



Incidência e Fatores de Risco para o Síndrome do Ovário Policístico (*Incidence and Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome*)

Arthur Vinícios Araújo de Souza¹, Jéssica Barbosa de Souza², Juliana Campos de Paiva Silva³, Bianca Dória Piovezan Oliveira⁴, Vivian Rodrigues Alves⁵, Willyam Rodrigues Alves⁶, Amanda Raissa Carvalho Santos Barrueco⁷, Ana Karolina Kiyotsuka Delmondes⁸, Bruna Abrantes Bacelar⁹, Marcelo Naves Barbosa Junior¹⁰, Bruna Wu Zhao¹¹, Debora Cabral Viana¹², Simone Wu Zhao¹³, Ana Luiza de Freitas Franck¹⁴, Ananésia Corrêa dos Santos¹⁵, Vêika da Silva Brito¹⁶, Emília Alves Santos¹⁷, Sabrina Almeida Barcelos¹⁸, Lucas Matos Vianna¹⁹, Lara Beltrame Spadoto²⁰, Fernanda Ferreira Kobata²¹

- 1 Universidade de Rio Verde – Aparecida de Goiânia, Goiânia, Brazil, ORCID: 0009-0003-0132-0436
- 2 Centro Universitário Estácio do Pantanal (FAPAN), Mato Grosso, Brazil
- 3 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 4 Centro Universitário Estácio do Pantanal (FAPAN), Mato Grosso, Brazil, ORCID: 0009-0006-0548-5678
- 5 UBS - Santa Isabel, Várzea Grande, Mato Grosso, Brazil
- 6 Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Mato Grosso, Brazil
- 7 Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo, Brazil
- 8 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 9 Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo, Brazil
- 10 UNINASSAU-UNESC– Vilhena, Rondônia, Brazil
- 11 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil, ORCID: 0000-0001-8220-8507
- 12 Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brazil, ORCID: 0000-0003-4378-7651
- 13 Universidade de Rio Verde - Campus Rio Verde, Goiás, Brazil
- 14 Universidade de Rio Verde – Aparecida de Goiânia, Brazil
- 15 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 16 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil, ORCID: 0000-0001-5451-7804
- 17 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 18 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 19 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil
- 20 Estácio de Sá Campus Città América, Rio de Janeiro, Brazil
- 21 Universidade de Rio Verde - Campus Formosa, Goiás, Brazil

Article Info

Received: 21 June 2024

Revised: 26 June 2024

Accepted: 26 June 2024

Published: 26 June 2024

Palavras-chave:

Incidence, risk factors, polycystic ovarian syndrome, insulin resistance

Keywords:

Incidence, risk factors, polycystic ovarian syndrome, insulin resistance.

Corresponding author:

Arthur Vinícios Araújo de Souza.

Universidade de Rio Verde – Aparecida de Goiânia, Goiânia, Brazil.

araujoarthur01@gmail.com

ORCID: 0009-0003-0132-0436

RESUMO / ABSTRACT

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma condição endocrinológica comum que afeta mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por uma combinação de sintomas que incluem irregularidades menstruais, hiperandrogenismo e ovários policísticos. Esses sintomas geralmente aparecem durante a adolescência e podem persistir ao longo da vida adulta, impactando significativamente a saúde e o bem-estar das mulheres afetadas. O nome "ovário policístico" deriva da aparência dos ovários afetados, que apresentam múltiplos cistos pequenos na superfície. Esses cistos são, na verdade, folículos não desenvolvidos que não conseguiram ovular devido a desequilíbrios hormonais. Mulheres com SOP podem apresentar uma variedade de sintomas, sendo os mais comuns: irregularidades menstruais, hiperandrogenismo, obesidade e sobrepeso; e também está associada a um risco aumentado de vários distúrbios metabólicos, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares. Realizou-se uma revisão sistemática de literatura por meio da plataforma pubmed, com seleção e análise criteriosa dos artigos, a fim de elucidar os aspectos do dispositivo de plasma à frio. Nesta revisão, foi identificada que a SOP não é apenas uma condição ginecológica, mas um distúrbio complexo que afeta múltiplos sistemas do corpo, com implicações significativas para a saúde reprodutiva e metabólica das mulheres. O manejo adequado da SOP envolve abordagens integradas que visam mitigar os sintomas, reduzir o risco de complicações metabólicas e melhorar a qualidade de vida das pacientes. A compreensão contínua dos mecanismos subjacentes e das interações entre esses

fatores é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes e personalizadas.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine condition that affects women of reproductive age, characterized by a combination of symptoms including menstrual irregularities, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. These symptoms typically manifest during adolescence and can persist throughout adult life, significantly impacting the health and well-being of affected women. The term "polycystic ovary" refers to the appearance of affected ovaries, which have multiple small cysts on the surface. These cysts are actually undeveloped follicles that failed to ovulate due to hormonal imbalances. Women with PCOS may experience a variety of symptoms, with the most common being irregular menstrual cycles, hyperandrogenism, obesity and overweight; and it is also associated with an increased risk of various metabolic disorders, including diabetes and cardiovascular diseases. A systematic literature review was conducted through the PubMed platform, involving careful selection and analysis of articles, to elucidate aspects of cold plasma devices. This review identified that PCOS is not just a gynecological condition, but a complex disorder affecting multiple body systems, with significant implications for reproductive and metabolic health in women. Proper management of PCOS involves integrated approaches aimed at alleviating symptoms, reducing the risk of metabolic complications, and improving patients' quality of life. Continuous understanding of underlying mechanisms and interactions among these factors is essential for developing effective and personalized therapeutic strategies.

INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

Característica geral da SOP

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição caracterizada por níveis elevados de andrógenos, disfunção ovulatória e alterações morfológicas nos ovários. De acordo com os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a SOP pode ser definida como "hiperandrogenismo com disfunção ovulatória" (1). Durante a fase reprodutiva das mulheres, a taxa de ocorrência da SOP é estimada entre 6% e 10%, com a prevalência podendo ser o dobro disso. É evidente que há um aumento significativo de andrógenos na SOP, causando considerável sofrimento e problemas de infertilidade. Além disso, a SOP pode ser influenciada por fatores ambientais, como a obesidade, que também contribuem para seu desenvolvimento. A maioria dos estudos anteriores concluiu que as anormalidades na esteroidogênese e no desenvolvimento folicular são cruciais para a progressão da SOP (1).

A SOP é frequentemente associada a níveis persistentemente elevados de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), aumento do hormônio luteinizante (LH) e secreção inadequada do hormônio foliculo-estimulante (FSH), o que contribui para o aumento da produção de andrógenos e disfunção ovulatória. Além disso, a maioria das mulheres com SOP desenvolve resistência à insulina, o que leva a níveis elevados de andrógenos e redução das secreções de globulina de ligação aos hormônios sexuais (1).

Visão geral sobre os desafios

Os sintomas clínicos da SOP incluem acne, amenorréia ou oligomenorréia, hirsutismo, hiperinsulinemia, infertilidade e distúrbios de humor. Embora os médicos frequentemente tratem sintomas específicos da SOP, essa abordagem está se tornando mais desafiadora devido à complexidade da síndrome e às diferenças significativas em sua manifestação. Além disso, como as mulheres com SOP são geralmente jovens (pré-menopausa), grande parte do tratamento se

concentra nos sintomas imediatos, como disfunção ovulatória e infertilidade, ao invés dos riscos a longo prazo, como diabetes e doenças cardiovasculares (DCV). Isso pode levar à perda de oportunidades para implementar estratégias de prevenção, como mudanças no estilo de vida (2).

A causa exata da SOP ainda é desconhecida, mas é reconhecida como uma condição multifatorial com um componente genético significativo (2). Estima-se que entre 20% e 40% dos parentes de primeiro grau de mulheres com SOP desenvolvam a síndrome, em contraste com uma prevalência de 4% a 6% na população em geral. Embora a resistência à insulina não seja parte dos critérios diagnósticos, ela é altamente comum, ocorrendo em até 95% das mulheres obesas com SOP e em até 75% das mulheres magras com a condição. É importante ressaltar que a presença de resistência à insulina e hiperinsulinemia aumenta o risco de doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres com SOP (2).

Objetivos

Geral

Analisar dados e estatísticas sobre a SOP, identificando fatores de risco e possíveis medidas de prevenção

Específicos

- Revisar a luz da literatura sobre a síndrome do ovário policístico.
- Analisar os fatores de risco e as medidas de prevenção.
- Fornecer a visão geral a SOP.

MÉTODOS / METHODS

Para concretizar os objetivos traçados sobre Incidência e Fatores de Risco para a síndrome do ovário policístico, essa investigação empregou uma abordagem de revisão sistemática da literatura médica. O corpus documental foi composto por uma seleção criteriosa de artigos na base de dados PubMed, além de consultas a periódicos científicos especializados.

A estratégia de busca contou com a utilização dos descritores: “incidence”, “Risk Factors”, “Polycystic Ovarian Syndrome” e “Insulin Resistance”, através do operador booleano “AND”. Desta busca, totalizaram 118 artigos selecionados, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios para inclusão utilizado foi a data de publicação nos últimos 5 anos e com os filtros “review” e “systematic review”. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores, e qualquer discordância foi resolvida por consenso. A partir dos 42 artigos selecionados foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigos sem aprofundamento científico. Em seguida, após a aplicação dos critérios de seleção, com base na leitura dos títulos e objetivos dos artigos, foram selecionados 8 artigos em que os objetivos respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados.

De acordo com o comitê de ética 466/2012 o seguinte trabalho não apresenta o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e não precisou de aprovação de um comitê de ética e pesquisa (CEP) para prosseguimento. Assim, os dados mencionados foram coletados dos artigos selecionados e com armazenamento correto, seguindo os requisitos éticos necessários de acordo com a lei.

RESULTADOS E DISCUSSÃO / RESULTS & DISCUSSION

Resistência à insulina

De acordo com Xu e Qiao (1), a compreensão detalhada da resistência à insulina pode ser explicada pela necessidade excessiva de insulina para as atividades metabólicas. Além das atividades metabólicas, a insulina é também crucial para ações mitogênicas e reprodutivas. A análise rápida e precisa da glicose permite que os pesquisadores avaliem a resistência à insulina. Para esse propósito Xu e Qiao (1) fala que os métodos como a avaliação do modelo homeostático (HOMA), o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) e a medição dos níveis de glicose e insulina em jejum foram desenvolvidos e são amplamente utilizados em pesquisas clínicas e investigações metabólicas relacionadas à SOP.

Em geral, a obesidade abdominal na síndrome dos ovários policísticos (SOP) está associada à resistência à insulina, possivelmente induzida por inflamação subclínica. No entanto, não está claro se os tecidos adiposos intra-abdominais metabolicamente ativos estão aumentados. Estudos anteriores indicaram que a menor detecção de adiponectina circulante na SOP sugere que o tecido adiposo subcutâneo pode ser um compartimento disfuncional, correlacionado com a resistência à insulina. Diferentes métodos foram utilizados para medir a

prevalência de resistência à insulina, revelando variação nos resultados em mulheres com SOP, dependendo do método de detecção utilizado. Descobertas recentes concluíram que a obesidade é o principal fator de risco para a resistência à insulina em indivíduos com SOP.

Investigações indicam que os critérios diagnósticos tradicionais de resistência à insulina têm impacto limitado na detecção em mulheres com SOP. A resistência à insulina é uma preocupação central, e sua prevalência e mecanismos precisam ser mais bem investigados. Estudos anteriores mostraram que uma grande proporção de mulheres com SOP sofre de tolerância à glicose comprometida e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A taxa de prevalência estatisticamente mais alta de tolerância à glicose comprometida e DM2 representa uma ameaça significativa à saúde. Poucos estudos clínicos avaliaram a tolerância à glicose em mulheres com SOP e o risco de DM2 nessas pacientes. Diversos estudos indicam que mulheres com SOP que são obesas ou com sobrepeso estão em maior risco de distúrbios no metabolismo da glicose e precisam monitorar sua glicemia regularmente através de perfis metabólicos adequados.

Em complemento com o proposto por Xu e Qiao (1), o artigo de Gomez et al. (3) concorda ao falar que as mulheres com SOP apresentam um risco significativamente aumentado de resistência à insulina. Uma metanálise recente mostrada por Gomez et al. (3) mostrou uma razão de chances de 3,26 (IC 95%: 2,17–4,90) com mínima heterogeneidade entre os estudos. Em uma amostra de 375 mulheres diagnosticadas com SOP pelos Critérios de Rotterdam, 75% apresentaram resistência à insulina conforme determinado pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, o método padrão-ouro. Estudos anteriores indicam que mulheres com SOP e resistência à insulina têm redução na síntese e liberação de óxido nítrico (NO), além de aumento na inativação de NO após sua liberação, o que prejudica a vasodilatação normal (3). Além disso, mulheres com SOP, mesmo sem doença cardiovascular (DCV) evidente, apresentam reatividade alterada das artérias de resistência após administração de insulina. Um estudo de coorte de 2002 revelou que mulheres com SOP tinham uma resposta vasodilatadora atenuada à insulina após a administração de norepinefrina em comparação com controles não-SOP e com IMC correspondente, sugerindo vasodilatação endotelial prejudicada. Dokras et al. investigaram a resposta vasodilatadora do antebraço a medicamentos dependentes (Ach, bradicinina) e independentes do endotélio (nitroprussiato e verapamil) e não encontraram diferença significativa na resposta vasodilatadora entre mulheres com e sem SOP (3). No entanto, houve uma diferença significativa entre mulheres com SOP obesas e não obesas, indicando que a obesidade e a resistência à insulina contribuem para o comprometimento da função vascular em mulheres com SOP. A resistência à insulina é ainda agravada pela hiperinsulinemia em um ciclo vicioso. Níveis elevados de insulina estimulam a produção de andrógenos nas células da teca ovariana e suprimem a produção hepática de globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHGB) (3). Ambos os processos resultam em níveis mais elevados de andrógenos livres circulantes, que

atuam diretamente nos tecidos periféricos, contribuindo para a resistência à insulina e disfunção endotelial.

Aterosclerose e doenças cardiovasculares relacionados à SOP

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de mortalidade global, representando 31,4% de todas as mortes; 90% dessas são atribuídas à doença aterosclerótica (4). Adjacente a ideia proposta, Cooney e Dokras (5), traz que a aterosclerose é um processo contínuo e implacável de espessamento das paredes dos vasos sanguíneos, que pode levar à morte ao obstruir as artérias cerebrais ou coronárias. Embora o processo de aterosclerose tenha sido amplamente estudado nas últimas décadas, muitos detalhes iniciais e os eventos finais de oclusão ainda são pouco compreendidos. Apresentaremos uma descrição básica do processo, focando nas variáveis que influenciam a velocidade de progressão da aterosclerose, especialmente aquelas alteradas em pacientes com SOP (5). Os precursores da aterosclerose, as estrias gordurosas, tendem a se formar em paredes arteriais com baixo estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo (5). Esse baixo estresse aumenta localmente a concentração de macromoléculas, como lipoproteínas, e reduz a eficiência do transporte de oxigênio (4). A hipóxia local resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas mitocôndrias devido ao vazamento de elétrons da cadeia respiratória. Contudo, esse processo não explica sozinho a deposição de lipídios na íntima arterial. Os lipídios, sendo hidrofóbicos, não se dissolvem no sangue e são transportados principalmente por eritrócitos e lipoproteínas. Entre as lipoproteínas, aquelas que contêm apolipoproteína apo-B100 são as que mais depositam lipídios nas paredes arteriais (4).

A deposição de lipídios ocorre em locais favoráveis quando há disfunção das células endoteliais. Em condições ótimas, o endotélio arterial é eficaz em resistir à infiltração de lipídios utilizando vários mecanismos. Um endotélio saudável é liso e sem lacunas entre as células, e a atividade constitutiva da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) mantém a integridade da barreira endotelial, inibe a resposta inflamatória e a ativação endotelial (4). O estresse oxidativo é controlado pela superóxido dismutase (SOD), que neutraliza as ROS. A via regulada pelo fator 1 indutível por hipóxia (HIF1) também protege contra a hipóxia transitória, regulando positivamente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a angiogênese (3). A disfunção endotelial pode ocorrer de várias maneiras. As lipoproteínas se difundem continuamente através do endotélio para o espaço íntimo, onde em um ambiente de hipóxia local e estresse oxidativo desregulado, essas partículas se ligam aos proteoglicanos da matriz e são oxidadas pelas ROS. O alto estresse oxidativo também supera os mecanismos inibitórios do NF- κ B, promovendo a ativação endotelial. Produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) e LDL oxidada também contribuem para a ativação endotelial (4). O endotélio ativado se torna poroso e expressa diversas proteínas inflamatórias e de aderência, atraindo monócitos que se transformam em macrófagos e células dendríticas, fagocitando lipídios oxidados e formando células espumosas que depositam lipídios como estrias gordurosas, levando à

formação da placa aterosclerótica (4). Na SOP, muitas dessas vias estão alteradas. Entretanto, é crucial diferenciar os efeitos de biomediadores hormonais específicos da possibilidade de a SOP intrinsecamente predispor à aterosclerose, para a qual há poucas evidências. Por exemplo, foi demonstrado que a via HIF-1 e VEGF é regulada negativamente na SOP, afetando tanto o risco cardiovascular quanto a fertilidade (4). Uma análise mais aprofundada revelou que o peso corporal tem um impacto maior do que a SOP na atividade do HIF-1 e VEGF. A inflamação de baixo grau, associada à SOP, está implicada na disfunção endotelial sistêmica e pode ser significativamente reduzida com o tratamento com metformina, sugerindo que a resistência à insulina é um biomediador da inflamação de baixo grau na SOP (4).

Diante dos achados propostos por Pandurevic (4) e da inconclusividade dos estudos longitudinais observados por outras pesquisas norteados pela metodologia deste trabalho, é visto que o risco cardiovascular, é razoável, supor que o diagnóstico de SOP por si só não aumenta o risco cardiovascular, mas indica a presença de fatores de risco que precisam de avaliação mais detalhada para uma análise precisa do risco cardiovascular. As seções seguintes apresentarão as evidências disponíveis sobre o impacto potencial de biomediadores como hiperandrogenismo, desequilíbrio estrogênio-progesterona, resistência à insulina e baixo SHBG nos processos que levam à doença cardiovascular na SOP.

Em vista disso, o trabalho de Annunziata (6) concorda com Pandurevic (4) ao falar sobre a SOP é um distúrbio endócrino-metabólico complexo, resultante de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. O diagnóstico da SOP pode ser feito quando pelo menos dois dos três critérios de Rotterdam estão presentes: (i) hiperandrogenismo clínico, (ii) presença de cistos ovarianos detectados por ultrassom, e (iii) oligo-amenorreia com oligo-anovulação. Além do comprometimento hormonal relacionado ao eixo gonadal, outras condições patológicas frequentemente coexistem, incluindo obesidade (especialmente obesidade central), resistência à insulina (RI) e inflamação crônica de baixo grau.

De acordo com Deswal et al. (7) apud Annunziata et al. (6) o ciclo vicioso entre obesidade, inflamação crônica de baixo grau, RI e hiperandrogenismo contribui para um agravamento significativo da condição patológica. Esses fatores são reconhecidos como principais fatores no risco cardiovascular (RCV) em mulheres com SOP. Além disso, o alto risco de desenvolver síndrome metabólica (SM) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta substancialmente o risco de eventos cardiovasculares.

O artigo de Gomez et al. (3) fala que a relação entre obesidade e doenças cardiovasculares é determinada não apenas pelo volume de gordura corporal, mas também pela sua distribuição. O acúmulo de tecido adiposo, especialmente na cavidade visceral, desempenha um papel crucial na patogênese das doenças cardiovasculares e da síndrome metabólica, destacando a importância da medição da espessura da gordura visceral (EV) na prática clínica. Em casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP), foi demonstrado que a gordura visceral está elevada e associada à síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Um estudo trazido por Gomez et al.

(3) de 2017 revelou que mulheres com SOP apresentavam aumento na espessura da gordura visceral (TFV), mas não na gordura pré-peritoneal ou subcutânea, quando comparadas a controles da mesma idade e índice de massa corporal (IMC) sem SOP. Além disso, o TFV foi identificado como o preditor independente mais forte da espessura médio-intimal da carótida (EMIC) em mulheres com SOP, sugerindo um papel sinérgico na doença cardiovascular subclínica.

Quais os fenótipos da SOP?

De acordo com o proposto por Krentowska e Kowalska (8), a patogênese da SOP é complexa, envolvendo diversos fatores genéticos e ambientais. Com isso, Krentowska e Kowalska (8) concorda com o que foi abordado pelos demais autores supracitados, e que um diagnóstico de SOP pode ser feito se a paciente apresentar dois dos três critérios de Rotterdam, desde que outras causas possíveis dos sintomas tenham sido excluídas. Dependendo dos critérios atendidos, as pacientes podem ser classificadas em quatro fenótipos principais:

- Fenótipo I: Oligo/anovulação, hiperandrogenismo e MOP.
- Fenótipo II: Oligo/anovulação e hiperandrogenismo.
- Fenótipo III: Hiperandrogenismo e MOP.
- Fenótipo IV: Oligo/anovulação e MOP.

Então, Krentowska e Kowalska (8) fala que a implementação dos critérios de Rotterdam resultou em uma população altamente heterogênea de pacientes com SOP, gerando debate sobre se o fenótipo normoandrogênico deve ser reconhecido como uma manifestação da SOP. Em 2006, a Androgen Excess Society (AES) propôs uma definição alternativa que requer hiperandrogenismo como critério necessário, junto com oligo/anovulação e/ou MOP. Apesar dessas controvérsias, os critérios de Rotterdam continuam sendo os mais utilizados.

Diferentes fenótipos de SOP estão associados a variados riscos de complicações metabólicas (8). Mulheres com hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, referidas como fenótipos "clássicos" definidos pelo NIH, geralmente apresentam uma maior prevalência de SM, obesidade central, dislipidemia e pré-diabetes em comparação com pacientes com fenótipos ovulatórios e normoandrogênicos. Vários estudos analisaram as características metabólicas dos fenótipos de SOP, embora não haja consenso sobre qual fenótipo apresenta o maior risco metabólico. Além disso, as características reprodutivas e metabólicas da SOP variam entre diferentes grupos étnicos (8).

Na maioria dos estudos analisados, o fenótipo I, caracterizado pela presença de oligo/anovulação, hiperandrogenismo e morfologia ovariana policística (MOP), foi o mais prevalente, com uma variação de 9% a 77%. No entanto, em várias pesquisas focadas em populações do Leste Asiático e do Sul da Ásia, o fenótipo IV, que inclui oligo/anovulação e MOP, mas não hiperandrogenismo, mostrou-se mais comum (8).

Além disso, três estudos conduzidos na Turquia indicaram prevalências semelhantes entre os quatro fenótipos de SOP,

sugerindo uma distribuição mais equilibrada das características entre as pacientes turcas (8).

DM2 e a SOP

Ao falar da relação entre SOP e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Livadas et al. (9) relata que há quase 40 anos tem sido confirmado por vários estudos subsequentes em mulheres magras e obesas com SOP. Uma associação significativa entre concentrações de testosterona e resistência à insulina (RI) foi descrita em mulheres magras com SOP usando índices derivados de OGTT e medidas de disposição de glicose em pinças euglicêmicas hiperinsulinêmicas. Embora a SOP seja caracterizada principalmente por hiperandrogenemia de origem ovariana, um subgrupo de pacientes apresenta hipersecreção androgênica adrenal, sendo o sulfato de desidroepiandrosterona o mais importante. Neste subgrupo, a hiperandrogenemia não parece se correlacionar com índices de RI ou anormalidades metabólicas na maioria dos estudos (9).

A RI em mulheres com SOP é exacerbada pela hiperinsulinemia através de dois mecanismos principais: níveis elevados de insulina estimulam a produção de andrógenos nas células da teca ovariana e suprimem a produção hepática de globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHGB), resultando em níveis mais elevados de andrógenos circulantes livres, que contribuem para a RI e disfunção endotelial (9). Uma meta-análise recente de 13 estudos envolvendo quase 279.000 indivíduos identificou um risco significativamente elevado de DM2 entre mulheres com SOP em comparação com mulheres não afetadas (9). Resultados semelhantes foram encontrados em outra meta-análise de 23 estudos, que também avaliou o efeito do IMC no risco de DM2, mostrando um risco acentuado em mulheres com sobrepeso/obesidade com SOP em comparação com suas contrapartes não afetadas (9).

O envelhecimento também desempenha um papel importante no desenvolvimento de DM2 em mulheres com SOP (9). Estudos demonstraram que a interação entre idade e IMC é um preditor significativo de DM2 (9). Além disso, mulheres obesas com SOP mantêm o mesmo grau de RI ao longo dos anos, enquanto suas pares magras apresentam uma melhoria gradual com o envelhecimento, possivelmente devido à redução gradual da produção de andrógenos após a terceira década de vida.

DHGNA e a SOP

Na pesquisa de Rađenović et al. (10) é abordado que a resistência à insulina desempenha um papel crucial na inter-relação entre a esteatose hepática não alcoólica (DHGNA) e a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A DHGNA é frequentemente associada à resistência à insulina, uma condição na qual as células do corpo respondem de maneira reduzida à insulina, resultando em uma maior produção de insulina pelo pâncreas. Assim, Rađenović et al. (11) fala que Isso leva a uma série de eventos que contribuem para o desenvolvimento e a progressão da DHGNA.

Papel da Resistência à Insulina na DHGNA:

1. **Mecanismos Fisiopatológicos:** A resistência à insulina contribui para a DHGNA através de vários mecanismos. Ela leva à hiperinsulinemia, que por sua vez reduz a oxidação de ácidos graxos nos mitocôndrios do fígado, promovendo a acumulação de lipídios no hepatócito. Esse acúmulo lipotóxico causa inflamação, necrose e fibrose hepática, culminando na progressão da DHGNA.

2. **Impacto na Sinalização da Insulina:** A resistência à insulina não se restringe ao fígado; ela também afeta outros tecidos como músculos esqueléticos. No fígado, a sinalização da insulina é prejudicada pelo acúmulo de lipídios intracelulares (lipotoxicidade), o que interfere na regulação do metabolismo hepático, incluindo a síntese de glicogênio e a resposta à glicose.

3. **Influência da Adipocitocina:** Nos músculos esqueléticos, estudos indicam que mulheres com SOP e resistência à insulina podem apresentar anormalidades na via de sinalização inicial da insulina. Em particular, estudos de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico e análises de biópsia muscular sugerem que a resistência à insulina nessas mulheres pode ser modulada pelos níveis de adiponectina plasmática, que afeta a ativação da AMPK nos músculos esqueléticos.

Associação entre SOP, Resistência à Insulina e DHGNA:

1. **Prevalência de Resistência à Insulina:** Estima-se que entre 50% e 80% das mulheres com SOP também apresentam resistência à insulina. Essa condição é exacerbada pela hiperandrogenemia e pela obesidade, características comuns em mulheres com SOP.

2. **Impacto na DHGNA:** Mulheres com SOP e DHGNA tendem a apresentar maior prevalência de resistência à insulina em comparação com aquelas com SOP isolada. A resistência à insulina está associada a formas mais graves de esteatose hepática, marcadas por níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT), um indicador de lesão hepática.

3. **Papel da Hiperandrogenemia:** A hiperandrogenemia, um traço distintivo da SOP, também contribui para o desenvolvimento de DHGNA. Androgênios podem diminuir a expressão do gene do receptor LDL (LDLR) e induzir apoptose de hepatócitos, promovendo a esteatose hepática mesmo na ausência de obesidade significativa.

4. **Outros Mecanismos:** Além da resistência à insulina e hiperandrogenemia, outros mecanismos como inflamação crônica, secreção aberrante de adipocitocinas e fatores genéticos também desempenham papéis na patogênese tanto da SOP quanto da DHGNA, contribuindo para a interação complexa entre essas condições.

CONCLUSÃO / CONCLUSION

Com base no proposto sobre a Síndrome dos Ovários Policísticos, é evidente que esta condição complexa representa um desafio significativo para a saúde das mulheres, não apenas devido aos seus efeitos diretos sobre a fertilidade e o ciclo menstrual, mas também por aumentar o risco de condições metabólicas e cardiovasculares graves. A SOP é

uma condição multifatorial, influenciada por fatores genéticos e ambientais, como obesidade e resistência à insulina, que desempenham um papel crucial na sua patogênese e no desenvolvimento de complicações associadas. A resistência à insulina emerge como um dos principais mediadores dos sintomas metabólicos da SOP, contribuindo para hiperandrogenismo e disfunção ovulatória. Esta condição metabólica não apenas agrava os sintomas da SOP, mas também aumenta o risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, colocando as mulheres com SOP em uma situação de maior vulnerabilidade. A relação entre SOP e doenças cardiovasculares, embora complexa e ainda não totalmente compreendida, destaca a importância de estratégias de prevenção e manejo precoce. Os diferentes fenótipos da SOP apresentam variações significativas na expressão clínica e no perfil de risco metabólico, sublinhando a necessidade de abordagens personalizadas no diagnóstico e tratamento. A identificação precoce, juntamente com intervenções focadas na redução da resistência à insulina e na gestão do peso corporal, pode mitigar os impactos adversos da SOP e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas. Diante dos desafios e complexidades apresentados pela SOP, é imperativo que profissionais de saúde adotem uma abordagem holística, integrando tratamentos direcionados aos sintomas imediatos da SOP e medidas preventivas para reduzir o risco de complicações metabólicas e cardiovasculares a longo prazo. A pesquisa contínua e a educação pública são essenciais para aumentar a conscientização sobre esta síndrome e melhorar os resultados de saúde das mulheres afetadas.

CC BY License

This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



REFERENCIA / REFERENCES

- Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9240569. doi: 10.1155/2022/9240569
- Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010
- Gomez JMD, VanHise K, Stachenfeld N, Chan JL, Merz NB, Shufelt C. Subclinical cardiovascular disease and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2022;117(5):912-923. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.028
- Pandurevic S, Macut D, Fanelli F, Pagotto U, Gambineri A. Biomediators in Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Risk. *Biomolecules.* 2021;11(9):1350. doi: 10.3390/biom11091350
- Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):83-95. doi: 10.1016/j.ecl.2020.11.001
- Annunziata G, Ciampaglia R, Capò X, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. Could trimethylamine N-oxide (TMAO) be a major player? A potential upgrade forward in the DOGMA theory. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112171. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112171

7. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):12-24. doi: 10.1080/19396368.2017.1410591
8. Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(1):e3464. doi: 10.1002/dmrr.3464
9. Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, Bantouna D, Paparodis R. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes*. 2022;13(1):5-26. doi: 10.4239/wjd.v13.i1.5
10. Spremović Rađenović S, Pupovac M, Andjić M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines*. 2022;10(1):131. doi: 10.3390/biomedicines10010131.