aumenta o risco de vir a desenvolver hipertensão, dislipidemia, cancro do endométrio, depressão e infertilidade, entre outros. (7)

Cerca de 50% das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos são obesas e, geralmente, este aumento de peso coincide com o início da apresentação da síndrome. (1) Estas mulheres possuem uma maior quantidade absoluta de tecido adiposo visceral, sendo estas obesas ou não obesas, em comparação a mulheres sem esta síndrome. (13)

O tecido adiposo é um órgão endócrino, que produz citocinas inflamatórias (11), e hormonas, como a adiponectina e a leptina. (7) Os mediadores inflamatórios, em conjunto com o *stress* oxidativo, provocam disfunção celular, nomeadamente a nível ovárico. (13) As citocinas inflamatórias são principalmente produzidas pelo tecido adiposo visceral e relacionam-se com a resistência à insulina. (7)

O tecido adiposo é necessário para manter o ciclo reprodutivo e para o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. No entanto, tecido adiposo em exagero, ou seja, uma percentagem de massa gorda considerada como obesidade, mostrou ter um impacto negativo nestes parâmetros. (31)

A gordura visceral provoca uma diminuição do número de oócitos e uma diminuição na qualidade dos mesmos. Mulheres obesas têm uma maior probabilidade de sofrer de distúrbios de fertilidade, em relação às mulheres não obesas, independentemente de outros fatores patogénicos contribuintes. As mulheres obesas têm, também, taxas inferiores de sucesso em técnicas de reprodução assistida, devido à menor qualidade dos oócitos e à sua menor sensibilidade à GnRH. (13,32)

6.6. Fatores genéticos

A síndrome de ovários poliquísticos é considerada poligénica e multifatorial. Apesar de ainda não ter sido identificado nenhum gene específico que possa ser considerado o fator etiológico da síndrome, considera-se que esta seja, pelo menos em parte, genética (14,25), porque mostrou ter uma maior prevalência dentro da mesma família e foram encontradas características da síndrome, como a oligomenorreia, a resistência à insulina, o aumento dos níveis de testosterona e IMCs superiores, entre membros da mesma família, sendo estes homens ou mulheres com ou sem a síndrome de ovários poliquísticos. (14) Têm sido apontados vários genes candidatos, que, em conjunto, poderão ter um papel no seu desenvolvimento. (14,25)

Como referido anteriormente, o hiperandrogenismo clínico e bioquímico é um dos fatores principais desta síndrome, fazendo parte dos critérios de diagnóstico. (4,5,11,12) A glândula suprarrenal é responsável por uma parte da síntese de androgénios na mulher. (1) Este processo foi já revisto. (8) Os genes que codificam algumas das enzimas implicadas nesta via foram apontados como potencialmente associados à síndrome de ovários poliquísticos. Destacam-se o CYP11A, cuja enzima converte o colesterol em progesterona, e o CYP17, que permite a transformação da pregnenolona e da progesterona em 17 α -hidroxipregnenolona

e em 17 α -hidroxiprogesterona, respetivamente. Este último terá a sua expressão aumentada nas células da teca destas mulheres. O gene CYP19, que codifica a aromatase, também foi implicado, uma vez que esta se encontra diminuída na síndrome de ovários poliquísticos. (25)

Outros genes possivelmente associados são o AMH, que expressa a AMH, e o seu recetor, o AMHR2, o gene da insulina e o seu recetor, o INRS (14,25), o THADA e o HMGA2. Estes quatro últimos estão envolvidos na componente metabólica da síndrome. Ainda se destacam o gene do recetor da LH e da FSH, o gene DENND1A, envolvido na síntese de androgénios nas células da teca (14) e na resistência à insulina (33), e o gene YAP1 que, em conjunto com o HMGA2, regulam o desenvolvimento folicular. (14)

Alterações epigenéticas também podem ter um papel na síndrome de ovários poliquísticos. Um ambiente intra-uterino androgénico pode estar na base destas alterações. Foi identificado um padrão de metilação de DNA nestas mulheres. (14,25,33)

6.7. Fatores ambientais

A exposição a um ambiente prejudicial intra-uterino, na infância e na adolescência pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome de ovários poliquísticos. Um ambiente intra-uterino hiperandrogénico, com uma mãe fumadora, hipertensa ou com diabetes gestacional, pode causar alterações no crescimento e bem-estar fetal. Pensa-se que haverá uma predisposição de estes bebés terem síndrome metabólico na idade adulta. Um estilo de vida sedentário, uma dieta muito calórica com alto teor de hidratos de carbono e hábitos alcoólicos e tabágicos, durante a infância e a adolescência, podem também ter um papel. (12,34)

Existem produtos químicos, naturais ou sintéticos, que interagem com o sistema endócrino, atuando como disruptores endócrinos. Um deles é o bisfenol A, um composto químico sintético. É um dos disruptores endócrinos mais prevalentes na natureza, sendo que a exposição humana a este químico é constante. Como foram observados efeitos negativos para a saúde, foram criados substitutos análogos do bisfenol A, como tentativa de os diminuir. (35)

O bisfenol A surge aplicado a diversos materiais e objetos, como garrafas de água, biberões, brinquedos, produtos e equipamentos médicos, recipientes alimentares e tintas, entre outros. Também se encontra na natureza: no ar, solo, água e, por conseguinte, nos seres vivos. (36)

O bisfenol A pode aumentar a suscetibilidade a desenvolver síndrome de ovários poliquísticos, quando a sua exposição é prolongada. (11,12,37) O bisfenol A estimula a secreção de testosterona nas células da teca e liga-se à SHBG, diminuindo a ligação da testosterona à mesma, aumentando a fração de testosterona livre. Também promove a conversão de cortisona a cortisol, o que irá aumentar a formação de tecido adiposo. Neste tecido, impede a libertação da adiponectina, bloqueando os seus efeitos benéficos. O bisfenol A causa, ainda, hiperinsulinemia, através de influência direta sobre as células pancreáticas. (11,37)

Os seus análogos, o bisfenol AF, B, F, e S, também parecem interferir negativamente com o sistema endócrino. Suprimem genes como o FSHR e o CYP11A e diminuem a fertilidade materna, através da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e do crescimento e maturação folicular. Foi provada a transmissão materno-fetal do bisfenol F e S, em modelos animais e em humanos, tendo-se objetivado alterações epigenéticas, que são transmitidas para a geração seguinte. Além disto, parecem ter interferência no metabolismo dos lípidos e da glicose, sendo que o bisfenol S, quando combinado com uma dieta rica em gorduras, cria um efeito sinérgico de aumento do armazenamento lipídico no tecido adiposo e no fígado e de diminuição da sensibilidade à insulina e à leptina. (35)

6.8. Estilo de vida

A dieta e o exercício físico desempenham um papel crucial no processo de desenvolvimento de obesidade e da resistência à insulina, que são fatores importantes na construção da síndrome de ovários poliquísticos. (38)

Ao nível da dieta, a ingestão de ácidos gordos saturados diminui a sensibilidade à insulina e hidratos de carbono com alto índice glicémico promovem uma maior secreção de insulina. (11,39)

Referente ao exercício físico, este promove a sensibilidade à insulina, sendo a forma mais eficaz de garantir o equilíbrio do metabolismo da glicose, prevenindo o aparecimento de Diabetes Mellitus tipo 2. Também diminui o valor de testosterona livre. Por esta via e pela modulação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, tem um papel muito importante na recuperação dos ciclos ovulatórios. (11,40)

As recomendações para as mulheres com síndrome de ovários poliquísticos são a prática de um estilo de vida saudável que permita perder peso, preferencialmente no mínimo 5% do peso corporal total, o que mostrou

diminuir o valor de testosterona livre, aumentar a SHBG, melhorar o hirsutismo, além de diminuir o IMC. (38)

6.9. Inflamação

Nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos, existe um meio pró-inflamatório, com circulação de mediadores e citocinas inflamatórias no sangue, nomeadamente o TNF- α (Tumour necrosis factor α) e a IL-6 (Interleukin-6). (10,11) Estes marcadores inflamatórios promovem o aumento dos androgénios, a resistência à insulina e diminuem a sensibilidade dos recetores FSH e LH. (11)

6.10. Saúde mental

Verificou-se que mulheres com síndrome de ovários poliquísticos têm taxas mais altas de depressão e de ansiedade do que mulheres sem esta síndrome. (10,11,16,20,38) Têm uma maior prevalência de distúrbios alimentares, uma menor satisfação com a vida sexual (38) e reportam uma menor qualidade de vida geral. (16)

Como causas destes problemas, apontam-se a baixa autoestima e baixa autoconfiança originada pelo fenótipo da síndrome. (16,38) A preocupação geral com as possíveis complicações, especialmente com a possível infertilidade, pode gerar instabilidade psicológica. (16) Além disto, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina evidenciaram ter correlação com o nível de depressão e ansiedade em mulheres com esta síndrome. (16,41,42)

O *stress* físico e psicológico promove a libertação de cortisol, que tem um efeito hipertrófico e hiperplásico no tecido adiposo. Também promove a inflamação e a resistência à insulina. (11,43,44)

7. Fenótipos da síndrome de ovários poliquísticos

Como referido anteriormente, os critérios de Rotterdam de 2003 são: 1) ovários com múltiplos quistos na ecografia transvaginal, 2) oligo ou anovulação e 3) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, tendo de estar presentes dois dos três para estabelecer o diagnóstico de síndrome de ovários poliquísticos. (4,11,12)

Tendo em conta estes critérios, consideram-se quatro fenótipos possíveis nesta síndrome: o clássico, com hiperandrogenismo e oligo/anovulação, que se subdivide no fenótipo que tem múltiplos quistos na ecografia transvaginal e no que não os tem; o ovulatório, com hiperandrogenismo e múltiplos quistos na ecografia transvaginal, e o fenótipo não hiperandrogénico, apenas com oligo/anovulação e múltiplos quistos na ecografia transvaginal. (12,13,20,45,46) Os fenótipos estão apresentados por ordem decrescente de gravidade, sendo o clássico a forma mais grave da síndrome e o não hiperandrogénico a forma mais leve. (12,20)

O fenótipo mais prevalente é o clássico com quistos ováricos na ecografia, constituindo 44 a 65% das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. O fenótipo clássico sem quistos na ecografia tem uma prevalência de 8 a 33%. Segue-se o fenótipo ovulatório, com uma prevalência de 3 a 29%. O fenótipo não hiperandrogénico é o mais raro, com o a 23%. (25,47,48)

O fenótipo clássico, abrangendo os seus dois subtipos, mostrou ser o mais disfuncional em todos os aspetos. As mulheres com este fenótipo possuem a taxa mais alta de resistência à insulina, os níveis mais elevados de insulina, a maior prevalência de síndrome metabólico e obesidade e a disfunção ovárica mais exuberante. A AMH atinge os seus valores mais elevados neste fenótipo. (20,45,46)

O fenótipo não hiperandrogénico revela uma razão LH/FSH mais baixa, os níveis de testosterona livre e totais mais baixos e níveis mais altos da globulina ligadora de hormonas sexuais. (12,20,45,49) As mulheres com o fenótipo não hiperandrogénico e com IMC corporal normal têm menor probabilidade de ter síndrome metabólico (12,20,49,50) e têm um risco cardiovascular mais baixo, podendo afirmar-se como praticamente igual à população em geral. (12)

O fenótipo ovulatório apresenta-se com características e riscos intermédios entre estes. (20)

8. Relação entre síndrome de ovários poliquísticos, hiperandrogenismo, resistência à insulina e obesidade

A síndrome de ovários poliquísticos é multifatorial, não tendo ainda uma etiologia definida. No entanto, pensa-se que seja resultado de um misto de interações, entre os fatores previamente abordados, como o hiperandrogenismo, a resistência à insulina, a obesidade, fatores genéticos e ambientais. Assim, neste trabalho será abordada a interligação entre os primeiros três fatores mencionados.

A hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo formam um ciclo vicioso entre si. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia promovem a produção de androgénios nas células da teca (4,13,29), cuja membrana folicular possui recetores específicos para a insulina. (8,13) Por sua vez, um excesso de androgénios nos ovários aumentam a resistência à insulina. (4,11,12)

Uma das explicações para a insulina aumentar a síntese de androgénios nas células da teca é o seu papel na promoção do aumento do fator de crescimento vascular endotelial a nível ovárico. Este fator é um promotor da angiogénese, aumentando a vascularização nas células da teca e, conseqüentemente, a sua função. Logo, amplifica-se a produção de androgénios a nível ovárico. (13)

Como a resistência à insulina leva a um aumento da produção de androgénios a nível ovárico e estes inibem a síntese hepática da SHBG (4,13,29), o que aumenta a razão testosterona livre/testosterona total, amplificando a fração de testosterona funcional (5), é possível afirmar que a hiperinsulinemia promove, indiretamente, o aumento da testosterona que consegue efetivamente ligar-se aos seus recetores, ativando as vias de sinalização intracelular para produzir os conhecidos efeitos desta hormona. (13,26)

Relativamente à relação entre hiperandrogenismo e obesidade, verificou-se que os androgénios alteram o tecido adiposo, tendo-se objetivado que este tecido nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos torna-se similar ao dos homens, que têm tendencialmente uma quantidade superior de androgénios. (11,12) O tecido adiposo sob a influência desta hormona torna-se mais lipogénico. (13,51,52)

Quanto maior o nível de androgénios, maior a acumulação de gordura a nível visceral. As mulheres com síndrome de ovários poliquísticos têm uma maior percentagem de gordura visceral do que as mulheres sem esta síndrome, independentemente de a obesidade estar ou não presente. Assim, esta acumulação preferencialmente visceral pode ser causada pelo

hiperandrogenismo verificado na síndrome. As mulheres obesas sem a síndrome também possuem níveis mais altos de testosterona livre. Perante o exposto, quer a gordura localizada visceralmente, quer a uniformemente distribuída, correlaciona-se com os androgénios. (13,51,52)

Além do hiperandrogenismo potenciar a acumulação de tecido adiposo, este tecido também potencia o aumento dos androgénios. Como referido anteriormente, no tecido adiposo, a androstenediona é convertida em testosterona pela 17 β -HSD e em estrona pela aromatase. (8) A estrona tem um papel potenciador sobre a LH, que, por sua vez, vai estimular o ovário a produzir androgénios. Assim, com o aumento do volume de tecido adiposo, há mais testosterona, mais estrona e, conseqüentemente, pela estimulação ovárica, mais androstenediona. Resulta, assim, um hiperandrogenismo, que vai agravar os sinais clínicos, como o acne e o hirsutismo. (1,11,28,53)

Por último, a obesidade relaciona-se com a resistência à insulina por diversas vias. O tecido adiposo é um tecido endócrino e secreta uma hormona designada adiponectina. Quanto maior o volume de tecido adiposo, menor é a quantidade libertada de adiponectina, (7) o que vai aumentar a captação de ácidos gordos livres e diminuir a sensibilidade dos tecidos à insulina. (11,13,54)

Por sua vez, a própria obesidade aumenta os ácidos gordos livres circulantes. (13,53) Na sua presença, os músculos utilizam-nos como substratos, em vez da glicose. A diminuição da captação periférica de glicose provoca uma hiperglicemia, que estimula a libertação de insulina. (11,55) Mas como os tecidos se encontram com sensibilidade diminuída à insulina, o pâncreas aumenta ainda mais a sua secreção, numa tentativa de aumentar os seus efeitos a nível celular. (11) A insulina é promotora da lipogénese. (8,11)

No tecido adiposo, a cortisona é convertida a cortisol, que é um promotor da resistência à insulina, através da inibição das suas vias de sinalização, reduzindo a captação periférica de glicose. (11,43,44,53)

O tecido adiposo também contribui para o meio pró-inflamatório, que se verifica nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. (7,11) Estas citocinas inflamatórias promovem a resistência à insulina, através da interação com as suas vias. (7)

Perante o exposto, as mulheres obesas têm uma maior probabilidade de ter resistência à insulina do que as não obesas (17,26) e o tecido adiposo visceral tem um impacto mais significativo sobre o grau de resistência à insulina. (17)

Apesar da obesidade estar associada a um maior risco de desenvolver distúrbios de fertilidade e a uma menor resposta ao respetivo tratamento (13,32), a maioria das mulheres

obesas, sem outros fatores coadjuvantes, consegue concretizar uma gravidez, o que não se verifica em mulheres com o fenótipo clássico da síndrome de ovários poliquísticos, por apresentarem ciclos anovulatórios. Portanto, a obesidade não pode ser o único fator implicado nos distúrbios de fertilidade destas mulheres. (26)

Escobar-Morreale (2018) propõe que o principal fator etiológico na síndrome de ovários poliquísticos é o hiperandrogenismo. Apoia-se no argumento de que mulheres não obesas e sem resistência à insulina desenvolvem a síndrome. No entanto, admite o efeito sinérgico com os outros fatores, uma vez que quando estes estão presentes, será necessária uma menor quantidade de androgénios para desenvolver a síndrome. Mulheres obesas e com resistência à insulina, sem hiperandrogenismo, não desenvolvem síndrome de ovários poliquísticos (12,56), pelo que os autores colocam este excesso de androgénios no centro da patofisiologia desta síndrome. (12) Zeng et al. (2020) também postula que o hiperandrogenismo será o fator central na síndrome de ovários poliquísticos e que a resistência à insulina e a obesidade vão interagir com este, agravando-se mutuamente. (13)

9. Biomarcadores da síndrome de ovários poliquísticos

Apesar de já terem sido propostos vários fatores que podem estar implicados na síndrome de ovários poliquísticos, ainda não existe um consenso sobre a sua etiologia, pelo que não tem um tratamento curativo. (4,11–13,17) Como já abordado, existem quatro fenótipos de apresentação desta síndrome (12,20), sendo neste momento utilizados os critérios de Rotterdam de 2003 para os definir. (4,11,12) Uma vez que existe muita variabilidade na síndrome e a nível interpessoal, pensa-se que estes critérios poderão não ser suficientes. (33) Neste sentido, foram investigados possíveis biomarcadores associados à síndrome, que pudessem auxiliar no seu diagnóstico e ser alvo de tratamento. De entre estes prováveis biomarcadores, destaco a leptina, a adiponectina, a AMH, a galectina-3 e o GABA.

9.1. Leptina

A leptina é uma hormona produzida pelo tecido adiposo (7,31), principalmente a nível subcutâneo (7), e encontra-se aumentada em mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. (13,31,57,58) O aumento da leptina é diretamente proporcional ao aumento do tecido adiposo corporal. (7,31) As mulheres obesas com síndrome de ovários poliquísticos possuem níveis mais elevados de leptina do que as mulheres magras com a síndrome. As mulheres magras com síndrome de ovários poliquísticos têm uma maior percentagem de tecido adiposo visceral do que as mulheres magras sem a síndrome, apresentando, as primeiras, valores mais altos de leptina. (31)

A leptina atua no hipotálamo como uma hormona promotora da saciedade, através da inibição do neuropéptido Y. Além desta função, também aumenta o gasto de energia e regula o metabolismo da glicose e dos lípidos, regulando a sensibilidade à insulina. (7,31) A sua secreção segue um ciclo circadiano, sendo maior durante o período da noite. (7) A leptina circulante é regulada pela insulina. (31)

Como a leptina é produzida pelos adipócitos, quanto maior for o volume de tecido adiposo, maior será a produção de leptina. (31) Considera-se que ocorrerá uma resistência do mesmo a esta hormona, sendo necessárias maiores quantidades da mesma para produzir o mesmo efeito. (7)

Ao nível das células da granulosa, a leptina inibe a aromatase, impedindo a conversão dos androgénios em estrogénios, o que aumenta o nível de androgénios no ovário, promovendo a atresia folicular e inibindo a foliculogénese. (11,13,53) A leptina mostrou relacionar-se positivamente com a LH (31,57), com os níveis de insulina e com a resistência à insulina (31,58,59)

9.2. Adiponectina

A adiponectina é uma hormona secretada pelo tecido adiposo, principalmente a nível visceral (7) encontrando-se diminuída em mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. (13) Os níveis de adiponectina são inversamente proporcionais ao aumento do tecido adiposo corporal. (7)

Esta hormona tem como funções a sensibilização periférica à insulina, a redução da captação de ácidos gordos livres (11,13,54), a produção de progesterona e estrogénios, tem um papel na ovulação e efeitos anti-inflamatórios (11) e diminui a secreção de GnRH e LH (11,53).

As células da granulosa possuem recetores para a adiponectina. Assim, níveis reduzidos da mesma vão diminuir a produção de estrogénios e progesterona, interferindo com o ciclo reprodutivo da mulher. Níveis mais baixos de adiponectina correspondem a uma maior percentagem de testosterona livre. (13,54)

9.3. Hormona anti-mulleriana

A AMH é uma glicoproteína da família do TGF- β (*Transforming growth factor β*) (10,60) e encontra-se aumentada nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. (4,10,14,24)

A AMH é principalmente conhecida pelo seu papel na diferenciação sexual masculina e feminina na embriogénese. Este processo inicia-se na sétima semana de gestação. A presença do Fator Determinante do Testículo, expresso por um gene localizado no braço curto do cromossoma Y, determina que o embrião será do sexo masculino. Por volta da oitava semana de gestação, o testículo fetal inicia a produção de testosterona, androstenediona e AMH. Esta última hormona é produzida pelas células de Sertoli e inibe o desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos. Como este processo não se verifica nos embriões do sexo feminino, uma vez que não possuem cromossoma Y nem Fator

Determinante do Testículo, apresentam níveis nulos de AMH, o que permite o desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos que, mais tarde, irão dar origem às trompas de Falópio, ao útero, ao colo do útero e ao terço superior da vagina. (60)

No sexo feminino, a AMH é detetada pela primeira vez no final da gestação. (24) É produzida nas células da granulosa, nos folículos pré-antrais e antrais pequenos, destacando estes últimos. (10,14,24,61) Os folículos antrais de maiores dimensões perdem a capacidade de produzir AMH. (10,24) Os seus níveis aumentam, de uma forma global, até aos 25 anos de idade, diminuindo a parti daí até aos 50 anos, tornando-se indetetáveis na menopausa. O seu valor é relativamente estável durante o ciclo menstrual. (24)

A AMH mostrou ser diretamente proporcional ao número de folículos em desenvolvimento no ovário, podendo ser um indicador das reservas foliculares femininas (10,12,14,24), e inversamente proporcional à resposta ao tratamento de infertilidade com estimulação ovárica. (24,61)

Na ausência da AMH, os folículos primordiais são recrutados rapidamente, esgotando a reserva folicular precocemente, refletindo o seu papel na inibição deste mecanismo e na regulação da foliculogénese. (4,10,24) Também promove a sobrevivência dos folículos de pequenas dimensões e diminui a sensibilidade das células da granulosa à FSH (4,24), que já se encontra em défice, pelo aumento da razão LH/FSH (14), o que se reflete numa diminuição da aromatização, minimizando a produção de estrogénios. Assim, garante que cada folículo produza poucos estrogénios antes da seleção do folículo dominante. Para ocorrer esta seleção, é necessário que ocorra uma queda abrupta nos níveis foliculares de AMH, permitindo o aumento dos níveis de estrogénios. (24,61)

Na síndrome de ovários poliquísticos, os níveis de AMH são superiores aos das mulheres sem a síndrome, encontrando-se especialmente elevados nos fenótipos anovulatórios. Pensa-se que o hiperandrogenismo pode ter aqui um papel, uma vez que estimula o recrutamento folicular, o que promove a secreção de AMH, para contrabalançar este processo. (11,13,24) Ainda que a verdadeira causa seja ainda desconhecida. (24)

A queda desta hormona necessária à seleção do folículo dominante não ocorre nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. Desta forma, a AMH bloqueia o desenvolvimento folicular (24), contribuindo para o número aumentado de folículos pré-antrais e antrais verificados. (24,25) Sem a seleção de um folículo dominante, não ocorre ovulação e, conseqüentemente, não existe corpo lúteo, nem progesterona, que é secretada por este. Sem a progesterona, o hipotálamo não recebe o *feedback* negativo que seria suposto na fase lútea, mantendo uma secreção em pulsos com maior frequência, o que aumenta a LH relativamente à FSH. (13)

Portanto, o aumento da AMH das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos interrompe a foliculogénese e, sendo esta hormona diretamente proporcional ao número de folículos em fase de desenvolvimento no ovário, permite saber a quantidade de folículos que ficaram retidos. (13,24)

A medição dos níveis desta hormona pode ter um papel revolucionador no tratamento da infertilidade na síndrome de ovários poliquísticos. (24) A elevação da AMH pode ser utilizada como um preditor da síndrome de hiperestimulação ovárica, permitindo tomar medidas preventivas. (24) Mulheres com níveis mais elevados de AMH aparentam ter um risco superior de desenvolver síndrome de hiperestimulação ovárica. (62)

9.4. Galectina-3

A galectina-3 é uma proteína membro da família das lectinas e os seus níveis encontram-se aumentados na síndrome de ovários poliquísticos. (63,64) Tem uma função moduladora em várias funções biológicas a nível celular, tendo um papel de destaque em patologias como cancro e distúrbios cardiometabólicos. Foi referida com um possível marcador da pré-diabetes e da Diabetes e da síndrome coronária aguda, relacionando-se com os níveis de aterosclerose. (22)

A galectina-3 relaciona-se positivamente com a resistência à insulina, com a síndrome metabólico, com o aumento do risco cardiovascular e com o hiperandrogenismo. Esta proteína estabelece uma ponte entre a resistência à insulina e a obesidade, uma vez que é produzida pelas células inflamatórias estimuladas pelo excesso de tecido adiposo, perpetuando a resistência à insulina. A galectina-3 bloqueia as vias de sinalização da insulina, ligando-se de forma não competitiva aos recetores da insulina nos tecidos. (63,64)

Os níveis da galectina-3 são superiores nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos e síndrome metabólico do que nas mulheres sem síndrome metabólico. Assim, pode ser um possível biomarcador para a identificação de mulheres em risco de vir a desenvolver as complicações cardiometabólicas relacionadas com a síndrome de ovários poliquísticos. (22)

9.5. GABA

O GABA (ácido gama-aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, encontra-se aumentado no líquido cefalorraquidiano de mulheres com

síndrome de ovários poliquísticos (4,65) e desempenha um papel no aumento da secreção da GnRH. Conseqüentemente, terá um papel no aumento da LH, com aumento da razão LH/FSH (4,66) e na dessensibilização dos recetores GnRH à elevação das hormonas sexuais na fase lútea. (4,67)

Em suma, o biomarcador com maior potencial como elemento diagnóstico da síndrome de ovários poliquísticos é a hormona anti-mülleriana. Esta hormona encontra-se elevada nas mulheres com esta síndrome (4,24) e parece ser um potencial indicador da quantidade de folículos que ficaram presos no processo de foliculogénese. (13,24) Assim, pode ajudar na deteção precoce desta síndrome, na determinação do grau de infertilidade e de gravidade global. Também pode ajudar a prevenir possíveis síndromes de hiperestimulação ovárica, decorrentes do tratamento de infertilidade, uma vez que está diretamente relacionada com a probabilidade de a vir a desenvolver. (62) A galectina-3 pode, ainda, ser um possível biomarcador para a identificação de um maior risco de vir a ter complicações cardíacas e metabólicas e permitir, assim, realizar uma intervenção precoce. (22)

10. Abordagem terapêutica da síndrome de ovários poliquísticos

Uma vez que não existe uma etiologia claramente esclarecida no que concerne a síndrome de ovários poliquísticos, a abordagem terapêutica não é dirigida à causa nem é curativa. (11–13) Não está aprovado nenhum tratamento específico para esta síndrome. O tratamento passa pelo controlo dos sintomas e das complicações. Tratando-se de uma doença crónica, o tratamento deve ser de longa duração (11,12).

O principal objetivo na abordagem a esta síndrome deve ser o controlo da resistência à insulina e da obesidade, uma vez que são fatores mais facilmente modificáveis e desempenham um papel dinâmico, relacionando-se com o hiperandrogenismo, com o síndrome metabólico, com a infertilidade e com as complicações endócrinas e cardiovasculares. (21,38)

A primeira linha de tratamento é a prática de exercício físico e uma alimentação saudável (17,38,68), tendo a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) evidenciado os melhores resultados a nível do controlo metabólico. (17,69–71) A ingestão de alimentos com um baixo índice glicémico melhora a sensibilidade à insulina. (11,38,39)

As modificações de estilo de vida, como uma alimentação mais saudável e prática de exercício físico moderado, pelo menos 150 minutos por semana, ou exercício físico vigoroso, pelo menos 75 minutos, são de elevada importância, uma vez que diminui o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e diminui a percentagem de gordura corporal, diminuindo, conseqüentemente, o risco cardiovascular. (11,12) A redução do IMC corporal mostrou reduzir os níveis de testosterona livre e total e de melhorar a disfunção ovárica. (11,12,26) A prática de exercício físico mostrou aumentar a taxa de fertilidade nas mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. (1,13) O exercício físico de intensidade vigorosa mostrou ter os melhores resultados nestes parâmetros. (38)

Apesar do exercício físico ser o tratamento de primeira linha no que toca à resistência à insulina, também se pode prescrever metformina. A combinação das alterações de estilo de vida com o uso de metformina mostrou os melhores resultados no controlo do IMC. No entanto, postula-se que a metformina deve ficar reservada aos casos de síndrome de ovários poliquísticos em que é objetivada uma intolerância à glicose. (12). A metformina também mostrou aumentar a probabilidade de fertilidade (16) e evidenciou resultados positivos na perturbação depressiva major e na perturbação de ansiedade destas mulheres. (16,72)

A metformina atua através da inibição da gliconeogénese e da lipogénese e do aumento da captação de glicose ao nível do fígado, dos ovários, do tecido adiposo e do tecido músculo-esquelético, sensibilizando assim os tecidos à ação da insulina. (17,73) Este fármaco também pode ajudar a uma ligeira redução do peso, uma vez que, estando os tecidos mais sensíveis à insulina, a sua produção pancreática diminui. Sendo a insulina promotora da lipogénese, menos insulina leva a uma menor acumulação de tecido adiposo. (8,11) Para perdas rápidas de peso, uma dieta saudável evidenciou melhores resultados do que a metformina (17).

No que se refere aos sinais derivados do hiperandrogenismo, como o hirsutismo, o acne e a alopecia, é recomendado uma conjugação entre medidas cosméticas e farmacológicas. (12) Assim, referente ao hirsutismo, sugerem-se diversos tipos de depilação, desde cera até depilação a laser. A nível farmacológico, pode usar-se eflornitina (12), na forma de creme. É um inibidor da enzima ornitina descarboxilase, que participa nas vias de crescimento do pelo nos folículos pilosos. (74) As recomendações para o tratamento de acne das mulheres com síndrome de ovários poliquísticos são semelhantes às para o acne em geral. Assim, este passa pelos retinoides e pelos antibióticos, havendo a possibilidade de terapias cosméticas, com laser ou cirurgia, para redução das cicatrizes. (12) Para o tratamento da alopecia, é recomendado o minoxidil e técnicas como transplante capilar ou injeção de fatores de crescimento plaquetários. (12) O minoxidil é um fármaco vasodilatador, com propriedades anti-inflamatórias e anti-androgénicas, utilizado no tratamento da alopecia masculina e feminina. (75)

Sendo estes tratamentos específicos para um sinal clínico, aconselha-se o tratamento com uma pílula contraceptiva oral com progestina e/ou com fármacos anti-androgénicos, como os inibidores da 5 α – redutase, o acetato de ciproterona e a espironolactona. (12) A pílula contraceptiva tem efeitos anti-androgénicos, por si só, uma vez que potencia o *feedback* negativo exercido na hipófise, diminuindo a produção de LH, o que inibe a formação de androgénios nos ovários. (1,13) Também aumenta a produção da SHBG, reduzindo a fração de testosterona livre. (13) A espironolactona é um diurético antagonista da aldosterona, que é usado principalmente no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca. Também tem efeitos antagonistas sobre os recetores dos androgénios e inibitórios a nível enzimático na via de síntese dos esteroides, diminuindo globalmente os efeitos da testosterona. (76)

Nos casos em que a mulher não pretende engravidar de imediato, é necessário averiguar quantas menstruações tem por ano. Se tiver menos de quatro, está em risco de desenvolver hiperplasia endometrial e, posteriormente, cancro do endométrio, uma vez que os estrogénios não são contrabalançados por progesterona. Assim, recomenda-se introduzir

um contraceptivo oral combinado, um contraceptivo hormonal progestativo cíclico ou contínuo ou um dispositivo intrauterino hormonal progestativo. (12)

Assim, a pílula contraceptiva oral com progestina tem efeitos benéficos no hirsutismo, no acne e na alopecia. Mostrou eficácia na redistribuição da gordura corporal e na regularização dos ciclos menstruais. Também reduz o risco de cancro do endométrio. (12)

Nos casos em que a mulher pretende engravidar no imediato e tem ciclos oligo/anovulatórios, pode iniciar-se um progestativo, para desencadear a menstruação, permitindo a contagem dos dias num novo ciclo. Em mulheres com ciclos oligo/anovulatórios, pode ser desafiante perceber quando ocorre a ovulação no espaço de um ano, pelo que este método ajuda. A seguir, pode ser administrado citrato de clomifeno, que inibe competitivamente a ligação de estrogénios aos seus recetores. Assim, a hipófise produz FSH e LH, uma vez que se diminui o efeito do *feedback* negativo dos estrogénios. A FSH estimula o desenvolvimento dos folículos e a LH desencadeia a ovulação. Se a ovulação não ocorrer, esta pode ser desencadeada através da injeção de β -hCG, que estimula o aumento exponencial da LH. (1)

Como alternativa ao citrato de clomifeno, existe a administração de gonadotropinas exógenas. (1)

Este tratamento tem riscos, como a síndrome de hiperestimulação ovárica e gestações múltiplas, que são mais significativos com o uso de gonadotropinas exógenas do que com o citrato de clomifeno. (1) A síndrome de hiperestimulação ovárica ocorre devido ao excesso de estimulação dos ovários, que origina uma produção exagerada de estrogénios. Assim, há um aumento do volume dos ovários e um aumento da permeabilidade capilar, que causa acumulação de fluídos no interstício, com saída do espaço intravascular, derivando os sintomas desta depleção. Trata-se de uma emergência médica, que pode ameaçar a vida, embora a mortalidade efetiva seja baixa. (62) As mulheres com síndrome de ovários poliquísticos aparentam apresentar um maior risco de desenvolver síndrome de hiperestimulação ovárica. A toma de metformina durante o tratamento de infertilidade mostrou reduzir a incidência desta síndrome. (12,62)

Apesar da oligo/anovulação, uma gravidez é possível sem tratamento em mulheres com síndrome de ovários poliquísticos, especialmente devido à ampla panóplia de fenótipos e, consequentemente, de alterações neuroendócrinas que podem ter. Assim, deve-se tentar optar por fármacos não teratogénicos e deve ser iniciada contraceção hormonal eficaz, sendo tudo explicado à mulher. (12)

Concluindo, a abordagem terapêutica à síndrome de ovários poliquísticos foca-se em quatro elementos: a obesidade, a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e a infertilidade. São

utilizadas medidas não farmacológicas, como a dieta e o exercício físico, e medidas farmacológicas, na qual a contraceção hormonal com progestativo deve ser a base. Existem ainda alternativas farmacológicas para desencadear a ovulação e possibilitar a fertilidade, como o citrato de clomifeno.

Tendo em conta que existem várias formas de apresentação desta síndrome e que nem todas têm os mesmos sintomas, os mesmos riscos e as mesmas complicações, a abordagem terapêutica deve ser individualizada e focada em cada doente, adaptando-se à mesma.

11. Conclusão

A síndrome de ovários poliquísticos é uma patologia endócrina e reprodutiva que afeta muitas mulheres, com implicações na saúde física e mental. É multifatorial e poligênica. Pela sua grande abrangência e complexidade, ainda não foi objetivado um fator etiológico que possa estar na gênese desta síndrome. Como tal, não existe uma abordagem terapêutica dirigida à causa, mas sim aos sinais e sintomas desenvolvidos.

A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e o aumento da atividade enzimática ao nível da glândula suprarrenal podem oferecer uma explicação para o aparecimento desta síndrome. Fatores genéticos e ambientais podem determinar ou aumentar a predisposição para o desenvolvimento da mesma.

Verificou-se uma estreita relação entre o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a obesidade, existindo um ciclo vicioso potenciador entre eles.

O hiperandrogenismo é o principal desregulador metabólico e reprodutivo. O fenótipo não hiperandrogénico é o menos grave, com uma razão LH/FSH mais baixa, com um menor IMC e menor risco de síndrome metabólico e doenças cardiovasculares. Este fenótipo caracteriza-se pela ausência de hiperandrogenismo e pela presença de oligo/anovulação e múltiplos quistos ováricos. O hiperandrogenismo inibe a foliculogénese, promove a resistência à insulina, estimula a acumulação de tecido adiposo, especialmente a nível visceral. No entanto, não poderá ser o único fator etiológico, uma vez que mulheres sem hiperandrogenismo desenvolvem a síndrome.

Para um diagnóstico mais sensível e específico, a análise dos níveis da AMH pode ser inserida nos critérios de diagnóstico e utilizada na prática clínica. Os critérios atuais baseiam-se apenas em três parâmetros e devido à ampla panóplia de fenótipos, pode não diagnosticar todos os casos. Também pode ter um valor prognóstico em relação à fertilidade, uma vez que é um indicador da quantidade de folículos que ficaram estagnados no processo de desenvolvimento, e pode ajudar na prevenção da síndrome de hiperestimulação ovárica.

Apresento a proposta da criação de um programa integrado de consulta com as várias especialidades específico para as mulheres com síndrome de ovários poliquísticos. Esta síndrome é multissistémica e necessita da abordagem conjunta de especialidades como Endocrinologia, Ginecologia, Psiquiatria e Cardiologia.

Para terminar, sugiro a modificação do nome da síndrome de ovários poliquísticos. Como se verificou, existem imensos órgãos e fatores implicados, além dos ovários, sendo que não

temos nada que nos aponte que a síndrome tenha a sua gênese nestas gónadas. Os ditos quistos ovários não são na verdade quistos, mas sim folículos pré-antrais e antrais. De ressaltar que num dos subtipos do fenótipo clássico não se observam estes folículos na ecografia, pelo que esta designação não inclui todas as suas formas de apresentação.

12. Referências bibliográficas

1. Beckmann Charles, Ling Frank, Casanova Robert, Chuang Alice, Herbert William, Goepfert Alice. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2019. 781–882 p.
2. Garg D, Berga SL. Neuroendocrine mechanisms of reproduction. *Handb Clin Neurol*. 2020 Jan 1;171:3–23.
3. Yu B, Ruman J, Christman G. The role of peripheral gonadotropin-releasing hormone receptors in female reproduction. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):465–73.
4. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, Kucharski M, Kostrzak A, Hajbos M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 1;19(5):3089.
5. Le Tao, Brushan Vikas, Deol Maniver, Reyes Gabriel. First aid for the USMLE STEP 2 CK. 10th ed. Mc Graw Hill Education. 2019. 353–374 p.
6. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Elsevier Saunders.; 2016. 1040–1044 p.
7. Wing Edward, Schiffman Fred. Cecil Essentials of Medicine. 10th ed. Elsevier. 2022. 678–709 p.
8. Gardner David, Shoback Dolores. Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan. 9ª edição. AMGH Editora Ltda.; 2013. 285–292 p.
9. Rice BF. Steroid synthesis by the human ovary: a compartmental viewpoint. *Med Clin North Am*. 1967;51(4):903–13.
10. Sivanandy MS, Ha SK. The Role of Serum Anti-Mullerian Hormone Measurement in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Diagnostics*. 2023 Mar 1;13(5):907.
11. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 1;23(2):583.
12. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May 1;14(5):270–84.

13. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Mar 1;502:214–21.
14. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev*. 2022 Nov 25;43(6):927–65.
15. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-Analysis. *Human Reproduction*. 2016 Dec 1;31(12):2841–55.
16. Yin X, Ji Y, Chan CLW, Chan CHY. The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2021 Feb 1;24(1):11–27.
17. Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H. Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Oct 1;105(10):1–15.
18. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):332–7.
19. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls - Implications for regulation of pubertal maturation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(7):2360–6.
20. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul 1;106(1):6–15.
21. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obesity Reviews*. 2019 Feb 1;20(2):339–52.
22. Ilhan GA, Kanlioglu C, Arslan G, Yildizhan B, Pekin T. Galectin-3 as a novel biomarker in women with PCOS. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Oct 1;298(4):821–5.
23. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):558.e1-558.e6.

24. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370–85.
25. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Current perspectives. *Application of Clinical Genetics*. 2019;12:249–60.
26. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The Role of Adrenal Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Obesity in the Pathogenesis of Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1295–300.
27. Maas KH, Chuan S, Harrison E, Cook-Andersen H, Duleba AJ, Chang RJ. Androgen responses to adrenocorticotrophic hormone infusion among individual women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Oct 1;106(5):1252–7.
28. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017 Dec 1;88(6):371–95.
29. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) – Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol*. 2018 May 1;260:51–7.
30. Qu F, Wang FF, Lu XE, Dong MY, Sheng JZ, Lv PP, et al. Altered aquaporin expression in women with polycystic ovary syndrome: Hyperandrogenism in follicular fluid inhibits aquaporin-9 in granulosa cells through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1441–50.
31. Kumawat M, Choudhary P, Aggarwal S. Association of serum leptin with anthropometric indices of obesity, blood lipids, steroidal hormones, and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Jul 1;14(3):228–33.
32. Li Y, Lin H, Pan P, Yang D, Zhang Q. Impact of Central Obesity on Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing in Vitro Fertilization. *Biores Open Access*. 2018 Aug 1;7(1):116–22.
33. Che Y, Yu J, Li YS, Zhu YC, Tao T. Polycystic Ovary Syndrome: Challenges and Possible Solutions. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(4):1500.

34. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(6):2153–8.
35. Abrantes-Soares F, Lorigo M, Cairrao E. Effects of BPA substitutes on the prenatal and cardiovascular systems. *Crit Rev Toxicol*. 2022;52(6):469–98.
36. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health*. 2020;35(2):201–10.
37. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):948–58.
38. Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. *BMC Endocr Disord*. 2023 Dec 1;23(1):14.
39. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017 Nov 1;11:S429–32.
40. Hakimi O, Cameron LC. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Medicine*. 2017 Aug 1;47(8):1555–67.
41. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 May 1;109(5):888–99.
42. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Nov 1;19(11):83.
43. Yang S, Yang C, Pei R, Li C, Li X, Huang X, et al. Investigation on the association of occupational stress with risk of polycystic ovary syndrome and mediating effects of HOMA-IR. *Gynecological Endocrinology*. 2018 Nov 2;34(11):961–4.
44. Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones*. 2018 Mar 1;17(1):33–43.
45. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Feb 1;293(2):447–56.

46. Romualdi D, di Florio C, Tagliaferri V, de Cicco S, Gagliano D, Immediata V, et al. The Role of Anti-Müllerian Hormone in the Characterization of the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Reproductive Sciences*. 2016 May 1;23(5):655–61.
47. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2197–201.
48. Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the different PCOS phenotypes based on clinical metabolic, and hormonal profile, and their response to clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):326–31.
49. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Apr;98(4):E628–37.
50. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2197–201.
51. Jena D, Choudhury A, Mangaraj S, Singh M, Mohanty B, Baliarsinha A. Study of visceral and subcutaneous abdominal fat thickness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):321–7.
52. Lazúrová I, Lazúrová Z, Figurová J, Ujházi S, Dravecká I, Mašlanková J, et al. Relationship between steroid hormones and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Res*. 2019;68(3):457–65.
53. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Sep 1;296(3):405–19.
54. Shorakae S, Abell SK, Hiam DS, Lambert EA, Eikelis N, Jona E, et al. High-molecular-weight adiponectin is inversely associated with sympathetic activity in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Mar 1;109(3):532–9.
55. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, La Vignera S. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecological Endocrinology*. 2017 Sep 2;33(9):665–7.
56. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Carretero JIB. 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 Jul 1;23(4):390–408.
57. Jalilian N, Haghazari L, Rasolinia S. Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 May 1;20(3):324–8.
58. Jahromi BN, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study. *Int J Reprod BioMed*. 2017;15(7):423–8.
59. Daghestani MH, Daghestani M, Daghistani M, El-Mazny A, Bjørklund G, Chirumbolo S, et al. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Lipids Health Dis*. 2018 Aug 21;17(1):195.
60. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 308–319 p.
61. Anderson RA, Anckaert E, Bosch E, Dewailly D, Dunlop CE, Fehr D, et al. Prospective study into the value of the automated Elecsys antimüllerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool. *Fertil Steril*. 2015;103(4):1074-1080.e4.
62. Boothroyd C, Karia S, Andreadis N, Rombauts L, Johnson N, Chapman M. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 Dec 1;55(6):523–34.
63. Alves MT, de Souza IDP, Ferreira CN, Cândido AL, Bizzi MF, Oliveira FR, et al. Galectin-3 is a potential biomarker to insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2020 Sep 1;36(9):760–3.
64. Yilmaz H, Celik HT, Ozdemir O, Kalkan D, Namuslu M, Abusoglu S, et al. Serum galectin-3 levels in women with PCOS. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(2):181–7.
65. Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2019 Aug 6;160(10):2230–42.
66. Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, Rohan LC, Berga SL. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2017 Jul 1;32(7):1450–6.

67. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018 Apr 11;16(1):37.
68. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug 1;110(3):364–79.
69. Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:4386401.
70. Park YM, Zhang J, Steck SE, Fung TT, Hazlett LJ, Han K, et al. Obesity mediates the association between mediterranean diet consumption and insulin resistance and inflammation in US adults. *Journal of Nutrition*. 2017;147(4):563–71.
71. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary strategies for metabolic syndrome: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020 Oct 1;12(10):1–21.
72. Erensoy H, Niafar M, Ghafarzadeh S, Aghamohammadzadeh N, Nader ND. A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2019 Jan 2;35(1):72–5.
73. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. 2020 Nov 1;41(11):868–81.
74. Barman Balfour JA, McClellan K. Topical Eflornithine. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):197–202.
75. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(4):1896–906.
76. Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, Tuntiviriyapun P, Wainipitapong S. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Sexual Medicine*. 2021 Jul 1;18(7):1299–307.