Carlos Portocarrero Sánchez

Correlação entre o diâmetro de ruptura folicular e ocorrência de gravidez em pacientes com síndrome dos ovários policísticos estimuladas com citrato de clomifeno

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, projeto MINTER (FMB-UNESP/ESCS-FEPECS-DF) para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Teresinha de Oliveira Cardoso

Brasília

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ***SELMA MARIA DE JESUS***

Portocarrero Sánchez, Carlos.

Correlação entre o diâmetro de ruptura folicular e ocorrência de gravidez em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos estimuladas com citrato de clomifeno/Carlos Portocarrero Sánchez. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: José Carlos Peraçoli
Capes:

1. Síndrome dos Ovários Policísticos.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico/Infertilidade/Indução da ovulação/ Citrato de clomifene

DEDICATÓRIA

À minha mãe Dina, pelos sábios ensinamentos

e o amor em todas as etapas da minha vida,

Ao meu filho Juan Carlos por ter tomado parte
do tempo que deveria dedicá-lo;

Agradecimento especial à minha esposa Vanessa,
pela paciência e permitir dividir nosso tempo,
durante todo este período.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes do ambulatório de Ginecologia
do Hospital Regional do Gama e do Genesis-Centro
de Assistência em Reprodução Humana, pela colaboração;

À os amigos e colegas do Genesis: Dra. Hitomi M. Nakagava,
Dr. Adelino Amaral, Dr. Antônio César Paes Barbosa,
Dr. Rubens Iglesias, por ter me transmitido
os primeiros conhecimentos de Reprodução Humana.

À Claudiane Alves de Castro por confeccionar as tabelas.

À Michelle de Lima Moreira pelos conhecimentos de informática;

Ao meu orientador Prof. José Carlos Peraçoli pela sua disponibilidade,
experiência e por ter aceitado conduzir meu mestrado,

Ao meu amigo Dr. David Barreira pela ajuda
em escrever corrigir e ordenar minhas idéias.

A minha irmã Lilia, pela valiosa colaboração
na parte burocrática.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I –
CORRELAÇÃO ENTRE O DIÂMETRO DE RUPTURA
FOLICULAR E OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ EM PACIENTES
COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS ESTIMULADAS
COM CITRATO DE CLOMIFENO 12

SUJEITOS E MÉTODO 13
RESULTADOS 16
DISCUSSÃO 18
CONCLUSÃO 20
REFERÊNCIAS 21

CAPÍTULO II - SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS 26

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS 27
DIAGNÓSTICO 29
CONCLUSÃO 39
REFERÊNCIAS 40

ANEXO 44

RESUMO

INTRODUÇÃO: A taxa de sucesso de ovulação com uso do citrato de clomifene é excelente, alcançando valores entre 80% e 85%, porém a taxa de gravidez é de apenas 20% a 40%. Quando o citrato de clomifene é usado como indutor de ovulação, em mulheres portadoras de síndrome dos ovários policísticos, a literatura não define qual o momento ideal de ruptura folicular que se correlaciona com sucesso de gravidez.

OBJETIVO: Identificar o diâmetro de ruptura folicular de pacientes com síndrome de ovários policísticos (SOP) estimuladas com citrato de clomifeno que melhor se correlacione com ocorrência de gravidez.

SUJEITOS E MÉTODO: Estudo corte transversal realizado entre janeiro a dezembro de 2010, que incluiu 104 pacientes com ciclos ovulatórios após uso de citrato de clomifeno, acompanhadas com ultrassonografia até determinar-se o diâmetro de ruptura folicular, que foi posteriormente correlacionado com a ocorrência ou não de gravidez. Para o estudo da associação entre as variáveis aplicou-se o teste do qui-quadrado e para as variáveis quantitativas a análise de variância seguida do método de Tukey ou teste t de Student, com valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS: No grupo de pacientes com ruptura folicular com menos de 25 mm (n: 54) a taxa de gravidez foi de 35,2% e no grupo com ruptura folicular com mais de 25 mm (50) essa taxa foi de 34%, sem diferencia estatística significativa. Quando relacionamos aleatoriamente os diferentes diâmetros de ruptura folicular com a ocorrência de gravidez também não houve diferença significativa.

CONCLUSÃO: O presente estudo permitiu concluir que, a taxa de gravidez de mulheres portadoras de síndrome dos ovários policísticos estimuladas com citrato de clomifene, não tem correlação com o diâmetro de ruptura folicular.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico. Infertilidade. Indução da ovulação. Citrato de clomifene. Taxa de gravidez. Tamanho folicular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The success rate of ovulation using clomiphene citrate is excellent, reaching values between 80% and 85%, but the pregnancy rate is only 20% to 40%. When clomiphene citrate is used to induce ovulation in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), the literature does not define what the optimal timing of follicular rupture that correlates with successful pregnancy is.

OBJECTIVE: To identify the diameter of follicular rupture in patients with PCOS stimulated with clomiphene citrate that best correlates with the occurrence of pregnancy.

SUBJECTS AND METHOD: Cross-sectional study conducted between January and December 2010, which included 104 patients with ovulatory cycles after the use of clomiphene citrate, followed by ultrasound to determine the diameter of follicular rupture, which was later correlated with the occurrence of pregnancy or not. To the study of the association between variables the chi-square test for quantitative variables and the analysis of variance followed by Tukey's method or Student's t test, with $p < 0.05$ was applied.

RESULTS: In patients with follicular rupture less than 25mm (n = 54) the pregnancy rate was 35.2%, in the group with follicular rupture with more than 25mm (50) this rate was 34%, no statistically significant difference was found. When relating the different diameters of randomly follicular rupture with the occurrence of pregnancy there was no significant difference.

CONCLUSION: This study concluded that the pregnancy rate of women with PCOS stimulated with clomiphene citrate does not correlate with the diameter of follicular rupture.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Infertility. Ovulation induction. Clomiphene citrate. Pregnancy rate. Follicular size.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), anovulação crônica hiperandrogênica, é um distúrbio endócrino heterogêneo e complexo, caracterizado por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e ovários morfologicamente policísticos[1-4].

A síndrome dos ovários policísticos está presente em 5% a 12% das mulheres em idade reprodutiva, na dependência dos critérios diagnósticos utilizados[1], sendo considerada a principal causa de hiperandrogenismo e anovulação. Por isso, é considerada importante causa de infertilidade por fator ovulatório[5,6], podendo ser corrigida com algumas atitudes como perda ponderal[7-10], correção de distúrbios metabólicos[3,11-13] e indução da ovulação com drogas como citrato de clomifeno (CC) [14-16] e gonadotrofinas[17].

O citrato de clomifeno, um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERM), exibe atividade estrogênica (agonista) e antiestrogênica (antagonista), sendo considerada primeira opção terapêutica para mulheres com infertilidade por SOP. Procura-se utilizar a menor dose possível a fim de se evitar o efeito antiestrogênico sobre o endométrio e para não comprometer a função lútea[18.] ; administrando-se entre 50mg a 150mg/dia durante cinco dias, a partir do 3º/5º dia de fluxo menstrual[19] ou do sangramento induzido com progesterona.

A taxa de sucesso de ovulação com uso do CC é excelente, alcançando valores entre 80% e 85%, porém a taxa de gravidez é de apenas 20% a 40% dos casos[19-21], sendo a taxa de gravidez múltipla inferior a 10%[21]. De maneira geral, o tratamento é limitado a seis ciclos, com taxa cumulativa de nascidos vivos entre 50% a 60%[22].

O acompanhamento ultrassonográfico não é mandatório para o sucesso do tratamento, considerando-se adequada a prática de monitorizar os ciclos estimulados para ajuste da dose e prevenção da síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO)[17], além da confirmação da resposta ovariana a cada evento, visto que se trata de exame não-invasivo.

É reconhecida a ocorrência de atraso no pico de LH após o uso do CC, fator determinante para que os diâmetros da ruptura folicular sejam maiores quando comparados ao ciclo natural[21]. Também é conhecido que, o desencadeamento rotineiro da ruptura folicular com hormônio gonadotrófico coriônico (hCG) contribui pouco na melhora das taxas de gravidez[23,24], no entanto parece útil administrá-lo quando o folículo líder alcançar a medida entre 18mm e 24 mm e orientar para o intercurso sexual[21,25].

Considerando a defasagem entre desenvolvimento folicular e endometrial, e a discrepância na literatura entre as taxas de ovulação resultantes em gravidez, o presente trabalho teve como objetivo acompanhar ciclos ovulatórios de mulheres com SOP estimuladas com CC e identificar o diâmetro de ruptura folicular que melhor se correlacione com gravidez.

CAPÍTULO I – CORRELAÇÃO ENTRE O DIÂMETRO DE RUPTURA FOLICULAR E OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS ESTIMULADAS COM CITRATO DE CLOMIFENO

SUJEITOS E MÉTODO

O presente estudo foi um corte transversal, onde foram avaliadas consecutivamente 104 mulheres com diagnóstico de SOP e desejo reprodutivo.

As pacientes foram estratificadas em dois grupos de acordo com o diâmetro de ruptura folicular: menor que 25mm (grupo 1) e igual ou maior que 25mm (grupo 2), para se observar o real beneficio de acrescentar hCG para provocar a ruptura, quando o folículo alcança 24 mm[21].

Todas as mulheres foram acompanhadas no Serviço de Reprodução Humana do Hospital Regional do Gama, Brasília - DF e no Centro de Assistência em Reprodução Humana (GENESIS), no período janeiro de 2010 a dezembro de 2010.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na prevalência de SOP[1], com margem de erro de 3% e intervalo de confiança de 95%, resultando numa estimativa aproximada de 100 pacientes. Todos os casais foram considerados como inférteis após doze meses de relações sexuais desprotegidas sem conseguir gravidez[26].

Mulheres que apresentavam como único fator de infertilidade o ovulatório foram submetidas à indução de ovulação com CC, após confirmação de normalidade dos parâmetros seminais através do espermograma[27] e da permeabilidade tubária através da histerossalpingografia.

O primeiro exame ultrassonográfico foi realizado antes do início da indução de ovulação, no 2º ou 3º dias do início do fluxo menstrual. Após certificar-se da ausência de folículos maiores que 10mm e que o valor da espessura do endométrio era menor ou igual a 5mm iniciou-se indução de ovulação com CC na dose inicial de 50mg do 3º ao 7º dia do ciclo, aumentando 50mg a cada mês, com dose máxima de 150mg, até conseguir ciclos ovulatórios, com no máximo dois folículos. O segundo controle ecográfico foi realizado entre o 9º e 12º dia e os demais exames foram realizados de acordo com as necessidades individuais, até verificar-se a ruptura folicular. Após a ruptura folicular foi administrado progesterona natural micronizada (200mg por via vaginal) para suporte da fase lútea[18] até a realização do teste de gravidez (β-hCG), quatorze dias após a ruptura folicular, mantendo-se então o esquema até a oitava semana de gravidez.

Foram incluídas mulheres com anovulação crônica hiperandrogênica, seguindo-se os critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam[28], para mulheres em idade reprodutiva até 35 anos e com história de menarca há pelo menos dois anos.

O Consenso de Rotterdam[28] determinou a necessidade da presença de pelo menos dois dos seguintes critérios para o diagnóstico de SOP: (1) oligomenorréia ou amenorréia, (2) hiperandrogenismo clínico (caracterizado por acne, hirsutismo, alopecia, oleosidade do couro cabeludo) e/ou hiperandrogenemia, e (3) ovários policísticos a ultrassonografia, ou seja, a presença de 12 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2mm e 9mm em cada ovário ou volume ovariano ≥ 10cm^3[29].

Foram excluídas as pacientes portadoras de outras doenças que cursassem com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo, como hiperprolactinemia, distúrbios da tireóide, hiperplasia adrenal congênita de início tardio (forma não clássica), síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou supra-renal. Também foram excluídas mulheres em uso de medicação hormonal ou qualquer outra medicação com ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário dentro dos 90 dias que antecederam a avaliação laboratorial respectiva. Os distúrbios da tireóide e a hiperprolactinemia foram excluídos por meio das dosagens de hormônio tireo-estimulante (TSH), tetra-iodotironina livre (T4) e prolactina (PRL), respectivamente.

A hiperplasia adrenal congênita de início tardio foi excluída por meio da dosagem basal da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17aOHP), cujo valor de referência era de até 200ng/dL[30].

Nas pacientes com sinais clínicos de hipercortisolismo como "giba de búfalo", pletora,"estrias violáceas", distribuição centrípeta de gordura e hipertensão arterial, a síndrome de Cushing foi excluída por meio da realização do teste simples da dexametasona, que consistiu na administração de 1mg de dexametasona às 23 horas, com dosagem do cortisol basal às 8 horas da manhã do dia seguinte. O teste foi considerado positivo quando os níveis de cortisol foram superiores a 1,8mg/dL[31].

Na suspeita de tumores produtores de androgênios de origem adrenal realizou-se ultrassonografia de abdome total ou tomografia computadorizada de adrenais nas pacientes com sinais abruptos de virilização.

O projeto foi submetido à análise e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS, em Brasília-DF, com termo de aprovação No. 399/2010.

Todas as pacientes foram informadas sobre o estudo e uma vez cientes e concordantes em participar do mesmo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O trabalho foi financiado pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, com protocolo No. 20/2010.

Para o estudo da associação entre as variáveis, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas, foram utilizadas a estatística descritiva e a análise de variância seguida do método de Tukey ou teste *t* de Student. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante. Para análise estatística utilizou-se Statistical Package for Social Sciences 17.0 (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Para o estabelecimento da correlação entre gestação e diâmetro folicular optou-se por um modelo não-paramétrico (Spearman).

RESULTADOS

Foram avaliadas 104 mulheres submetidas à indução de ovulação com CC., cuja média de idade foi de 32 ± 3 anos.

Na Tabela 1, encontram-se os percentuais de gravidez segundo os diâmetros de ruptura folicular (<25mm e ≥25mm), não verificando-se diferença significativa do parâmetro estudado.

Tabela 1. Porcentagem da taxa de gravidez segundo os diâmetros de ruptura folicular (<25mm e ≥25mm).

	Diâmetro do folículo		
Parâmetro	<25mm n: 54	≥25mm n: 50	p*
Taxa de gravidez	35,2%	34%	>0,05

p* teste *t* de Student

Considerando-se que o valor estabelecido de 25 mm para o diâmetro do folículo no momento da ruptura, após estímulo com CC, não mostrou associação com a taxa de gravidez, realizou-se teste de correlação não paramétrico (Spearman) entre o diâmetro de ruptura do folículo e ocorrência de gestação, para se determinar a possível correlação. Os casos avaliados não apresentaram qualquer correlação entre o diâmetro de ruptura folicular e gravidez química (Figura 1).

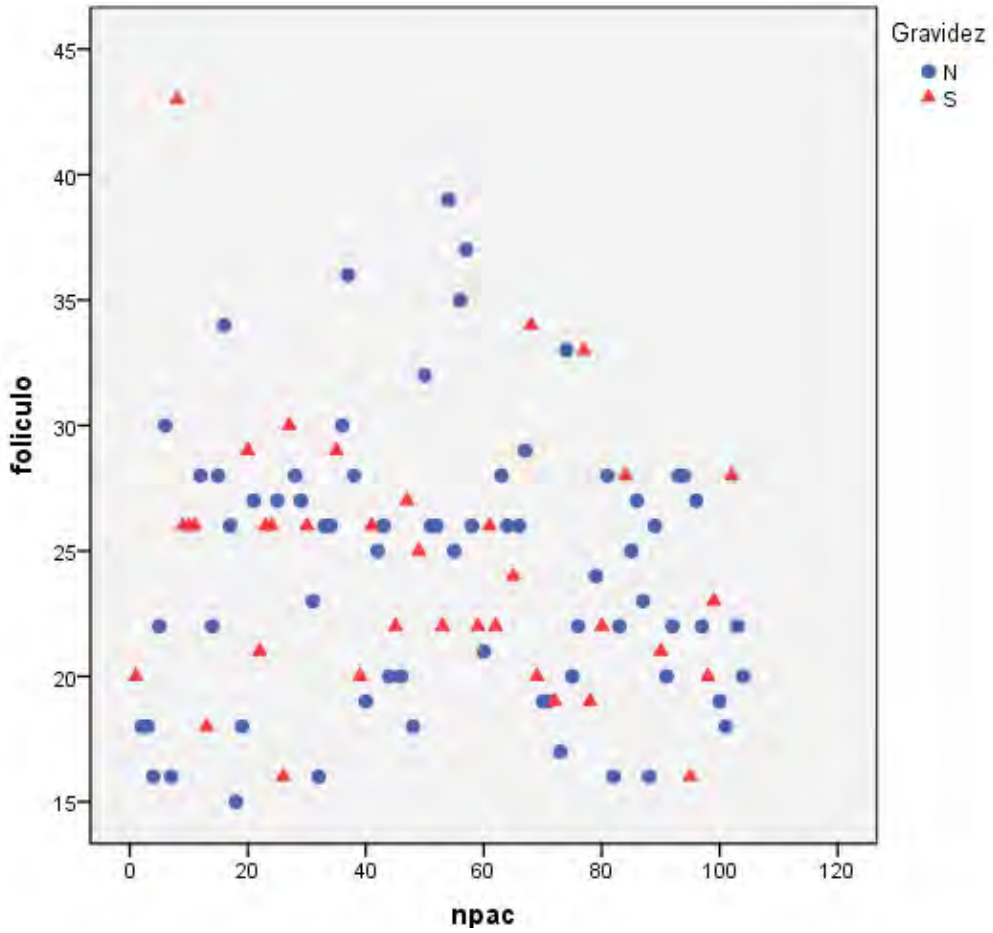

Figura 1 - Análise de correlação entre o diâmetro de ruptura folicular (mm) e gravidez.

Coeficiente de correlação = 0,004; p = 0,965.

npac = número de pacientes.

DISCUSSÃO

O citrato de clomifeno, uma medicação efetiva e caracterizada por baixo custo, poucos efeitos colaterais e simplicidade de administração, continua sendo a droga de primeira línha para indução da ovulação em pacientes com SOP[17].

Nossas taxas de gravidez estão de acordo com a literatura, entre 32% e 34 %[20].

Os resultados deste estudo não demonstraram diferença significativa entre as taxas de gravidez nos dois grupos estudados, isto é, quando no momento da ruptura o diâmetro do folículo era inferior ou de pelo menos 25 mm. Esse resultado foi semelhante tanto ao se estabelecer como ponto de corte os 25 mm como ao se fazer correlação de todos os diâmetros aleatoriamente. Assim, parece desnecessário acrescentar hCG ou LH recombinante para desencadear ruptura dos folículos quando estes atingem diâmetros de 18mm e 24mm[21].

O crescimento dos folículos após estimulação com CC é variável, sendo monitorados mais pelo seu tamanho que pela sua competência. Assim, a administração de hCG, mimetizando o pico do LH endógeno, é o evento que determina a maturação folicular e o desenvolvimento da sua competência[32].

Segundo Rosen et al.[32], o uso do hCG é fundamentado na suposição que o tamanho do folículo é preditor do desenvolvimento da competência do oócito, e esta suposição se fundamenta em estudos limitados pelo uso de diferentes modelos de ciclos não estimulados para modelos animais de maturação *in vitro*[33-39]. Afirmam ainda que, a correlação da competência do oócito com o tamanho do folículo, após estimulação ovariana controlada, não está bem caracterizada. Assim, embora evidências sugiram que o tamanho do folículo pode influenciar nos resultados, a verdadeira relação não está determinada.

Encontrar relação entre o diâmetro do folículo e a melhor taxa de gravidez, objetivo do presente estudo, traria mais segurança e esperança para esses casais, que ficam sujeitos a alto grau de ansiedade e incerteza. Embora não encontramos correlação entre um determinado diâmetro e melhores taxas de gravidez, o resultado é valido, pois orienta uma mudança de atenção às pacientes, como por exemplo, reduzir a frequência de exames ultrassonográficos na monitorização das mesmas, oferecendo-lhes mais conforto. Também reduziríamos os gastos, tanto para o Sistema Único de Saúde (SUS) como para o sistema privado, pois não haveria motivo para administração do LH símile (injeção de hCG para desencadear ovulação), pois as taxas de gravidez são similares com qualquer diâmetro de ruptura folicular, corroborando o estudo de Agarwal e Buyalos[24].

O tratamento com CC já está bem estabelecido, inclusive com estudos identificando significativas taxas de gravidez se a administração dessa substância ocorre no início do ciclo, entre o segundo ao quinto dia[40,41,42].

Segundo Opsahl et al.[43] o diâmetro médio do folículo pré-ovulatório no sucesso da indução de ciclos ovulatórios pelo CC varia entre 19 e 30mm, porém o melhor momento para se administrar o hCG não está definido[44]. Farhi et al.[25] demonstraram que, o momento ideal de administração de hCG, em ciclos induzidos pelo CC para mulheres com SOP, é quando o tamanho do folículo está entre 18mm e 22mm. Os autores ressaltam em favor de seus resultados que, o diâmetro folicular no momento da ovulação induzida pelo CC é significantemente maior que aquele dos ciclos ovulatórios espontâneos[45, 46].

Estes dados divergentes falam em favor dos achados do presente estudo, que mostrou não haver correlação entre o diâmetro de ruptura folicular e a taxa de gravidez.

Como é aceito na literatura, o resultado de gravidez após indução da ovulação pelo CC, deve ser influenciado não apenas pelo diâmetro do folículo, mas também, pela sua competência. Portanto, o ideal seria associar esses dois parâmetros de maneira convergente para termos mais sucesso no tratamento de pacientes SOP com CC.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que, a taxa de gravidez de mulheres portadoras de SOP estimuladas com citrato de clomifene, não tem correlação com o diâmetro de ruptura do folículo, tanto ao se analisar folículos menores ou maiores que 25 mm, como valores aleatoriamente.

REFERÊNCIAS[1]

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ; Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(2):544-51.

2. Stein IL, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.

3. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;95(3):1073-9.

4. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? Fertil Steril. 2011; 95(5):1544-8.

5. Homburg R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum Reprod. 1996;11(1):29-39.

6. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2008;14(4):367-78.

7. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update. 2004;10(3):267-80.

8. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18(5):719-36.

9. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7:CD007506.

10. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. Fertil Steril. 2011; 95(3):1059-66.

11. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (Age 8-12 Years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen ex-

1 Normas de Vancouver

cess, and oligomenorrhea in adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2011; Jun 1. [Epub ahead of print].

12. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou AS, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2011; May 30. [Epub ahead of print].

13. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2010; Jan 20;(1):CD003053.

14. Ghobadi C, Amer S, Lashen H, Lennard MS, Ledger WL, Rostami-Hodjegan A. Evaluation of the relationship between plasma concentrations of en- and zuclomiphene and induction of ovulation in anovulatory women being treated with clomiphene citrate. Fertil Steril. 2009;91(4):1135-40.

15. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database Syst Rev. 2009; Oct 7;(4):CD002249.

16. Palomba S, Orio F, Zullo F. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2006;86: Suppl 1:S26-7.

17. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89(3):505-22.

18. Gada D. Luteal-phase clomiphene citrate in PCOS. Fertil Steril. 2009;92(4):e51-52.

19. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. Pharmacol Ther. 1981;15(3):467-519.

20. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obstet Gynecol. 1983;62(2):196-202.

21. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. Hum Reprod 2005;20(8):2043-51.

22. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertilitlity. Fertil Steril. 2002;77(1):91-97.

23. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. Fertil Steril. 2007;87(3):607-12.

24. Agarwal, SK; Buyalos, RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. Hum Reprod. 1995;10(2):328-31.

25. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Endocrinol. 2010;26(7):546-8.

26. The epidemiology of infertility. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1975;582:1-37.

27. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-45.

28. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.

29. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003; 9(6):505-14.

30. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues J-N. Polycystic ovary syndrome (PCOS). Ann Endocrinol (Paris). 2010;71(1):9-13.

31. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Canadas V, Albuquerque JL, Botelho CA, et al. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 2008;31(11):1008-13.

32. Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Rinaudo PF, McCulloch CE, Cedars MI.A quantitative assessment of follicle size on oocyte developmental competence. Fertil Steril. 2008;90(3):684-90.

33. Andersen CY. Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(5):1227-34.

34. Wittmaack FM, Kreger DO, Blasco L, Tureck RW, Mastroianni L Jr, Lessey BA. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in vitro fertilization cycles: a 6-year data collection. Fertil Steril. 1994;62(6):1205-10.

35. Crozet N, Ahmed-Ali M, Dubos MP. Developmental competence of goat oocytes from follicles of different size categories following maturation, fertilization and culture in vitro. J Reprod Fertil. 1995;103(2):293-8.

36. Miller KF, Goldberg JM, Falcone T. Follicle size and implantation of embryos from in vitro fertilization. Obstet Gynecol. 1996;88(4 Pt 1):583-6.

37. Ectors FJ, Vanderzwalmen P, Van Hoeck J, Nijs M, Verhaegen G, Delvigne A, et al. Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1997;12(9):2002-5.

38. Salha O, Nugent D, Dada T, Kaufmann S, Levett S, Jenner L et al. The relationship between follicular fluid aspirate volume and oocyte maturity in in-vitro fertilization cycles. Hum Reprod. 1998;13(7):1901-6.

39. Bergh C, Broden H, Lundin K, Hamberger L. Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles. Hum Reprod. 1998;13(7):1912-5.

40. Chung H, Craig AW. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. Fertil Steril. 1989;52:564-8.

41. Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD, Alborzi S. Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2006;93(1):44-8.

42. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007; 356(6):551-66.

43. Opsahl MS, Robins ED, O'Connor DM, Scott RT, Fritz MA. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment. Fertil Steril. 1996; 66(4):533-9.

44. Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. Fertil Steril. 2006;85(3):783-6..

45. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. Fertil Steril. 1991;56(2):208-12.

46. Haritha S, Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. Int J Gynaecol Obstet. 2003;81(3):287-92.

CAPÍTULO II - SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), anovulação crônica hiperandrogênica ou policistose ovariana, é um distúrbio endócrino heterogêneo e complexo, caracterizado por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e ovários morfologicamente policísticos[1]. Embora tenha sido descrita em meados do século XIX por Chereau e Rokitansky, os conhecimentos acerca da síndrome foram aprofundados a partir dos estudos de Irving Stein e Michael Leventhal, cerca de 90 anos depois[2].

Epidemiologia

A SOP está presente em 5% a 12% das mulheres em idade reprodutiva, taxas que variam com os critérios diagnósticos utilizados[1], representando a principal causa de hiperandrogenismo e anovulação nesse grupo de pacientes. Comumente associada à obesidade (50%) e à resistência insulínica (RI) (50% a 90%), a SOP aumenta significativamente os riscos de diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica e dislipidemia[3,4,5,6]. Dessa forma, essa condição não pode ser avaliada apenas como distúrbio ginecológico, mas merece abordagem minuciosa e sistemática, tal qual uma doença sistêmica, principalmente em mulheres obesas[6].

Etiopatogenia

A etiopatogenia da SOP é pouco conhecida, mas a base fisiopatológica está no hiperandrogenismo, de origem ovariana, adrenal ou periférica[7] e a interação entre fatores genéticos e ambientais parece exercer papel fundamental para o surgimento da doença[8]. Entre as teorias etiopatogênicas mais difundidas, associa-se a SOP ao aumento da freqüência e amplitude dos pulsos de LH[9], a distúrbios da resposta das células tecais ao LH[10], à resistência à insulina e aos fatores de crescimento similares à insulina[11]. Recentemente, aventou-se a possibilidade da hipersensibilidade das células tecais à ação da insulina na ausência de resistência insulínica, por defeito intrínseco e não decorrente do estímulo crônico pelo LH[12].

São múltiplos os mecanismos de interferência dos androgênios circulantes em excesso sobre a dinâmica ovulatória (Figura 1). Há influência negativa sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovários-adrenais, a partir do aumento da produção periférica de estrona, que leva à inibição da ação hipotalâmica da dopamina e, assim, aumenta os pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e a secreção do hormô-

nio luteinizante (LH), culminando com a hiperestimulação das células tecais ovarianas e a produção de mais androgênios. A redução da dopamina hipotalâmica pode levar, ainda, a aumento na secreção de prolactina, com estímulo à produção de androgênios pelas glândulas adrenais. Também ocorrem alterações do microambiente ovariano, com interferência negativa dos androgênios em excesso sobre o desenvolvimento folicular, o que acarreta o acúmulo de folículos atrésicos (microcistos) que, produtores de inibina, aumentam o retrocontrole negativo sobre a secreção hipofisária do hormônio folículo-estimulante (FSH), determinando o aumento na relação LH/FSH, comum entre as portadoras da SOP[7].

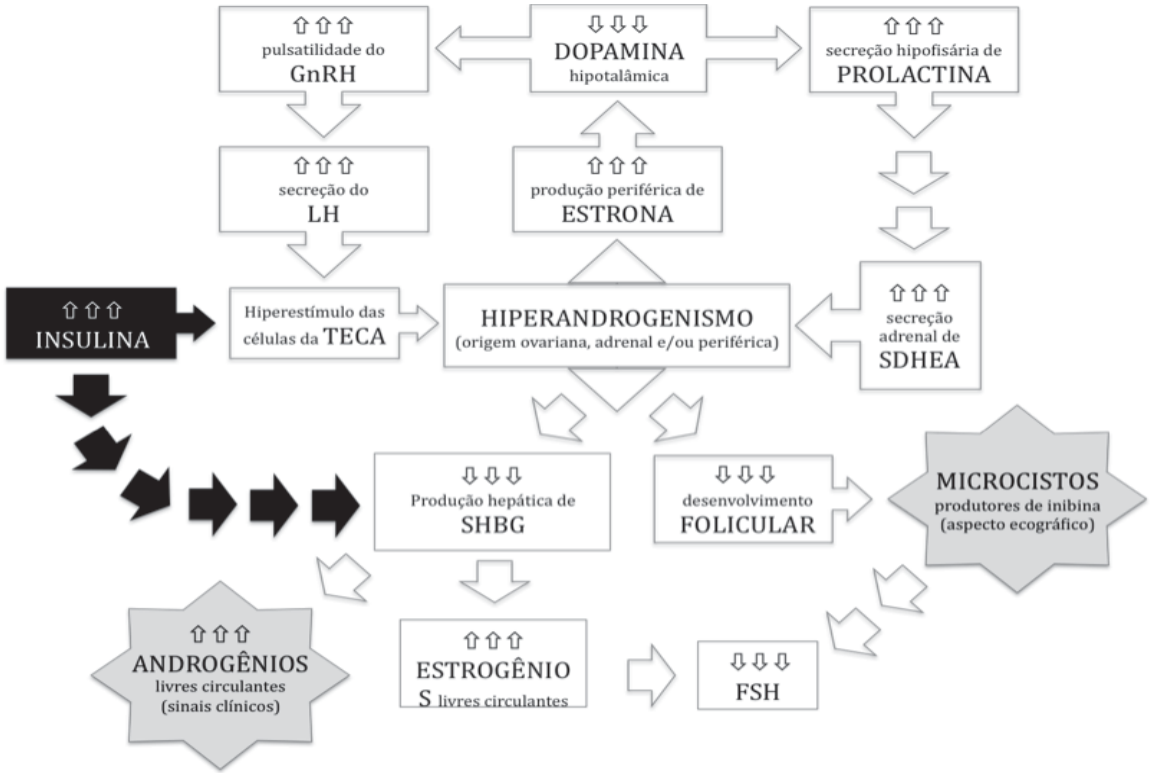

Figura 1. Mecanismos etiopatogênicos sugeridos para a Síndrome dos Ovários Policísticos.

DIAGNÓSTICO

Os achados e manifestações clínicas são variados, destacando-se hirsutismo, distúrbios menstruais, acne, obesidade, alopecia androgenética, infertilidade e *acantose nigricans*[13,14].

Os primeiros critérios diagnósticos da SOP baseavam-se na presença do hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e da anovulação crônica, após exclusão de doenças que possam cursar com quadros semelhantes, como alterações da tireóide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia congênita de supra-renal de início tardio e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou supra-renal[13].

A inclusão do exame ultrassonográfico dos ovários como um dos critérios diagnósticos ocorreu apenas após o consenso de Rotterdam, realizado pela *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)[14]. Ficou estabelecido que, para realizar o diagnóstico de SOP, são necessários dois dos três critérios a seguir: história de anovulação crônica (amenorréia e/ou oligomenorréia), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia temporal, clitoromegalia, oleosidade da pele e do couro cabeludo) e/ou laboratorial (aumento dos níveis sanguíneos de testosterona livre ou total ou do sulfato de dehidroepiandrosterona) e ovários policísticos (OP) à ultrassonografia (US)[15], desde que excluídas outras condições clínicas que cursam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo[14].

Embora o consenso de Rotterdam seja o documento mais amplamente seguido, sendo seus critérios adotados em todo o mundo para diagnóstico de SOP, fenótipos controversos (SOP na ausência de hiperandrogenismo) produziram questionamentos ainda pouco resolvidos. Considerando a definição de *Rotterdam* prematura e assumindo intuito de reverter controvérsias diagnósticas, a *Androgen Excess Society* (AES) emitiu documento de consenso em que considera a SOP como uma síndrome essencialmente hiperandrogênica[16,17.] Assim, consideraram fundamentais para o diagnóstico o hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, e a disfunção ovariana caracterizada por oligo/anovulação e/ou ovários policísticos à ultrassonografia, desde que excluídas outras possíveis causas de excesso de androgênios (Quadro 1).

Quadro 1: Quadro comparativo entre os critérios adotados para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos.

NIH, 1992 (ambos os critérios)	Rotterdam, 2003 (2 dos 3 critérios)	AES, 2006 (ambos os critérios)
Anovulação crônica Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico	Oligo ou anovulação Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico Ovários policísticos à US	Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico Oligo ou anovulação e/ou ovários policísticos à US

Oligo/Amenorréia

Avaliação de história menstrual, identificando sinais de irregularidade menstrual do tipo oligomenorréia (intervalo entre as menstruações maior que 36 dias e inferior a 90 dias) e amenorréia (intervalo entre as menstruações superior a 90 dias)[14,18].

Hiperandrogenismo clínico

O hiperandrogenismo clínico é considerado quando presentes acne de qualquer grau, alopecia e/ou hirsutismo[14]. Para avaliação clínica de hirsutismo, recomenda-se aplicar o ***índice de Ferriman-Gallwey*** (Figura 2), que avalia a presença de pêlos terminais em nove áreas do corpo, com variação de 0 (ausência de pêlos terminais a 4 (grande número), em que paciente é considerada hirsuta quando o somatório das áreas for maior ou igual a 8[19].

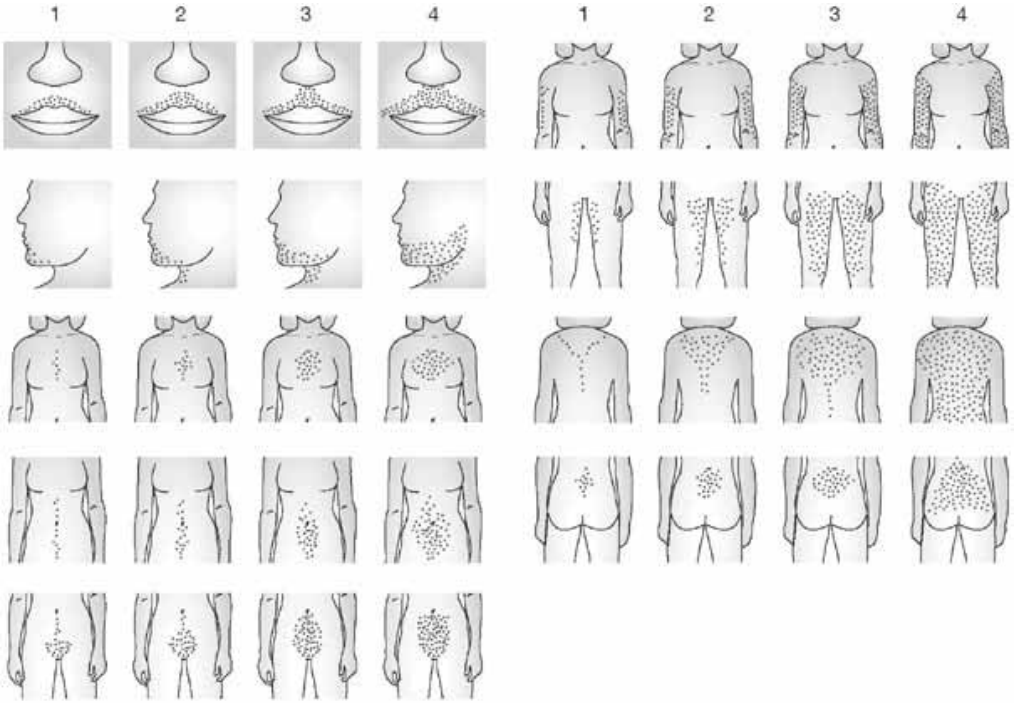

Figura 2. Escore semiquatitativo de Ferriman-Gallwey modificado (Yildiz, BO; xxxx).

Hiperandrogenismo Laboratorial

Deve-se dosar os androgênios para avaliar a possibilidade de hiperandrogenismo laboratorial[14,20]:

Testosterona Total (VR = 15-80ng/dL em mulheres) tem baixa sensibilidade, mas é o androgênio de escolha para investigação de hiperandrogenismo de primeira linha[20];

Proteína carreadora dos esteróides sexuais (SHBG), cujo valor é VR = 18-114 nmol/L, para cálculo do Índice de Testosterona Livre[14]:

100 x Testosterona Total (ng/dL) x 3,47 ≤ 3,9 (VR)

SHBG (nmol/L)

Testosterona livre e androstenediona não devem ser dosadas em ensaios habituais, em razão da baixa acurácia diagnóstica (a androstenediona deve estar mais associada a quadros de hiperandrogenismo de origem adrenal que aos de origem ovariana)[14,20].

Avaliação Ultrassonográfica

Para que a ultrassonografia seja compatível com ovários policísticos (OP) é necessário que, em pelo menos um dos ovários, se encontre pelo menos um dos seguintes itens[15]:

Presença de 12 ou mais folículos em cada ovário com medida entre 2-9 mm de diâmetro;

Aumento de volume ovariano (> 10cm^3).

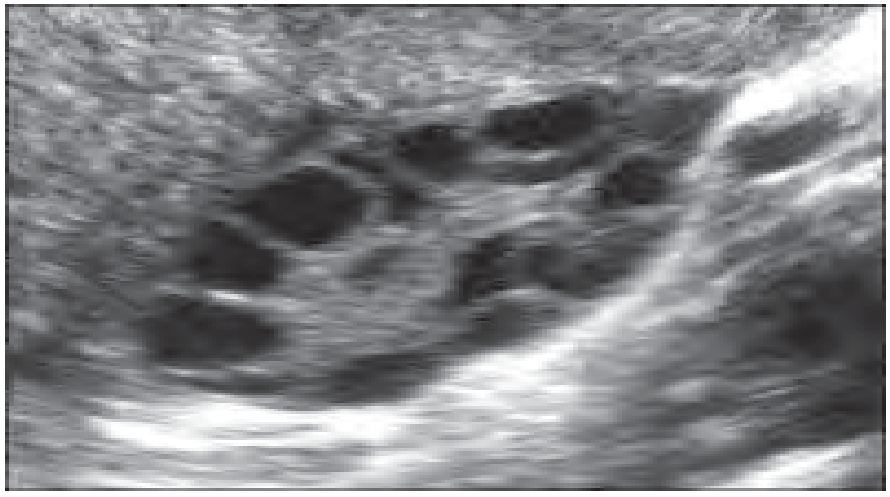

Figura 3. Aspecto ultrassonográfico dos ovários policísticos, identificando 12 ou mais folículos de 2-9 mm de diâmetro.

Quando há evidência de dominância folicular (folículo com diâmetro médio maior que 10 mm) ou de ovulação recente (corpo lúteo), a ultrassonografia deverá ser repetida no próximo ciclo e a conclusão diagnóstica, postergada. É importante salientar que a distribuição periférica e o aumento da ecogenicidade ovariana podem ser omitidos, já que, sem as características citadas anteriormente, não servem para o diagnóstico de OP[15].

Além disso, essa definição não se aplica as mulheres em uso de anticoncepcionais orais. Mulheres que estejam menstruando regularmente deverão ser submetidas à avaliação US na fase folicular precoce (3°-5º dia do ciclo). Mulheres com oligo/amenorréia poderão ser submetidas à US ao acaso ou do 3°-5º dia do fluxo menstrual após sangramento induzido por progestagênios[15].

Exames complementares para diagnóstico diferencial

Alguns exames laboratoriais são importantes para excluir outras causas de hiperandrogenismo e anovulação, que podem simular SOP[14]:

Testosterona total (se > 200ng/dL suspeitar de tumor de ovário produtor de andrôgenio);

Sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA) (se > 700ng/dL, suspeitar de tumor de supra-renal produtor de andrôgenio);

B-hCG (afastar gravidez);

Hormônio folículo-estimulante (FSH) (para diagnóstico diferencial com SOP em casos de alterações menstruais);

17-hidroxiprogesterona, que é o principal marcador da hiperplasia adrenal congênita (deficiência da 21-hidroxilase), sendo o principal diagnóstico diferencial da SOP;

Hormônio tireo-estimulante (TSH) (suspeita de distúrbio tireóideo);

Teste ACTH na suspeita de síndrome de Cushing (estrias violáceas, face de lua cheia, etc.);

Prolactina, para exclusão de hiperprolactinemia (embora possa estar elevada em casos de SOP)

Avaliação da Síndrome Metabólica

No exame clínico recomenda-se avaliação da pressão arterial (PA), considerando-se normal < 130x85mmHg, circunferência da cintura (CC), cujo valor anormal é maior

que 88cm, índice de massa corporal (IMC), considerando pré-obesas de 25 a 29,9 Kg/m^2 e obesas ≥ 30Kg/m^2[18,21]. Esses parâmetros poderão causar suspeita de síndrome metabólica (Quadro 2), que é um importante preditor de risco futuro para doença cardiovascular[22,23].

Quadro 2. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica (3 de 5 critérios fazem o diagnóstico)[22].

Fator de Risco	Valor de corte
Circunferência abdominal (cm)	> 88
Triglicerídeos (TAG) (mg/dL)	≥ 150*
HDL (mg/dL)	< 50*
Pressão arterial (mmHg)	Sistólica ≥130 ou diastólica ≥ 85*
Glicemia de jejum (mg/dL)	≥ 100

* Também é considerado um critério se o indivíduo estiver fazendo uso de medicações para tratamento dessas alterações.

Em mulheres com sobrepeso ou obesas (IMC ≥25Kg/m^2)[14,21], com *acanthosis nigricans*[21,22] ou com obesidade central (CC > 88 cm)[21]:

Teste de tolerância oral a glicose (TTOG 75g) para rastreamento de intolerância à glicose ou DM tipo 2;

Perfil lipídico para rastreamento de síndrome metabólica;

Glicemia (G) e insulina (I) de jejum para rastreamento de resistência insulínica, podendo-se utilizar os seguintes índices:

HOMA (*Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance)*:

HOMA-IR = G (mg/dL) x I (mUI/mL) (Normal > 2,71)[24]

405

Tratamento

Com os novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da SOP, a filosofia de seu tratamento é direcionada à sua natureza plurimetabólica e consequências em longo prazo. Como se trata de uma doença de etiologia ainda desconhecida, a abordagem é restrita à redução de sintomas e sinais indesejáveis, e à diminuição dos riscos associados às alterações metabólicas. Devem ser abordados itens como modificações do estilo de vida, tratamento do fenótipo (irregularidade menstrual e hiperandrogenismo), correção dos distúrbios metabólicos e desejo de concepção.

Estilo de Vida

Há evidências crescentes de que mulheres com SOP podem ter benefício pela adoção de dietas com restrição glicêmica, com alívio da hiperinsulinemia e suas conseqüências metabólicas. Aceita-se que, também a perda ponderal de 5% a 7%, associada a exercícios físicos, amenize as manifestações de hiperandrogenismo, reduza a hiperinsulinemia e favoreça o retorno de ciclos ovulatórios em 75% dos casos, com ocorrência de gravidez espontânea em algumas pacientes[18,25]. Por isso, modificações dos hábitos alimentares e redução do peso corporal são consideradas medidas de primeira linha para tratamento de pacientes com SOP, principalmente as obesas[18,23,25].

Tratamento dos Distúrbios Metabólicos

Em pacientes com SOP e alterações metabólicas, como resistência insulínica e dislipidemia, pode-se iniciar terapêutica específica para correção dos distúrbios e esperar-se melhora do hirsutismo, retorno dos ciclos ovulatórios e perda ponderal[18,25,26].

A resistência à insulina é considerada o principal ou um dos principais mecanismos envolvidos na etiopatogenia da SOP e, assim, sua correção assume grande importância na abordagem terapêutica do problema.

A metformina é um hipoglicemiante da classe das biguanidas de segunda geração, que atua primariamente na supressão da gliconeogênese hepática[20] e na recaptação periférica da glicose[7]. Pode ser usada em mulheres com RI, obesas ou com intolerância à glicose, associada às mudanças de estilo de vida[18,20,25,27]. A metformina determina melhores resultados nas taxas de ovulação quando comparada ao placebo em mulheres com SOP e sua manutenção na gravidez parece ser benéfica na prevenção de aborto no primeiro trimestre[18,25].

É uma droga da categoria B do FDA, o que significa que não existem estudos suficientes em humanos; todavia, não foram demonstrados efeitos teratogênicos em animais[18]. A dose recomendada é de 850mg a 2.500mg/dia (dividida em duas a três vezes), sendo habitualmente iniciada em doses menores, que podem ser aumentadas de acordo com acompanhamento clínico[7,18,23]. Apresenta efeitos colaterais indesejados, como náuseas, dor abdominal, diarréia e anorexia, que são sensivelmente reduzidos nas formulações de liberação lenta e podem ser usadas em dose única[18,23].

As estatinas têm recebido apoio emergente na literatura para um benefício cardiovascular e endócrino em mulheres com SOP, mas seus efeitos em longo prazo, na pre-

venção de doenças cardiovasculares em mulheres jovens ainda são incertos[18], assim como o são as consequências do uso durante a gestação.

Tratamento Antiandrogênico

O tratamento clínico objetiva a supressão da produção ovariana ou adrenal de androgênios, ou o bloqueio de sua ação na pele[28]. A resposta terapêutica costuma ser lenta, devendo o tratamento ser feito por um período mínimo de seis a nove meses no caso do hirsutismo, e cerca de três meses nos casos de acne, observando-se recorrência caso o tratamento seja interrompido[18]. Somente tratamentos de remoção de pêlo de longa duração, como eletrólise e remoção a laser podem ser recomendadas para um melhor resultado estético[28].

Anticoncepcionais combinados (ACO): Promovem a supressão do hormônio luteinizante (LH), resultando em inibição da biossíntese de androgênios, estimulação da SHBG (que leva à diminuição dos androgênios livres, que são biologicamente ativos) e moderada redução na síntese de androgênios adrenais. Os anticoncepcionais combinados de estrogênio e progestágeno são a primeira linha de tratamento de hirsutismo moderado e acne[18,28]. Os derivados progestínicos com menor atividade androgênica (gestodeno, desogestrel) ou maior atividade anti-androgênica (ciproterona, drospirenona) têm um perfil metabólico e biológico mais favorável[28], dando-se preferência às combinações que contenham ciproterona e drospirenona[7], embora por embasamento apenas teórico, visto que ainda não há dados que sustentem essa hipótese[28].

Espironolactona: Tem ação antiandrogênica causada pelo aumento do *clearance* dos androgênios (inibição da síntese de aldosterona), inibição da atividade da 5a-redutase e da síntese de androgênios ovarianos e adrenais, elevação da SHBG e pelo bloqueio de receptores androgênicos específicos da pele[18,28]. É considerado como primeira linha para pacientes obesas[18] e segunda linha para aquelas com hirsutismo moderado a grave[28]. A dose inicial é 100mg/dia, mas pacientes obesas usualmente requerem 200-300mg/dia[18,28]. Geralmente, há necessidade de associá-la aos ACO na presença de irregularidade menstrual e não costuma melhorar a acne isoladamente[28,29]. Está contra-indicada gestação durante o uso da espironolactona[7].

Acetato de Ciproterona: É um antiandrogênico potente, que também age sobre a 5a-redutase, evitando a conversão de testosterona em diidrotestosterona[28]. É considerado como primeira linha para tratamento de hirsutismo moderado a grave. A dose padrão é de 50mg/dia – iniciando com 12,5mg/dia e aumentando progressivamente - durante 20 dias

por mês, associada com estrogênio em baixas doses, o que nestes casos melhora sensivelmente a acne[28,30]. Pode ser utilizado com ACO, mesmo que este já contenha ciproterona. A gestação não deve ocorrer durante o uso da ciproterona[7].

Finasterida: é um potente inibidor da isoenzima tipo 2 da 5a-redutase; a dose recomendada é de 2,5 a 7,5 mg/dia, mas seu uso deve ser restrito a casos selecionados, pelo risco de teratogenicidade, hepatotoxidade e pelo efeitos colaterais[18,28]. A gestação não deve ocorrer durante o uso da finasterida.

Flutamida: é um antiandrogênio puro não-esteróide, que age bloqueando o receptor de androgênio; a dose preconizada é de 250mg a 500mg/dia, mas seu uso deve ser restrito a casos selecionados, pelo risco de teratogenicidade, hepatotoxidade e pelo efeitos colaterais[18,28]. A gestação não deve ocorrer durante o uso da flutamida.

Tratamento dos Distúrbios Menstruais

A correção do distúrbio menstrual primário pode ser feita com uso de ACO, recomendando-se ACO com de baixa dosagem de etinilestradiol (20mg ou 30mg)[18]. Não há evidências suficientes para determinar a combinação de ACO mais eficaz no controle de distúrbios menstruais em mulheres com SOP[18].

O progestagênio oral isolado ou o sistema intrauterino contendo levonogestrel (SIU-LNG) também podem ser utilizados, porém estão associados com sangramento uterino anormal em 50% a 89% das usuárias[18]. A prevenção de câncer endometrial em mulheres com SOP, através do uso em regime cíclico de progestágenos orais ou de SIU-LNG, ainda é desconhecida[18].

Tratamento da Infertilidade

Nas situações em que, as medidas para perda ponderal, a terapêutica para correção dos distúrbios metabólicos não tenham sucesso na correção do distúrbio ovulatório, ou a mulher com SOP não tenha aderido ao tratamento e esteja com IMC abaixo de 30Kg/m^2, recomenda-se terapêutica farmacológica[25].

Citrato de Clomifeno (CC). O CC é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERM) e exibe atividade estrogênica (agonista) e antiestrogênica (antagonista)[25]. É a primeira opção terapêutica para mulheres com infertilidade por SOP[18,25]. Procura-se utilizar a menor dose possível a fim de evitar o efeito antiestrogênico sobre o endométrio, administrando-se de 50-150mg/dia durante cinco dias, iniciando-se do 3º-5º dia de fluxo menstrual[18,25]. Aproximadamente 80% das pacientes ovulam após uso do CC, mas a gravi-

dez acontece em apenas 20-40% dos casos e a gravidez múltipla em menos que 10%[18,25]. De maneira geral, o tratamento é limitado a seis ciclos, com taxa cumulativa de nascido vivo de 50-60%[25].

O acompanhamento ultrassonográfico não é mandatório para o sucesso do tratamento, mas considera-se adequada a prática de monitorizar os ciclos estimulados, para ajuste da dose e prevenção de hiperestímulo ovariano[25] e confirmação da resposta ovariana a cada evento.

A adição de metformina em pacientes com SOP melhora as taxas de gravidez e nascidos vivos[31]. Observaram-se também resultados superiores naquelas clomifeno-resistentes, mas não foi possível identificar quanto tempo de uso de metformina antes do uso do CC seria necessário para melhorar essa resposta[31].

A adição de dexametasona ao CC parece promissora, mas ainda necessita de estudos controlados[32]. Trata-se de uma medicação efetiva e caracterizada por baixo custo, poucos efeitos colaterais e simplicidade de administração.

Gonadotrofinas. Nos casos em que não se consegue resposta terapêutica com o uso do CC, no intuito de promover a indução da ovulação para as mulheres com SOP, torna-se imperioso o uso de gonadotrofinas – segunda linha[18,25]. A dose inicial recomendada de gonadotrofinas é de 37,5UI/dia a 50UI/dia[25]. É necessária a monitorização ovariana para reduzir as complicações, como a síndrome de hiperestímulo ovariano ou gestação múltipla[25]. Recomenda-se que o tratamento não exceda a seis ciclos ovulatórios[25].

Técnica de Reprodução Assistida (TRA). Mulheres com SOP podem ser tratadas com técnicas de reprodução assistida – fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) – quando ocorre falha na tentativa de gravidez com a indução da ovulação para coito programado ou inseminação intra-uterina, ou quando o casal tem outra causa de infertilidade associada, como fator tubo peritoneal (obstrução tubária, endometriose moderada e grave) e/ou fator masculino[18,25]. Ainda não há consenso com relação ao protocolo ideal de estimulação ovariana para essas mulheres e, portanto, são necessários mais estudos randomizados comparando os diversos protocolos de estimulação ovariana com FSH recombinante em esquemas com agonista de GnRH *versus* antagonista de GnRH[25]. O uso de baixas doses de gonadotrofinas associadas a monitorização determina a obtenção de menor quantidade de oócitos e, conseqüentemente, a menor risco de SHO[25]. A transferência de menor número de embriões também está associada a menores riscos de gestação múltipla[25].

Coagulação Laparoscópica Ovariana (CLO). A CLO ou *drilling* ovariano, que consiste em realizar pequenas perfurações nos ovários através de eletrodo pontiagudo monopolar, bipolar ou laser, é uma alternativa terapêutica à indução com gonadotrofinas para mulheres com SOP, resistente ao citrato de clomifeno[18,25]. É considerada terapia de segunda linha para anovuladoras com SOP[18,25]. Este tipo de procedimento é efetivo em menos de metade das mulheres e a indução com gonadotrofinas pode ser requerida. A indução da ovulação pós-cirurgia ovariana, em geral, está associada a altas taxas de ovulação e o baixo risco de gravidez múltipla são seus pontos positivos[18,25]. Devemos ter cautela na indicação deste tipo de cirurgia, principalmente no que diz respeito aos riscos de destruição de tecido ovariano e formação de aderências, com possíveis seqüelas sobre a reserva ovariana e fertilidade destas mulheres, embora não haja número de estudos suficientes para uma conclusão definitiva[25].

CONCLUSÃO

Os fenótipos heterogêneos e a complexa rede de mecanismos propostos para a etiopatogenia da SOP geram controvérsias que repercutem, principalmente, no estabelecimento consensual de critérios diagnósticos. Embora dúvidas existam, recomenda-se o uso dos critérios de Rotterdam na prática clínica.

Como perspectiva, a pesquisa se direciona para correlação dos fenótipos da SOP ao genótipo, através da identificação de polimorfirmos funcionais nos genes que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, responsáveis pela função ovulatória, que podem corresponder a fenótipos mais graves da SOP, como hiperandrogenismo intenso ou amenorréia[33].

Mesmo diante de tantas incertezas, o tratamento da SOP apresenta-se de alguma forma eficaz em quase todas as suas manifestações, com destaque para o controle do peso corporal, avaliação clínica cuidadosa dos fatores de risco para síndrome metabólica e adoção de medidas específicas para correção das alterações identificadas, tendo a paciente como co-responsável e procurando acompanhamento multidisciplinar[18].

REFERÊNCIAS

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ; Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(3):544-51.

2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.

3. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;80:255-8.

4. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370(9588):685-97.

5. 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(3):649-55.

6. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, de Sá MFS, *et al*. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? Clin Endocrinol. 2009;71(3):406-11.

7. Reis RM; Rosa e Silva ACJS; Navarro PAAS; Silva de Sá MF. Doenças relacionadas à infertilidade. In: Ferriani RA, Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. São Paulo: Conexão Brasil (2004).

8. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of funcional hyperandrogenism and the polycystic ovary síndrome. Endocr Rev. 2005;26:251-82.

9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18:774-800.

10. Gilling-Smith C, Wiliis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1158-65.

11. Homburg R. Involviment of growth factors in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 1998;12:391-7.

12. Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensivity of insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:22-4.

13. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a rational approach. In: Dunaif A, Gives JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell Scientific; 1992.p.377-84.

14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2004;81:19-25.

15. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9(6):505-14.

16. Azziz R, Carmina E, Dewaily 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. Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.

17. Azziz, R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam Criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:781-5.

18. ACOG Practice Bulletin. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2009;114(4):936-49.

19. Hatch R. Hirsutism implications etiology and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140:815-30.

20. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010;2-7.

21. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues J-N. Polycystic ovary syndrome (PCOS). Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010;9-13.

22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus-Jr JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. Circulation. 2005;112:285-90.

23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;90(Suppl3):S69-72.

24. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72:219-20.

25. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. The Tessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 89(3):505-22.

26. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, Dchiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 1.

27. Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformina to women with polycystic ovary syndrome PCOS? Consensus of the French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010:25-27.

28. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen Treatments. Consensus of the French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010:19-24.

29. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination steroids for hirsutism and/or acne (Review). The Cochrane Database of Systematic Review. 2009, Issue 2.

30. van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matjila MJ. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 4.

31. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with Metformin and Clomiphene Citrate for ovulation induction in women with PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 1.

32. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 4.

33. Valkenburg O, Uitterlinden AG, Piersma D, Hofman A, Themmen APN, de Jong FH, Fauser BCJW, Laven JSE. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2009;1(1):1-9.

34. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4(5):294-300).

ANEXO

Anexo I

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pequisa em Ciências da Saúde

fepecs
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

BRASILIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

Carta Nº 0085/2010 - CEP/SES. Brasília, 14 de dezembro de 2010.

Ilmº (a) Senhor(a)
Diretor(a) do(a): HOSPITAL REGIONAL DO GAMA – SES/DF

Assunto: aprovação projeto de pesquisa – 399/10 - CEP/SES/DF

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. que o projeto **CORRELAÇÃO ENTRE O DIÂMETRO DE RUPTURA FOLIOCULAR E TAXAS DE GRAVIDES EM PACIENTES COM SINDROME DE OVÁRIO POLICISTICO ESTIMULADAS COM CITRATO DE CLOMIFENE,** em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS e suas complementares.

Data da aprovação: 13/12/2010
Validade do parecer: 13/12/2012

Pesquisador responsável e telefone: CARLOS PORTOCARRERO SANCHES – (61) 3484-0808

Os dados serão coletados na SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à Unidade de Saúde deve seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao Diretor da Unidade de Saúde para os procedimentos administrativos necessários.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL/CEP/SES/DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br
SMHN – Q. 501 – Bloco "A" – Brasília – DF - CEP: 70.710-907
BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE