

Síndrome dos Ovários Policísticos

***Diagnóstico, tratamento e repercussões
ao longo da vida***



Anaglória Pontes¹

Benedito de Sousa Almeida Filho²

¹Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMB - UNESP

²Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da FMB - UNESP



Síndrome dos Ovários Policísticos

***Diagnóstico, tratamento e repercussões
ao longo da vida***



Anaglória Pontes¹

Benedito de Sousa Almeida Filho²

¹Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMB - UNESP

²Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da FMB - UNESP



AUTORES



Anaglória Pontes

Professora Adjunta Nível III, Livre-Docente da UNESP. É responsável pelo Setor de Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana do Hospital das Clínicas - HC da FMB/UNESP. Orientadora no Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) na área de Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana.



Benedito de Sousa Almeida Filho

Médico residente em Mastologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu e Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

EDITORIAÇÃO

Revisão do texto:

Anaglória Pontes

Denise de Cássia Moreira Zornoff

Revisão bibliográfica:

Rosemary Cristina da Silva

Diagramação:

Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSANGELA APARECIDA LOBO - CRB 8/7500*

Pontes, Anaglória.

Síndrome dos ovários policísticos [recurso eletrônico] : diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida / Anaglória Pontes, Benedito de Sousa Almeida Filho. - Botucatu : Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu, 2016.

ePUB

ISBN: 978-85-65318-21-1 (recurso eletrônico)

1. Saúde da mulher. 2. Ovários – Doenças – Diagnóstico. 3. Síndrome do ovário policístico. 4. Anovulação. 5. Hirsutismo. 6. Diabetes Mellitus Tipo 2. 7. Infertilidade. I. Título. II. Almeida Filho, Benedito de Sousa.

CDD: 618.1

Prefixo Editorial: 65318

Número ISBN: 978-85-65318-21-1

Título: Síndrome dos ovários policísticos: diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum em mulheres na idade reprodutiva. Caracteriza-se por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e infertilidade. Está associada a reconhecidos fatores de risco cardiovascular: obesidade, resistência à insulina, dislipidemias, hipertensão arterial, síndrome metabólica, risco aumentado para intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em idade mais precoce que o habitual. Embora mulheres com SOP apresentem perfil de risco cardiovascular adverso, os estudos são limitados em confirmar a associação entre SOP e mortalidade por evento cardiovascular. Devido à ampla variabilidade clínica, o diagnóstico de SOP nem sempre é fácil. De acordo com o Consenso de Rotterdam, os critérios para diagnóstico de SOP incluem pelo menos dois dos seguintes critérios: amenorreia e/ou oligomenorreia, sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e/ou ovário policístico à ultrassonografia; com exclusão de outras etiologias que apresentem manifestações clínicas semelhantes.

O tratamento de SOP é sintomático e direcionado de acordo com a manifestação clínica, o desejo de contracepção ou gestação e a presença de distúrbios metabólicos associados. As pacientes com SOP devem ser informadas que esta é uma enfermidade crônica, com tratamento e seguimento por longo prazo.

Palavras-chave: saúde da mulher, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, anovulação crônica, hirsutismo e diabetes mellitus tipo 2

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) ou anovulação crônica por retrocontrole impróprio foi inicialmente descrita em 1935, por Irving Stein e Michael Leventhal. É uma endocrinopatia comum no menacme, acometendo até uma em cada cinco mulheres em idade reprodutiva, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado. Sua principal característica é o hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, associado à disfunção menstrual e presença de ovários policísticos.

A SOP reveste-se de importância não só pelas suas manifestações clínicas, mas também pelas repercussões à saúde ao longo da vida da paciente, tais como: obesidade, infertilidade, resistência insulínica, dislipidemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2, maior risco cardiometabólico, depressão e redução da qualidade de vida (Figura 1).

O custo econômico para diagnóstico e tratamento das inúmeras morbidades associadas à SOP é alto. Nos Estados Unidos, cerca de quatro bilhões de dólares são gastos anualmente para este fim.

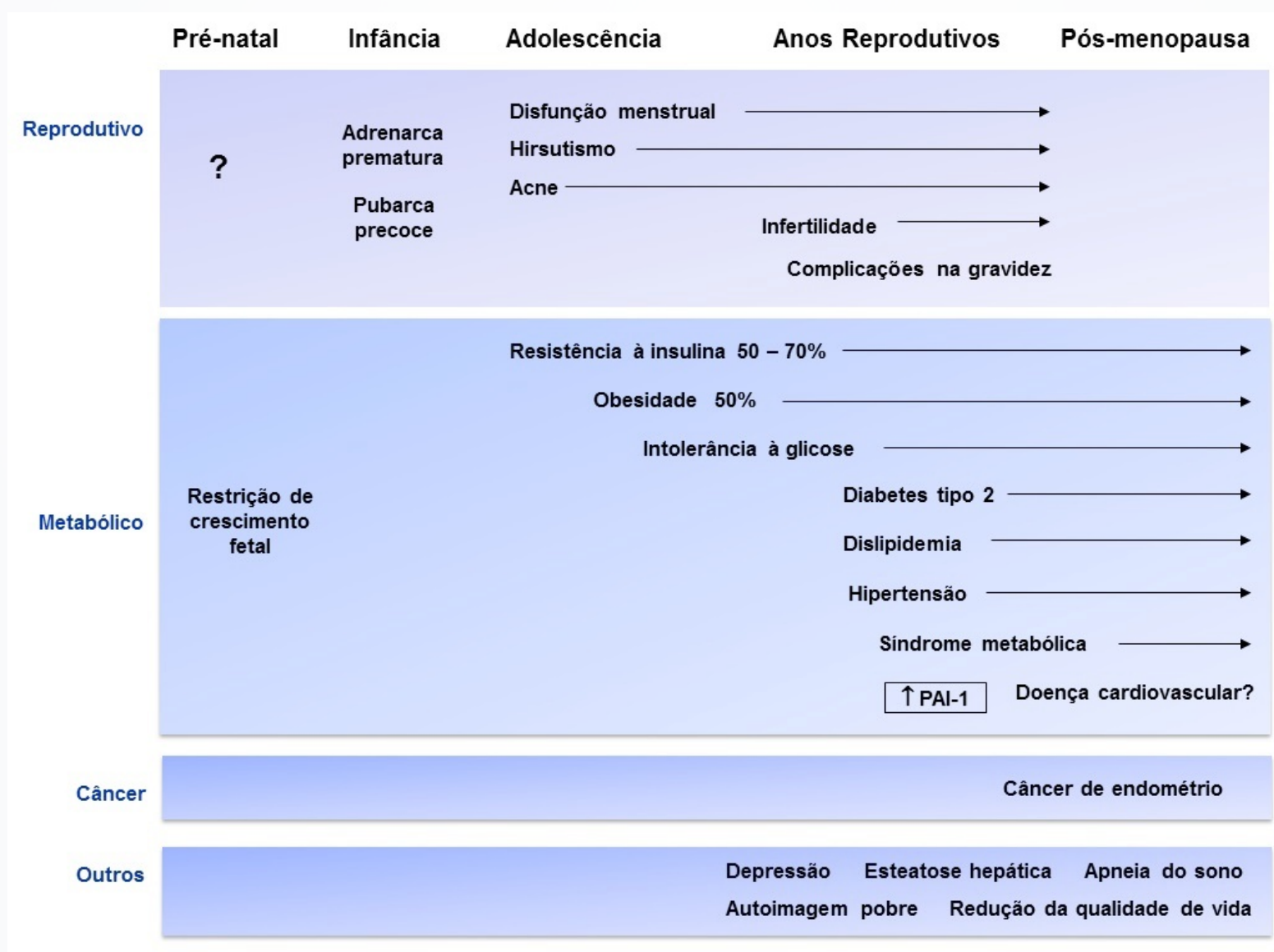


Figura 1. Repercussões à saúde em mulheres com SOP ao longo da vida. PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (adaptado de Sam e Dunaif, 2003; Norman et al., 2007; Moran e Teede, 2009).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A etiologia da SOP permanece desconhecida e sua fisiopatologia é complexa e não totalmente esclarecida.

A SOP parece ser de natureza multigênica, em que uma variedade de genes predisponentes e protetores interagem com fatores ambientais para produzir a síndrome. A sua fisiopatologia envolve o descontrole na esteroidogênese ovariana por um defeito intrínseco nas células da teca, redução da sensibilidade à insulina (atribuída a um defeito pós-receptor nas vias de sinalização da insulina), excesso de estresse oxidativo, além dos fatores genéticos e ambientais. A hiperplasia das células da teca secreta altas concentrações de androgênios na ausência de fatores tróficos, os quais também afetam as células da granulosa que sintetizam maiores concentrações de hormônio antimülleriano. O esquema da fisiopatologia da SOP pode ser observado na Figura 2.

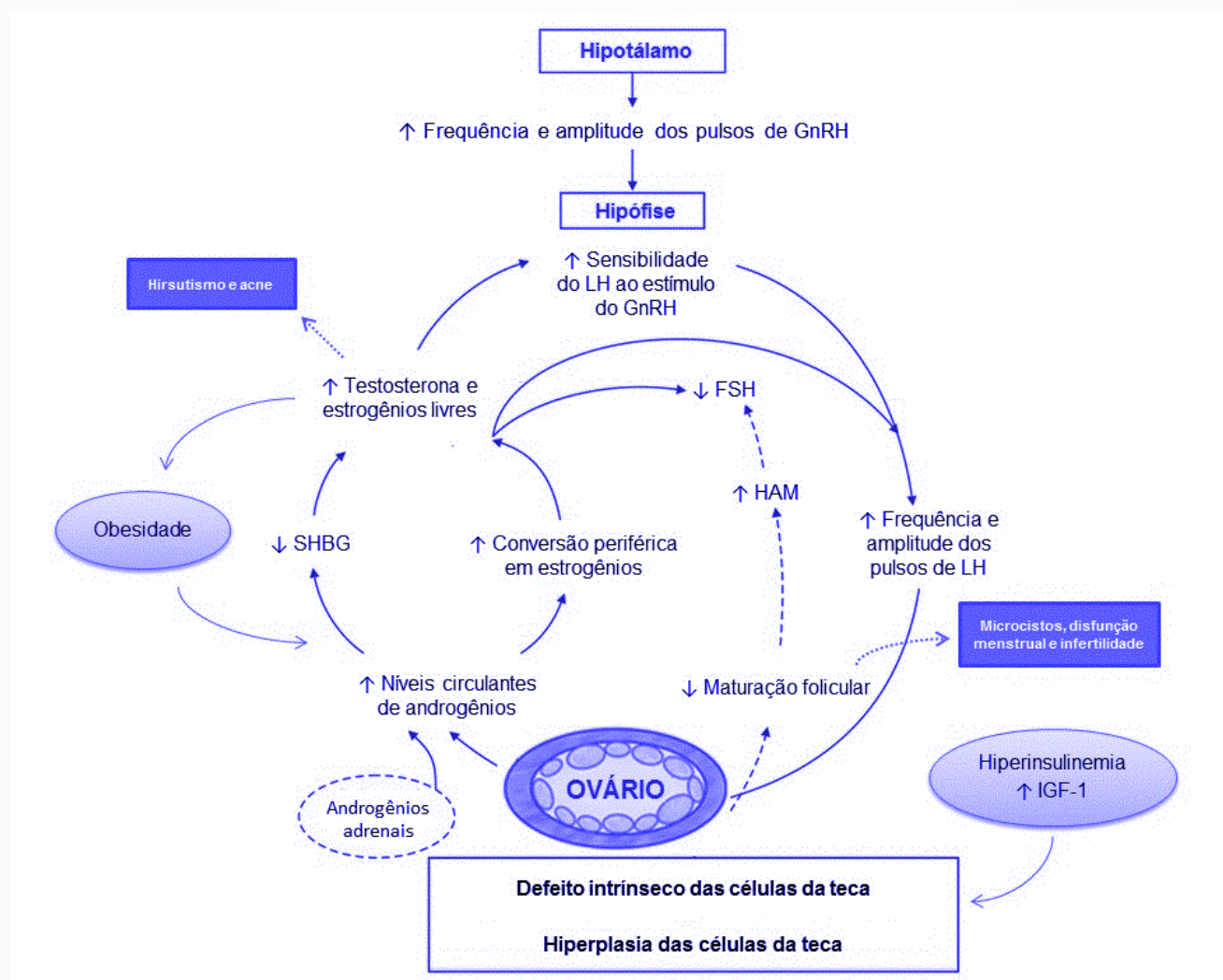


Figura 2. Fisiopatologia da SOP. FSH: hormônio folículo estimulante. GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina. HAM: hormônio antimülleriano. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. LH: hormônio luteinizante. SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais. (modificado de Dutta DC. Dutta's Textbook of Gynecology. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SOP na mulher em idade reprodutiva é essencialmente clínico e baseado nos sinais e sintomas, após exclusão de outras etiologias com manifestação clínica semelhante.

As pacientes com SOP frequentemente apresentam distúrbio menstrual caracterizado por ciclos com intervalos maiores que 35 dias, até amenorreia secundária por vários anos, associado ao hirsutismo.

Vários critérios diagnósticos e consensos foram criados ao longo do tempo (Tabela 1). Dentre eles, o mais aceito atualmente é o consenso de Rotterdam (2004), o qual foi confirmado pelo National Institute of Health (NIH) – USA (2012). Segundo o consenso, são necessários pelo menos dois de três critérios estabelecidos: 1 – Oligo e/ou anovulação; 2 – Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico; 3 – Ovários policísticos; e exclusão de outras etiologias com manifestação clínica similar, tais como: hiperplasia adrenal congênita de início tardio, tumores secretores de androgênios, disfunção da tireoide, hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, insuficiência ovariana, amenorreia hipotalâmica, uso de androgênios exógenos. O diagnóstico diferencial de SOP é observado na Tabela 2.

Neste consenso podemos observar dez possíveis fenótipos de SOP, sendo que mulheres com o fenótipo clássico, ou seja, com os três critérios, apresentam maior risco de doença cardiometabólica.

Neste consenso podemos observar dez possíveis fenótipos de SOP, sendo que mulheres com o fenótipo clássico, ou seja, com os três critérios, apresentam maior risco de doença cardiometabólica.

NIH, 1992	ESHRE/ASRM, 2004	AES, 2006
oligo-ovulação e sinais de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e exclusão de outras etiologias*	2 de 3 critérios oligo e/ou anovulação e/ou Sinais de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e/ou ovários policísticos e exclusão de outras etiologias*	hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou hiperandrogenemia) e disfunção ovariana (oligoanovulação e/ou ovários policísticos) e exclusão de outras desordens relacionadas ao excesso de androgênios*

* Hiperplasia adrenal de início tardio
 * Tumores secretores de androgênios
 * Disfunções da tireoide

* Hiperprolactinemia
 * Síndrome de Cushing
 * Drogas anabolizantes ou de abuso

Tabela 1. Critérios e consensos para diagnóstico de SOP na mulher em idade reprodutiva.
 NIH: National Institute of Health. ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.
 ASRM: American Society for Reproductive Medicine. AES: Androgen Excess Society (adaptado de Mo-
 ran e Teede, 2009)

Diagnóstico	Características clínicas	Exames
1- SOP	Hirsutismo IFG \geq 8 oligoamenorreia exclusão de outras causas	USTV: ovários policísticos \uparrow testosterona IAL > 8
2- Hiperandrogenismo idiopático	Hirsutismo IFG \geq 8 ciclos regulares ovulatórios nenhuma outra causa identificável	Progesterona > 5 ng/mL \uparrow testosterona IAL > 8 USTV: ovários normais
3- Hirsutismo idiopático	Hirsutismo IFG \geq 8 ciclos regulares ovulatórios	Progesterona > 5 ng/mL testosterona normal IAL < 4,5 USTV: ovários normais
4- Hiperplasia adrenal – forma não clássica (\downarrow 21-OH)	Hirsutismo IFG \geq 8 ciclos irregulares \uparrow clitóris estatura menor pubarca precoce	17 α OHP > 5-6ng/mL ou > 10-17ng/mL após estímulo ACTH
5- Tumor secretor de androgênios (ovário ou adrenal)	Hirsutismo de início súbito progressão rápida < 1 ano sinais de virilização massa palpável pélvica ou abdominal	Testosterona total > 200 ng/dL USTV: massa tumoral DHEA-S > 700 μ g/dL TC/RM: tumor
6- Hirsutismo induzido por drogas (incomum)	Hirsutismo	androgênios ácido valpróico (Depakene®) bimatoprost (Lumigan®) ciclosporina micofenolato de mofetila
7- Hipotireoidismo	Alteração menstrual Hirsutismo leve	TSH > 4 μ IU/mL T ₄ livre < 0,8ng/dL
8- Hiperprolactinemia	Amenorréia / galactorréia	\uparrow PRL
9- Síndrome de Cushing	Giba de búfalo Facies em lua cheia Hirsutismo Obesidade central Amenorréia Estrias violáceas abdomen Hipertensão Fraqueza muscular	teste simples dexametasona dosagens cortisol após supressão com dexametasona (1mg via oral) > 1,8 μ g/dL

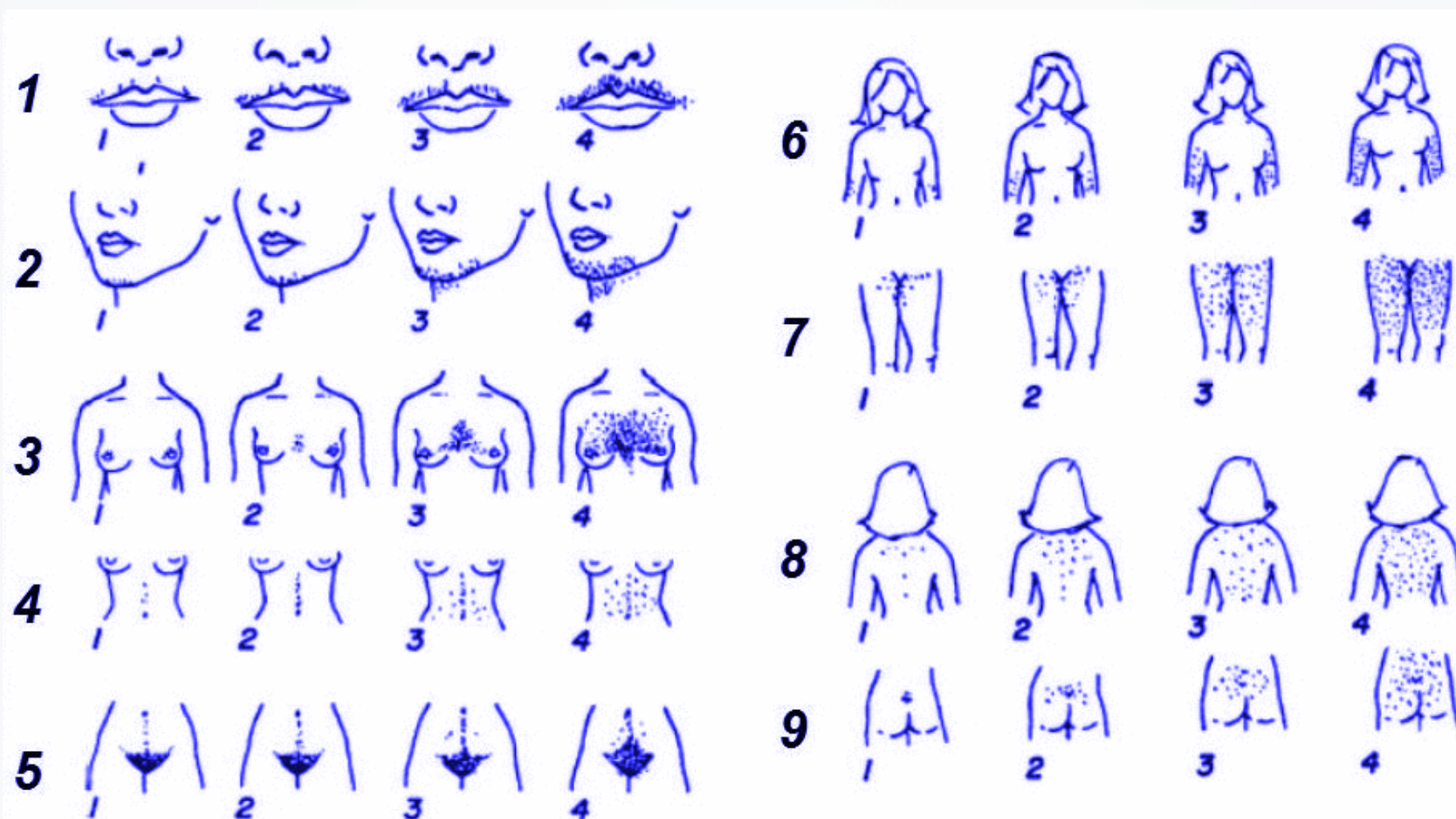
Tabela 2. Diagnóstico diferencial de SOP.

17 α OHP: 17 α -hidroxiprogesterona. 21-OH: 21-hidroxilase. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona. IAL: índice androgênico livre. IFG: índice de Ferriman e Gallwey. PRL: prolactina. RM: ressonância magnética. T4: tiroxina. TC: tomografia computadorizada. TSH: hormônio estimulante da tireoide. USTV: ultrassom transvaginal

3.1. Avaliação do hiperandrogenismo clínico

O hirsutismo, quando presente, é o melhor e mais confiável marcador de hiperandrogenismo, apesar de não se correlacionar com os níveis de androgênios circulantes.

O índice de Ferriman e Gallwey (IFG) modificado é o método padronizado e o mais utilizado para se avaliar a presença e a gravidade do hirsutismo. Gradua numa escala de um a quatro em nove áreas do corpo, levando-se em consideração o pelo terminal (pelo maior que 0,5 cm, escuro, pigmentado e grosso) (Figura 3).



Índice:	< 8 : normal
	8-15 : hirsutismo leve
	16-25 : hirsutismo moderado
	26-36 : hirsutismo severo

Figura 3. Índice de Ferriman e Gallwey modificado. (Hatch et al.,1981).

Um índice menor que 8 é considerado normal. Entre 8 e 15, considera-se hirsutismo leve, entre 16 e 25 hirsutismo moderado e entre 26 e 36 hirsutismo grave.

Este índice apresenta diversas limitações, como a variabilidade do índice entre os observadores é de aproximadamente 50%, a depilação e o tratamento prévio interferem na avaliação adequada. Recomenda-se esperar pelo menos três meses para avaliação na depilação a laser, quatro semanas na depilação a cera e cinco dias no uso de lâmina de barbear. O IFG também não avalia a percepção da paciente quanto ao seu grau de hirsutismo e não leva em consideração as áreas sensíveis aos androgênios como área lateral da face e nádegas e a faixa etária. Além disso, o índice avalia a distribuição total de pelos pelo corpo e não a distribuição regional. Finalmente, o ponto de corte de valor 8 foi baseado em mulheres inglesas em idade reprodutiva, portanto não considera diferentes grupos étnicos.

Na Tabela 3 verificamos os tipos de pelos e a localização em relação à sensibilidade aos androgênios.

Deve-se, ainda, avaliar a presença de acanthosis nigricans (alteração de coloração de pele, cinza a amarronzada escura, aveludada, saliente e às vezes verrucosa, presente em pescoço, axilas, região inguinal). Trata-se de um marcador clínico de alterações do metabolismo de glicose.

Tipo de pelo	Localização	Sensibilidade aos androgênios
Assexual	sobrancelhas pestanas porção lateral e occipital do couro cabeludo	independente de efeitos androgênicos
Ambisexual	pelo púbico axilar pelo terminal das pernas e antebraços	sensível a baixos níveis de androgênios
Sexual	pelo terminal em regiões características do sexo masculino – face, queixo, tórax, abdômen, dorso e braços	sensível a altos níveis de androgênios

Tabela 3. Tipos de pelo e localização em relação à sensibilidade aos androgênios. Adaptado de Yildiz et al., 2010.

3.2. Avaliação do hiperandrogenismo laboratorial

A dosagem sérica de testosterona total é recomendada como avaliação de primeira linha para investigação do hiperandrogenismo. Deve ser realizada, se possível, na fase folicular do ciclo menstrual, sem uso de medicações há pelo menos 30 dias que interfiram na concentração de testosterona.

Ao se solicitar a dosagem da testosterona total para avaliar a hiperandrogenemia é importante ter em mente suas limitações. Ainda não existem valores de normalidade padronizados para nossa população. A faixa de normalidade é ampla e os métodos utilizados foram padronizados para o sexo masculino. As concentrações de testosterona total variam com o gênero, índice de massa corpórea (IMC), idade, raça/etnia e durante o dia. Lembrar que o uso de medicações, como contraceptivos hormonais, metformina, cetoconazol, atorvastatina e progestágenos, podem diminuir a concentração de testosterona total.

O Índice androgênico livre (IAL) é utilizado na prática clínica diária por ser considerado um método sensível para avaliação de hiperandrogenismo e da bioatividade da testosterona. A dosagem de testosterona total e da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) é utilizada para cálculo do IAL - Fórmula de Vermeulen, devendo ser realizado em pacientes com hirsutismo moderado a grave (IFG > 15) ou hirsutismo de qualquer grau se associado a distúrbio menstrual, infertilidade, obesidade central, acanthosis nigricans ou nos casos de hirsutismo de início súbito ou progressão rápida. Quando o IAL for superior a 8, considera-se que a paciente tem hiperandrogenemia.

$$\text{Cálculo do IAL} = \frac{\text{testosterona total (nmol/mL)}^* \times 100}{\text{SHBG (nmol/mL)}}$$

* para transformar testosterona total de ng/mL para nmol/mL, multiplica-se por 0,0347

A dosagem do sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) e androstenediona têm valor limitado e não deveriam ser realizadas para avaliação do hiperandrogenismo. A taxa de normalidade é ampla e 10% e 25% das pacientes com SOP têm aumento de androstenediona e S-DHEA, respectivamente.

3.3. Critérios ultrassonográficos

O exame ultrassonográfico realizado de forma adequada avalia os ovários e afasta tumores. De acordo com o consenso de Rotterdam, os critérios ultrassonográficos para o diagnóstico de SOP incluem a presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 – 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano maior que 10 cm³. A presença de pelo menos um ovário com estas características é suficiente para o diagnóstico. O exame deve ser realizado entre o 3º e 5º dia em mulheres que apresentam ciclo menstrual ou ao acaso se em amenorreia.

Esta definição não se aplica se no exame houver evidência de um folículo ou corpo lúteo maior que 10 mm (se houver evidência de folículo ou corpo lúteo, deve-se repetir o exame no próximo ciclo), ou se a paciente estiver em uso de contraceptivo hormonal oral, pois isso modifica a morfologia ovariana, reduzindo o tamanho do ovário. Se em uso de contraceptivo hormonal oral, esperar pelo menos 30 dias para repetir o exame ultrassonográfico. A ultrassonografia transvaginal é o exame adequado para avaliação dos ovários principalmente se a paciente for obesa.

3.4. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de exclusão da hiperplasia adrenal congênita de início tardio por deficiência de 21-hidroxilase pode ser realizado pela dosagem basal (pela manhã) da 17 α -hidroxiprogesterona (17 α -OHP). Valores basais menores que 200 ng/dL excluem a deficiência da 21-hidroxilase de início tardio. Trata-se uma doença autossômica recessiva (o gene está localizado no braço curto do cromossomo 6), decorrente de defeito na enzima 21-hidroxilase, com consequente produção excessiva de androgênios. Nesta condição, também denominada de hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, o hirsutismo geralmente se manifesta antes do início da puberdade e a pubarca pode ser prematura, com ciclos menstruais anovulatórios. Trinta a 50% das pacientes com deficiência da 21-hidroxilase são indistinguíveis clinicamente das mulheres com SOP.

Além da dosagem da 17 α -OHP, o teste do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) curto também é utilizado para rastreamento da hiperplasia adrenal congênita de início tardio. Deve ser realizado pela manhã na fase folicular do ciclo menstrual. Valores de 17 α -OHP superiores a 1.200 ng/dL após 60 minutos

do estímulo com corticotrofina em solução aquosa de 0,25 mg EV são diagnósticos de hiperplasia adrenal congênita de início tardio. Segundo alguns autores, valores entre 1.200 e 1.700 ng/dL podem ser falso-positivos, sendo indicada a realização de sequenciamento genético da 21-hidroxilase e técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) para confirmação diagnóstica.

Na suspeita de tumores secretores de androgênios de origem ovariana ou adrenal, o hirsutismo é de início súbito e a evolução é rápida, inferior a um ano, acometendo em geral no início da 3ª década de vida. Observam-se sintomas ou sinais de virilização como engrossamento da voz, aumento da massa muscular e hipertrofia do clitóris. Os valores de testosterona total geralmente são superiores a 200 ng/dL e se o tumor é de origem adrenal, a dosagem de sulfato S-DHEA é maior que 700 µg/dL. Alguns destes tumores têm apresentação indolente e metade deles são malignos. A ultrassonografia transvaginal é o exame indicado para avaliar a presença de tumores nos ovários e a tomografia computadorizada da adrenal para verificar a presença de tumores adrenais.

Se há suspeita para síndrome de Cushing, pode-se realizar o teste simples de supressão com dexametasona. Consiste na administração de 1 mg de dexametasona (dois comprimidos de 0,5mg) via oral entre 23 e 24 horas e na manhã seguinte realiza-se a coleta de sangue impreterivelmente às 8:00 horas. Valores de cortisol inferiores a 1,8 µg/dL após a supressão com dexametasona praticamente afastam o diagnóstico de síndrome de Cushing.

3.5. Desafios do diagnóstico na adolescência

Em adolescentes, o diagnóstico de SOP deve ser cauteloso e sempre considerar a presença dos três critérios diagnósticos com pelo menos dois anos após a menarca. Nestas pacientes, o diagnóstico nem sempre é fácil, pois muitas características comumente observadas na mulher jovem, como a alteração do ciclo menstrual, os ovários multicísticos e a acne, podem ser eventos fisiológicos e transitórios logo pós a menarca.

As alterações do ciclo menstrual são comuns na adolescente devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

A avaliação do hirsutismo pode ser difícil, pois a ação dos androgênios no folículo piloso depende do tempo de exposição. Na adolescente, este tempo pode não ser suficiente, como também não temos um IFG padronizado para esta faixa etária e para a população brasileira. A acne é muito comum nesta faixa etária e só deve ser valorizada se estiver associada à alteração menstrual, isoladamente ela não é um bom marcador de hiperandrogenismo.

Os valores de testosterona total normal na adolescente são menores que 60 ng/mL, ou seja, inferiores aos da mulher adulta. Além disso, a avaliação ultrassonográfica dos ovários geralmente é via abdominal, o que dificulta a sua visualização, como também é comum a presença de múltiplos folículos durante a adolescência, o que pode dificultar o diagnóstico.

3.6. Alterações metabólicas

É importante ressaltar que a SOP está associada a várias alterações metabólicas e fatores de risco cardiovascular: obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia por aumento das triglicérides e redução do colesterol de alta densidade (HDL-C), hipertensão arterial, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica, doença renal ou vascular e história familiar precoce de doença cardiovascular (homens com idade inferior a 55 anos ou mulheres com idade inferior a 65 anos). Portanto, recomenda-se a avaliação de risco cardiovascular em todas as mulheres com SOP (Figura 4). Esta avaliação inclui o IMC, medida de circunferência da cintura, pressão arterial, perfil lipídico: com o cálculo do Não HDL-C (Não HDL-C = colesterol total - HDL-C), do colesterol de baixa densidade (LDL-C) que é calculado com a fórmula de Friedewald $\{LDL-C = [(Triglicérides / 5) + HDL-C] - Colesterol\ Total\}$, a qual só deve ser usada quando os triglicérides forem inferiores a 300 mg/dL e o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) de 75 gramas.

O perfil lipídico e o TOTG devem ser realizados a cada dois ou três anos em pacientes sem fatores de risco e anualmente em pacientes com fatores de risco ou com intolerância a glicose. Para avaliação do perfil lipídico e do TOTG recomenda-se jejum de no mínimo 12 horas. Se perfil lipídico alterado, uma nova amostra deve ser repetida entre 7 a 60 dias para confirmar o diagnóstico de dislipidemia. O torniquete deve ser desfeito imediatamente após a punção pelo risco de alterar os valores em 5 – 15%.

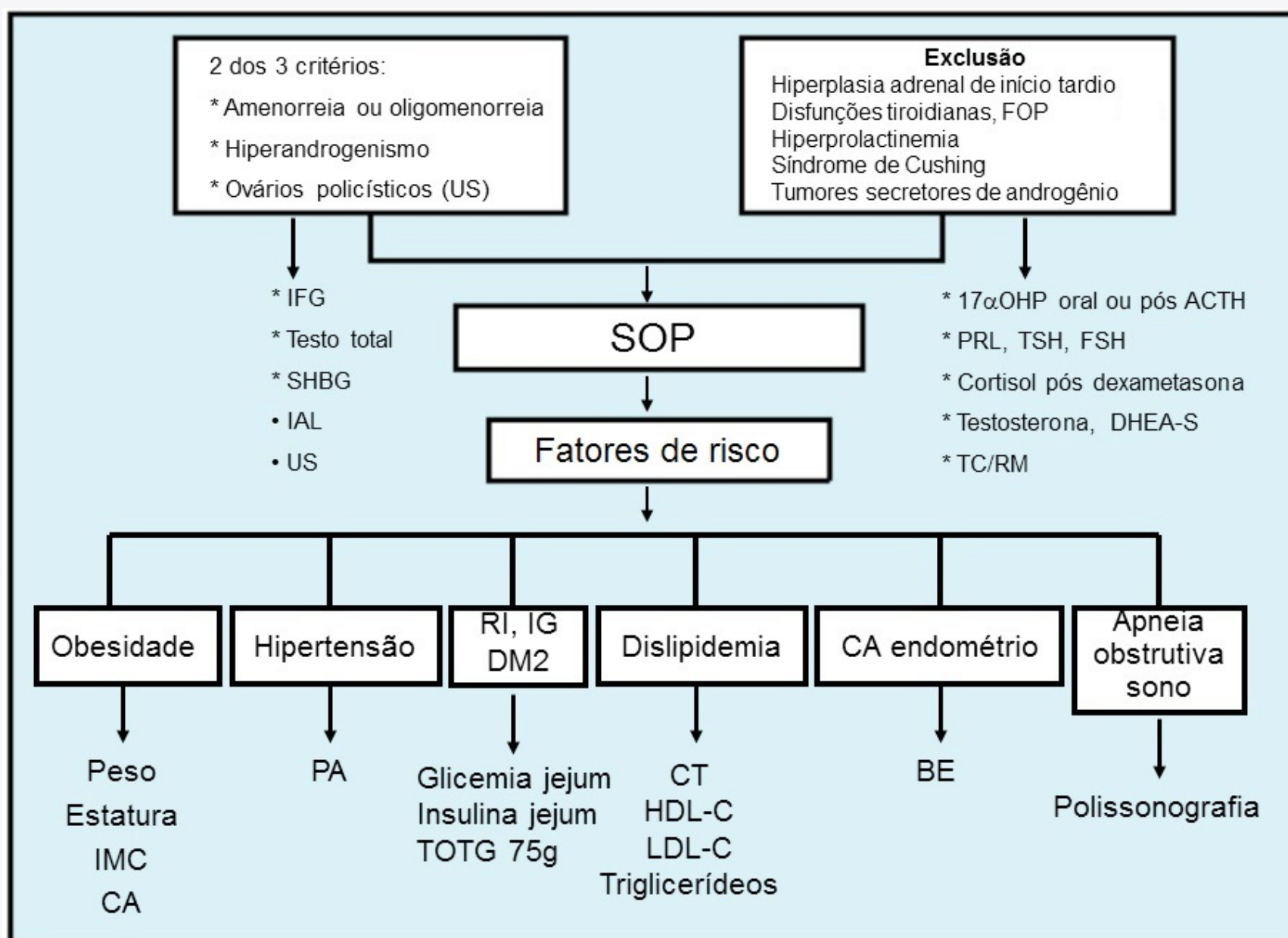


Figura 4. Fluxograma para diagnóstico de SOP e para investigação de fatores de risco cardiovascular. 17 α OHP: 17 α -hidroxiprogesterona. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. BE: biópsia endometrial. CA: circunferência abdominal. CT: colesterol total. DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona. FSH: hormônio folículo-estimulante. FOP: falência ovariana prematura. HDL-C: colesterol de alta densidade. IAL: índice androgênico livre. IG: intolerância à glicose. IFG: índice de Ferriman e Gallwey. IMC: índice de massa corpórea. LDL-C: colesterol de baixa densidade. PA: pressão arterial. PRL: prolactina. RI: resistência à insulina. RM: ressonância magnética. TC: tomografia computadorizada. TSH: hormônio estimulante da tireoide. TOTG 75g: teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas. US: ultrassonografia (Ehrman, 2005).

Obesidade, acanthosis nigricans e amenorreia são achados clínicos sugestivos de resistência à insulina. A avaliação de resistência à insulina, apesar de atualmente ter valor limitado, pode ser feita através vários métodos indiretos, dentre eles os métodos Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) e Homeostasis model assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR). Valores de insulina de jejum superiores a 12 μ U/mL, QUICKI menor que 0,33 e HOMA-IR maior que 2,71 são indicativos de resistência à insulina. Estes índices de sensibilidade à insulina podem ser realizados pela dosagem da glicemia de jejum (mg/dL) e insulina de jejum (μ U/mL), com as seguintes fórmulas:

QUICKI: 1 / [log insulínia de jejum (μ IU/mL) + log glicemia de jejum (mg/dL)]
Resistência insulínica se o valor for inferior a **0,333** - Carmina e Lobo, 2004

HOMA-IR: [Glicemia de jejum (mg/dL) x insulínia de jejum (μ IU/mL)] / 405
Resistência insulínica se o valor for superior a **2,71** - Geloneze et al, 2004

Mulheres com SOP desenvolvem intolerância à glicose e DM2 em idades mais jovens que o usual. Em nosso estudo, observamos que a média de idade de diagnóstico DM2 em pacientes com SOP foi de 24,6 anos.

Os distúrbios do metabolismo da glicose, padronizados pela Organização Mundial de Saúde e pela Associação Americana de Diabetes e recomendados pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016, classificam a glicemia de jejum como normal se valores menores que 100 mg/dL, glicemia de jejum alterada se valores igual ou superiores a 100 mg/dL e inferiores a 126 mg/dL e diabetes mellitus se valores igual ou superiores a 126 mg/dL ou glicemia igual ou maiores que 200 mg/dL em qualquer momento do dia, na presença de sintomas típicos de diabetes.

No TOTG após a administração de 75 g de glicose anidra, classificamos como: Intolerância à glicose (também denominada tolerância à glicose diminuída) se a glicemia após 120 minutos for ≥ 140 e < 200 mg/dL e diabetes mellitus tipo 2 se glicemia ≥ 200 mg/dL após 120 minutos. (Tabela 4).

Categoria	Glicemia de jejum*	Teste oral de tolerância à glicose 75g / 2 horas
Glicemia normal	< 100 mg/dL	< 140 mg/dL
Intolerância à glicose	-----	≥ 140 e < 200 mg/dL
Glicemia de jejum alterada	≥ 100 e < 126 mg/dL	-----
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Tabela 4. Diagnóstico das alterações do metabolismo da glicose

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo oito horas, sendo o ideal por 12 horas. Nota: o diagnóstico do diabetes deve sempre ser confirmado pela repetição do exame em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de diabetes. (Milech et al., 2016; Rehme et al., 2016).

O teste oral de tolerância à glicose deve ser realizado em mulheres com SOP que apresentem as seguintes condições: magras com mais de 40 anos, ou se apresentarem IMC maior que 30 kg/m² e/ou antecedente pessoal de diabetes gestacional ou história familiar de DM2, na presença de acantose nigricans ou presença de hiperandrogenismo com anovulação.

A glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c) não são métodos sensíveis para rastreamento de DM2 em situações de risco como na SOP, uma vez que subdiagnosticam as alterações do metabolismo da glicose nestas pacientes. Estudos mostram que a glicemia de jejum não diagnostica até 80% dos casos de pré-diabetes e até 50% dos casos de diabetes nos casos de SOP. Estudo realizado em nosso serviço mostrou que o TOTG detectou 5,7% de DM2, enquanto que a glicemia de jejum detectou 1,2% de DM2 e 10% de intolerância a glicose, evidenciando a superioridade e a importância do TOTG em diagnosticar as alterações do metabolismo de glicose nas pacientes com SOP.

Segundo a literatura, a prevalência de Síndrome Metabólica em mulheres com SOP é de aproximadamente 30%, de acordo com vários estudos. Para realizar o diagnóstico de síndrome metabólica, existem vários critérios (Tabela 5), dentre eles os critérios do National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel (NCEP / ATP). É necessária a presença de pelo menos três dos seguintes fato-

res: circunferência da cintura maior que 88 cm, triglicérides > 150 mg/dL, HDL-C < 50 mg/dL, pressão arterial maior ou igual a 135x85 mmHg e glicemia de jejum > 110 mg/dL (ou diagnóstico de diabetes).

Crítérios	NCEP-ATPIII 2005	AES, 2006	AHA/NHLBI 2005
	3 ou + fatores	↑ cintura + 2 fatores	3 ou + fatores
Medida da cintura	> 88 cm	≥ 80 cm**	> 88 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL*	≥ 150 mg/dL*
HDL-C	< 50 mg/dL	< 50 mg/dL*	< 50 mg/dL*
Pressão arterial	≥ 130x85 mmHg	≥ 130 ou ≥ 85 mmHg*	≥ 130 ou ≥ 85 mmHg*
Glicemia de jejum (TTG 75g VO)	≥ 110 mg/dL 110-126 e/ou 140-199 mg/dL	≥ 100 mg/dL*	≥ 100 mg/dL*

* em tratamento

* se IMC > 30, a obesidade central pode ser assumida

Tabela 5. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica em mulheres

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel. IDF: International Diabetes Federation. AHA/NHLBI: American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (Ehrman, 2005).

A deficiência de vitamina D é comum em mulheres com SOP, principalmente as com obesidade, sugerindo-se que esta deficiência possa contribuir para o desenvolvimento dos distúrbios metabólicos associados à SOP e afetar a fertilidade.

Mulheres com SOP também devem ser avaliadas quanto à depressão e ansiedade, pois contribuem para o risco cardiovascular.

TRATAMENTO

O tratamento de SOP é sintomático e direcionado de acordo com a manifestação clínica, desejo de contracepção ou gestação e a presença de distúrbios metabólicos associados. As pacientes com SOP devem ser informadas que esta é uma enfermidade crônica com tratamento e seguimento por longo prazo.

A meta no tratamento é reduzir os sintomas de hiperandrogenismo, regularizar o ciclo menstrual, reduzir as anormalidades metabólicas, o risco de DM2 e de doença cardiovascular, prevenir a hiperplasia e câncer de endométrio e oferecer contracepção para as que não desejam gravidez e indução da ovulação nas que pretendem engravidar (Figura 5).

Nas mulheres com SOP com sobrepeso ou obesas, a primeira linha de tratamento é a reeducação alimentar visando perda de peso, com dieta hipocalórica, diminuição de gordura saturada e aumento de gordura mono e poli-insaturada, bem como aumento do consumo de fibras, frutas, cereais e vegetais. Além disso, recomenda-se exercício físico regular de moderado a intenso, por pelo menos cinco dias da semana, com duração de, no mínimo, 30 minutos.

As modificações do estilo de vida, com dieta associada ao exercício físico regular, são consideradas a conduta fundamental, particularmente em mulheres com obesidade central.

A redução de 7-10% do peso corporal deve ocorrer no período de 6 a 12 meses, tendo como meta uma perda de 10-20%. Com essa medida, alcança-se a regularização do ciclo menstrual e a ovulação espontânea, bem como melhora da resistência à insulina, dislipidemia, DM2, depressão e qualidade de vida.

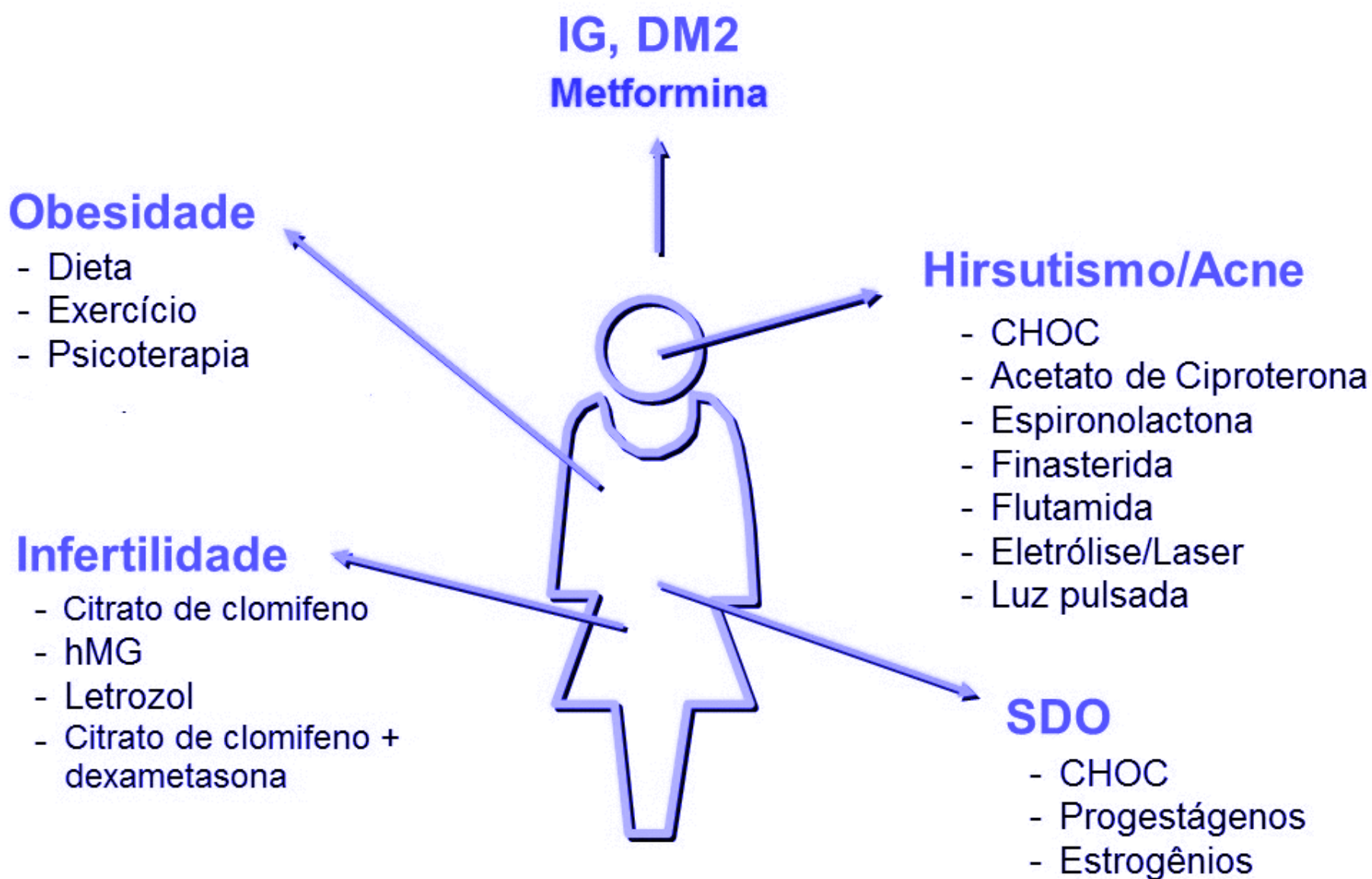


Figura 5. Tratamento da SOP. CC: citrato de clomifeno. CHOC: contraceptivos hormonais orais combinados. DM2: diabetes mellitus tipo 2. hMG: gonadotrofina menopausal humana. IG: intolerância à glicose. SDO: sangramento por disfunção ovulatória

Na SOP, a metformina está indicada em mulheres que apresentem intolerância à glicose ou DM2. Devem-se utilizar doses de 500 a 1700 mg/dia, iniciando-se com dose de 500 mg/dia junto às refeições e aumentar gradativamente. Como resultado, minimizam os efeitos adversos, como diarreia, flatulência, náusea, dor abdominal e paladar metálico. O ácido fólico e a vitamina B12 parecem reduzir estes efeitos colaterais. A metformina é contraindicada em pacientes com insuficiência renal de qualquer etiologia, insuficiência cardíaca e/ou respiratória, infecções graves e abuso de álcool.

4.1. Papel dos contraceptivos hormonais na SOP

Nas mulheres com SOP que não desejam engravidar, o tratamento padrão de primeira linha e o mais conveniente é o uso de métodos contraceptivos hormonais, especificamente os Contraceptivos Hormonais Orais Combinados (CHOCs), os quais regularizam o ciclo menstrual, melhoram o hirsutismo, podendo ser utilizados como droga isolada nos casos de hirsutismo leve ($IFG \leq 15$).

Os progestágenos contidos no CHOC suprimem o LH e conseqüentemente diminuem a produção dos androgênios ovarianos. A fração estrogênica da pílula estimula a produção hepática de SHBG, aumentando a ligação androgênica sérica e diminuindo as concentrações de androgênios livres circulantes e sua bioatividade. Os CHOCs ainda apresentam um efeito antiproliferativo no endométrio.

Lembrar que também podem ser utilizados outros métodos hormonais, tanto combinados (anel vaginal, adesivo e injetável mensal) quanto só com progestágenos (via oral, injetável trimestral, implante subdérmico e dispositivo intrauterino).

Os CHOCs contendo progestágenos neutros ou com atividade antiandrogênica são o método de escolha no tratamento da SOP em mulheres hirsutas.

Os progestágenos que apresentam maior ação antiandrogênica são: acetato de ciproterona > acetato de clormadinona > dienogeste > drospirenona > nomegestrol; seguidos dos com fraca atividade androgênica: desogestrel, gestodeno e norgestimato; e com efeitos androgênicos como: levonorgestrel e acetato de norestiterona.

Doses consideradas baixas (20-35 μg) de etinilestradiol/dia são suficientes para suprimir a atividade folicular e reduzir os sintomas do hiperandrogenismo.

É necessário informar à paciente que a melhora do hirsutismo e acne só será observada com pelo menos seis meses de uso de CHOC, uma vez que o ciclo do crescimento do pelo varia amplamente em diferentes áreas do corpo.

Os CHOCs associados com progestágenos com atividade antiandrogênica podem ser utilizados nos casos de SOP com hirsutismo leve (IFG 8-15), moderado (IFG 16-25) e severo (IFG >25) e drogas antiandrogênicas podem ser associadas ao CHOC nos casos de hirsutismo moderado e grave, ou quando a resposta não é satisfatória após um ano de tratamento.

Entre os antiandrogênicos podemos utilizar o acetato de ciproterona nas doses de 25-50 mg via oral pode ser utilizado do 5º ao 14º dia ou a espironolactona nas doses de 25-100 mg/dia via oral, ambos associados ao CHOC. A contracepção efetiva é necessária quando se utiliza antiandrogênicos, uma vez que podem causar feminilização de fetos masculinos.

Os benefícios dos contraceptivos hormonais superam os riscos na grande maioria das pacientes com SOP. Entretanto, os potenciais efeitos adversos metabólicos e cardiovasculares são uma preocupação em virtude do tratamento ser utilizado por vários anos.

A prescrição de métodos hormonais deve ser individualizada dependendo das características de cada paciente e da presença de fatores de risco cardiometabólicos, e sua escolha deve ter como base um rastreamento detalhado de possíveis contraindicações.

Em mulheres com SOP obesas, deve-se dar preferência aos CHOC naturais, como o 17-betaestradiol e o valerato de estradiol, os quais diminuem efeitos metabólicos quando comparados ao CHOC contendo etinilestradiol.

A trombose venosa é rara em mulheres em idade reprodutiva. Entretanto, os CHOCs aumentam o risco de tromboembolismo venoso comparado com as não usuárias e deve ser considerado especialmente em mulheres obesas. Este risco varia com o tipo de progestágeno utilizado, sendo os de maior risco os contraceptivos que contêm desogestrel > acetato de ciproterona > drospirenona > gestodeno. Os considerados com menor risco são os que contêm levonorgestrel, norgestimato e noretisterona.

Os métodos contraceptivos hormonais não são recomendados, estando proscritos se os critérios de elegibilidade médica da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2015 forem de categoria 3 (possíveis malefícios maiores que benefícios) e categoria 4 (contraindicação absoluta), o que pode ser observado na Tabela 6.

Nas pacientes com SOP que não necessitam contracepção e não tem hirsutismo, pode-se utilizar progestágenos para regularizar o ciclo e prevenir a hiperplasia e câncer de endométrio. Pode-se utilizar de modo cíclico por 12-14 dias a progesterona micronizada 200-400 mg/dia, didrogesterona 10-20 mg/dia, acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia ou acetato de nomegestrol 5 mg/dia.

4.2. Indução da ovulação

Em mulheres não obesas com SOP que desejam engravidar o citrato de clomifeno (CC) é o tratamento de primeira linha, nas doses de 50-150 mg do 3º ao 7º dia por 4 ciclos. Os efeitos colaterais mais frequentes são ondas de calor. O CC é um modulador parcialmente seletivo de receptor de estrogênio com efeito antiestrogênico, induzindo a mudança na frequência dos pulsos do GnRH com aumento do FSH, desenvolvimento folicular e produção de estradiol. A ovulação ocorre em 75-80% e a gestação em 35-40% dos casos.

O letrozol, um inibidor da aromatase, parece ser mais efetivo que o CC para indução da ovulação em mulheres com SOP obesas. Os efeitos colaterais mais frequentes são fadiga e ondas de calor. O hormônio folículo estimulante recombinante (FSHr) em baixa dose é mais efetivo que o CC para indução da ovulação na SOP com chance duas vezes maior de gravidez no primeiro ciclo.

4.3. Prevenção e tratamento das repercussões ao longo da vida

Para minimizar as repercussões a curto e longo prazo nestas pacientes, bem como para prevenir e tratar doenças cardiovasculares, as seguintes medidas devem ser realizadas: educação e conscientização sobre a enfermidade, aconselhamento, modificações do estilo de vida, os quais dependem de motivação e individualização de cada paciente; sempre com acompanhamento multidisciplinar.

Modificações do estilo de vida é a primeira linha de tratamento em todas pacientes com sobrepeso ou obesas, com LDL-C maior que 160 mg/dL e/ou não HDL-C maior que 190 mg/dL.

A perda de 5% do peso reduz em 50% o risco para DM2 em pacientes de risco (pré-diabéticas) e é mais efetivo que a metformina na prevenção do DM2. Em pacientes com SOP e hipertensas (PA > 140 x 90 mmHg), a base do tratamento é modificação do estilo de vida e uso de anti-hipertensivos, sendo a primeira linha os inibidores de conversão da angiotensina / bloqueadores do receptor de angiotensina e β -bloqueadores.

CONDIÇÕES	CONSIDERAÇÕES	CATEGORIA 3	CATEGORIA 4
Trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)	Antecedente pessoal de TVP / EP, em anticoagulação ou não		X
	História recente TVP / EP		X
	Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada		X
Hipertensão	Hipertensão controlada	X	
	Hipertensão pouco controlada: sistólica 140-159 mmHg ou diastólica 90-99 mmHg	X	
	Hipertensão descontrolada: sistólica \geq 160 mmHg ou diastólica \geq 100 mmHg		X
	Hipertensão com vasculopatia		X
Outras condições cardiovasculares	Infarto agudo do miocárdio (atual ou prévio) e acidente vascular cerebral (prévio)		X
	Mutações trombogênicas conhecidas		X
	Doença valvar com complicações		X
	Hiperlipidemias conhecidas		X
	Múltiplos fatores de risco cardiovascular		X
Diabetes	Diabetes com duração > 20 anos		X
	Doença vascular incluindo neuropatia, retinopatia ou nefropatia		X
Enxaqueca	Com aura em qualquer idade		X
	Sem aura com \geq 35 anos	X (iniciar)	X (continuar)
	Sem aura com < 35 anos	X (continuar)	
Tabagismo	Idade \geq 35 anos e fuma < 15 cigarros/dia	X	
	Idade \geq 35 anos e fuma \geq 15 cigarros/dia		X
Doenças hepatobiliares	Doença biliar sintomática atual ou tratada clinicamente	X	
	Antecedente de colestase associada ao uso de contraceptivos hormonais combinados	X	
	Cirrose descompensada		X
	Adenoma hepatocelular ou tumor hepático maligno		X
	Hepatite viral aguda		X (iniciar)
LES	Anticorpo antifosfolípideo positivo ou desconhecido		X

Tabela 6. Condições que contraindicam o uso de métodos contraceptivos combinados (incluindo contraceptivos orais combinados, adesivo e anel vaginal)

(World Health Organization, 2015).

As estatinas são indicadas em pacientes com níveis LDL-C superior a 160mg/dL, não-HDL-C inferior a 190mg/dL ou se LDL-C maior que 130mg/dL associado a dois fatores de risco cardiovascular, sendo esperados valores de LDL-colesterol entre 70-100mg/dl após seis semanas de tratamento (Tabela 7). A associação de fenofibratos às estatinas é preconizada nas pacientes com altos níveis de triglicérides e baixos de HDL-C, e o Ômega 3, na dose de 4g/dia, deve ser utilizado naquelas com triglicérides maiores que 500mg/dL.

	Risco	LDL-C (mg/dL)	não HDL-C (mg/dL) (CT – HDL-C)
SOP	sem	≤ 130	≤ 160
SOP	com risco: obesa, hipertensa, dislipidemia, tabagista IG, doença vascular subclínica	≤ 130	≤ 160
SOP	alto risco: com SM	≤ 100	≤ 130
SOP	com SM e outros fatores de risco: tabagismo, dieta pobre, inatividade física, obesidade, história familiar de DCV prematura ou DM2 ou doença vascular ou renal	≤ 70	≤ 100

Tabela 7. Valores lipídicos esperados de acordo com risco cardiovascular em mulheres com SOP

Valores após jejum de 12 horas. CT: colesterol total. DCV: doença cardiovascular. DM2: diabetes mellitus tipo 2. HDL-C: colesterol de alta densidade. IG: intolerância à glicose. LDL-C: colesterol de baixa densidade. SM: síndrome metabólica. SOP: síndrome dos ovários policísticos (Wild et al., 2010).

A cirurgia bariátrica pode ser considerada em mulheres obesas com SOP e fatores de risco cardiovascular, uma vez que leva a redução de 14-25% do peso por longo prazo. É uma opção que restaura a função ovariana e aumenta a chance de gravidez. Está relacionada à melhora do hiperandrogenismo, resistência insulínica, DM2, hipertensão, dislipidemia, redução da mortalidade por DCV e câncer. Contudo, deve ser indicada com cautela, uma vez que é uma cirurgia de risco e

curso com efeitos colaterais como infecção, esofagite, anormalidades nutricionais, obstrução intestinal e mortalidade de 0,1-1,1%. Além disso, nestas pacientes, recomenda-se esperar de um a dois anos para conceber pelo risco teórico de desnutrição do feto durante a gravidez decorrente da perda rápida de peso. Dependendo do tipo de cirurgia, pode ocorrer diminuição na absorção de nutrientes e calorias pelo encurtamento da parede intestinal. Algumas técnicas de cirurgia bariátrica com as de bypass podem induzir a má absorção gastrointestinal. Nesta situação, os CHOCs não são recomendados pelo risco de falha.

A detecção precoce e tratamento dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com SOP propicia que intervenções multidisciplinares sejam realizadas para melhora da qualidade de vida destas mulheres.

BIBLIOGRAFIA

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178.

Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:601-5.

Ehrman DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.

El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. PolyCystic Ovarian Syndrome: An updated overview. *Front Physiol.* 2016;7:124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18:146-70.

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.

Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2013;87:781-8.

Legro RS, Arshlanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-92.

Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:119-29.

Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:972-9.

Marcondes JAM, Barcellos CRG, Rocha MP. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:6-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000100002>.

Marcondes JAM. Hirsutismo: diagnóstico diferencial. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:1108-16.

Milech A, Oliveira JEP, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016.

Misso M, Boyle J, Norman R, Teede H. Development of evidenced-based guidelines for PCOS and implications for community health. *Semin Reprod Med.* 2014;32:230-40. doi: 10.1055/s-0034-1371095.

Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15:477-88.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370:685-97.

Pontes AG, Rehme MFB, Micusse MTABC, Maranhão TMO, Pimenta WP, Carvalho LR, et al. A importância do teste de tolerância a glicose no diagnóstico de intolerância a glicose e Diabetes Mellitus Tipo 2 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34:128-32.

Rebar R. Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [Updated 2014 Oct 1; cited 15 Aug 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279144/>].

Rehme MFB, Pontes AG, Corrente JE, Franco Jr JG, Pontes A. Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013;35:562-8.

Rehme MFB, Pontes AG, Goldberg TBL, Corrente JE, Pontes A. Manifestações clínicas, bioquímicas, ultrassonográficas e metabólicas da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013;35:249-54.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome— a position statement of the Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007;2:4546-56. doi: 10.1210/jc.2007-1549.

Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? Trends Endocrinol Metab. 2003;14:365-70.

Soares EMM, Azevedo GD, Gadelha RGN, Lemos TMAM, Maranhão TMO. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89:649-55.

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med. 2010;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008;90(5 Suppl):S219-25.

Welt CK, Barbieri K. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. Uptodate [Internet]. 2007;15(3):[cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-secondary-amenorrhea>.

Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2038-49. doi: 10.1210/jc.2009-2724.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use guideline [Internet]. 5th ed. Geneva: WHO; 2015 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publication/family_planning/mec/5/en.

Yildiz BO, Bolous S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010;16:51-64.

Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:794-802.

UNIVERSIDADE DE MEDICINA

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-65318-21-1



9 788565 318211