

Síndrome dos ovários policísticos (SOP): fatores de risco associados e as observações na pandemia da Covid-19

Polycystic ovary syndrome (PCOS): associated risk factors and observations in the Covid-19 pandemic

DOI: 10.34117/bjdv8n5-110

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Amanda Furtado Dias

Acadêmica de Medicina

Instituição: IMEPAC - Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos
Endereço: Av. Minas Gerais, 1889 - Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128
E-mail: amandafdias20@gmail.com

Amanda Araujo Pantaliao

Acadêmica de Medicina

Instituição: PUC Minas- Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: R. do Rosário, 1081 - Angola, Betim - MG, CEP: 32604-115
E-mail: amandapantaliao@hotmail.com

Amanda Otoni Duarte

Acadêmica de Medicina

Instituição: UNEC - Centro Universitário de Caratinga
Endereço: Rua Ipoema, 314, Bairro Pará, Itabira - MG, CEP: 35900-044
E-mail: amandaotoni10@hotmail.com

Anna Carolina Almeida Furtado de Cnop

Acadêmica de Medicina

Instituição: UNIG - Universidade Iguazu - Itaperuna - Campus V
Endereço: Rodovia BR 356 Km02, s/n, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000
E-mail: annacarolinafurtado@hotmail.com

Carolina Juste Martins

Médica pela UNIPTAN - Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves
Endereço: Av. Dr. José Caetano de Carvalho, 2199, São João Del Rei – MG
CEP: 36307251
E-mail: carol.jmartins@hotmail.com

Maria Eduarda Andrade Gomes

Médica pela UNIFAGOC - Centro Universitário Governador Ozanan Coelho
Instituição: Prefeitura Municipal de Patis - MG
Endereço: Rua Doutor Adjalme da Silva Botelho, 20 - Ubá, MG, CEP: 36506-022
E-mail: meduarda.andrade@yahoo.com.br

Maria Eduarda Evangelista Resende

Acadêmica de Medicina

Instituição: FCMMG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: dudisresende@icloud.com

Paula Cely da Silva Torres

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia- UNEB

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula - Salvador, Bahia, CEP: 41150-000

E-mail: paulasctorres@gmail.com

Raíssa Leal Rocha

Acadêmica de Medicina

Instituição: UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

Endereço: R. Boaventura, 50 - Indaiá, Belo Horizonte - MG, CEP: 31270-020

E-mail: raissarocha200601@gmail.com

Renan dos Santos Araujo

Médico pela UNESA - Universidade Estácio de Sá

Instituição: Universidade Estácio de Sá

Endereço: Avenida Presidente Vargas 1111, Centro - Rio de Janeiro, CEP: 20071-004

E-mail: renan_araujo93@hotmail.com

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino heterogêneo que afeta mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente 1 em cada 10 mulheres enfrenta SOP e padece com suas complicações. Esse distúrbio endócrino, envolve em sua etiologia mecanismos de desenvolvimento diversos, permeando fatores risco genéticos e epigenéticos, o que influencia no seu diagnóstico e prognóstico. Entretanto, no que tange a sua fisiopatologia, essa possui características complexas que ainda não são totalmente compreendidas. Quanto às manifestações clínicas, estas estão relacionadas a irregularidade dos ciclos menstruais, hiperandrogenismo e outros acometimentos metabólicos característicos da síndrome. Dentro desse contexto, para além dos múltiplos fatores de risco já conhecidos, observou-se, no âmbito da pandemia do Coronavírus, um paralelo entre a presença da SOP e uma maior susceptibilidade de infecção pelo vírus da Covid-19, levando a uma maior atenção para essas pacientes. No que tange ao diagnóstico, este é considerado essencialmente um diagnóstico de exclusão, sendo utilizado para isso o critério de Rotterdam através de dois dos seguintes achados: presença de oligo-amenorreia, morfologia ovariana e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, não havendo exames específicos para sua detecção. Por fim, no que concerne ao tratamento, este deve ser realizado de acordo com as manifestações de cada paciente, associando mudanças no estilo de vida e intervenções farmacológicas. Diante disso, diversos dilemas podem ser levantados no contexto da SOP, ressaltando assim, a importância da delimitação dos fatores de risco associados, com o intuito de fornecer um tratamento rápido e adequado para cada paciente.

Palavras-chave: covid-19, fatores de risco, fisiopatologia, síndrome dos ovários policísticos.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder that affects women of reproductive age worldwide. It is estimated that approximately 1 in 10 women face PCOS and suffer from its complications. This endocrine disorder involves in its etiology several developmental mechanisms, permeating genetic and epigenetic risk factors, which influences its diagnosis and prognosis. However, with regard to its pathophysiology, it has complex characteristics that are not yet fully understood. As for the clinical manifestations, these are related to irregular menstrual cycles, hyperandrogenism and other metabolic disorders characteristic of the syndrome. Within this context, in addition to the multiple risk factors already known, within the context of the Coronavirus pandemic, a parallel was observed between the presence of PCOS and a greater susceptibility to infection by the Covid-19 virus, leading to greater attention for these patients. Regarding the diagnosis, this is considered essentially a diagnosis of exclusion, using the Rotterdam criterion through two of the following findings: presence of oligo-amenorrhea, ovarian morphology and clinical and/or laboratory hyperandrogenism, with no specific exams. for its detection. Finally, with regard to treatment, it must be performed according to the manifestations of each patient, associating changes in lifestyle and pharmacological interventions. In view of this, several dilemmas can be raised in the context of PCOS, thus emphasizing the importance of delimiting the associated risk factors, in order to provide rapid and appropriate treatment for each patient.

Keywords: covid-19, risk factors, pathophysiology, polycystic ovarian syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino heterogêneo que afeta muitas mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Esta síndrome está frequentemente associada a ovários aumentados e disfuncionais, níveis excessivos de andrógenos, resistência à insulina etc. Estima-se que aproximadamente 1 em cada 10 mulheres enfrenta SOP antes da menopausa e luta com suas complicações (SADEGHI *et al.*, 2022).

Os mecanismos fisiopatológicos da SOP possuem características complexas que ainda não são totalmente compreendidas. No entanto, assim como em outras patologias, várias linhas de evidência sugerem que mecanismos de desenvolvimento, ambientais, genéticos e epigenéticos estão envolvidos na etiologia desse distúrbio endócrino (FENICHEL P., *et al* 2017; ESCOBAR-MORREALE, 2018; SANCHEZ-GARRIDO; TENA-SEMPERE, 2020).

Ainda nessa perspectiva, nota-se que o impacto deletério dessa patologia, para além dos múltiplos fatores de risco já conhecidos, mostrou-se potencialmente presente no contexto da pandemia da Covid-19, fornecendo a observação de uma acentuada relação

entre uma maior susceptibilidade de infecção pelo vírus da Covid-19 em mulheres com SOP. Sendo assim, o envolvimento dos diversos aspectos de risco citados, se fazem contribuintes para a amplitude do diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa enfermidade.

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas da síndrome dos ovários policísticos, com ênfase nos fatores de risco associados e as observações na patologia diante da pandemia da infecção do Covid-19.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *Polycystic ovary syndrome; Risk factors; Physiopathology; Covid-19*. Foram encontrados 87 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 18 artigos pertinentes à discussão.

4 ETIOLOGIA

A SOP apresenta etiologias variadas, que se somam e resultam no desenvolvimento da patologia. Dentre as causas, podemos citar fatores genéticos, externos e internos, clínicas que interferem diretamente na saúde e bem-estar das pacientes como, por exemplo, disfunção menstrual, hiperandrogenismo, ocorrência de anovulação, síndrome metabólica, dislipidemia, infertilidade, apresentação de sobrepeso, obesidade, acne, alopecia, hirsutismo, seborreia, entre outras, que estão diretamente associadas às alterações sofridas pelos ovários que apresentam múltiplos cistos.

Ao se referir aos fatores genéticos da SOP, têm-se as alterações hereditárias no genoma e na expressão gênica, visto que as mulheres com a síndrome apresentam LH aumentado, ocorrendo hipometilação do receptor LH/coriogonadotropina(LHCGR), resultando em maior expressão e sensibilidade ao LH. Além disso, o processo de hipometilação aumenta a expressão de enzimas como a epóxido hidrolase 1 (EPHX1),

que diminui a conversão de testosterona em estradiol. Tem-se também os genes mais sensíveis para a doença, que são os INSR, IRS1-2, MTNR1A, MTNR1B, THADA, PPAR-c2, ADIPOQ e CAPN10 (SHAABAN, *et.al*,2021).

Existe também a influência de produtos químicos conhecidos como desreguladores endócrinos (EDC), que se refere à produtos utilizados no cotidiano, que interferem na ação e no comportamento hormonal, como produtos plásticos de embalagens de alimentos e bebidas, que possuem BPA, que se relaciona com o estrogênio, aumenta a produção de andrógenos, e interfere no desenvolvimento dos ovócitos, aumenta a concentração de testosterona livre, e também tem influência na obesidade, visto que estimula o acúmulo de gorduras, e gera um aumento permanente de insulina, causando mais resistência insulínica (SADEGHI, *et.al* 2022).

Outro fator relacionado à SOP é o estresse crônico que influencia na hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, aumenta a secreção de citocinas relacionadas aos processos inflamatórios como por exemplo a IL-6 e a TNF- α , e faz estímulo perturbador no equilíbrio oxidante-antioxidante, e na liberação de cortisol, que por meio do estímulo de acúmulo de gordura visceral, facilita o processo de resistência insulínica. Além disso, o estresse também interfere nos níveis dos hormônios sexuais, e no hormônio anti-mulleriano (AMH) (AJMAL, *et.al* 2019).

Além disso, a resistência Insulínica ocorre quando se tem uma resposta celular diminuída à insulina, assim interferindo em todo o mecanismo hormonal da homeostase. Dessa forma, todo processo envolvido com a insulina sofre interferência, como por exemplo a produção de andrógenos nas células da teca ovariana e o desenvolvimento do folículo ovariano. Assim, a hiperinsulinemia aumenta os níveis de testosteronas livre no sangue, maior produção de andrógenos nas células locais, aumenta o processo de morte celular das células granulosa e inibe a formação de novos folículos. Ademais, o aumento da concentração de insulina estimula o processo secretório de GnRH e LH, gerando assim a sensibilidade. Outro fator importante é o fato de que a insulina se relaciona com a adipogênese e na lipogênese, além de inibir o processo da lipólise (SZELIGA, *et.al*,2022).

5 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco envolvidos na SOP possuem grande protagonismo no que tange ao seu diagnóstico e prognóstico, sendo determinantes, posteriormente, para o manejo adequado e preciso dessa patologia.

Como observado na etiologia, a SOP tem características heterogêneas devido ao envolvimento de fatores genéticos ou ambientais, embora o papel dos fatores genéticos seja mais grave (SHAABAN, *et.al*,2021).

5.1 FATORES GENÉTICOS

A SOP sofre grande influência nas alterações genéticas que aumentam a predisposição à doença. Os fortes papéis de herança e antecedentes genéticos no desenvolvimento da SOP foram confirmados com base em estudos de agrupamento de gêmeos e familiares. Entre esses, a obesidade, o hiperandrogenismo, a hiperinsulinemia e o estresse oxidativo se revelam como essenciais para o ruim prognóstico desta patologia (SHAABAN, *et.al*,2021).

5.1.1 Obesidade

No que tange aos fatores de risco, a obesidade leva a variadas mudanças hormonais, os indivíduos obesos possuem uma maior atividade da enzima conversora de androstenediona em testosterona, assim o acúmulo de gordura corporal intensifica o hiperandrogenismo (HA). O hormônio adiponectina – produzido pelos adipócitos - diminui a secreção de LH pela hipófise, tal hormônio está diretamente ligado a geração de andrógenos nos ovários, o HA é um fator de hipertrofia dos adipócitos (SADEGHI et al., 2022).

A obesidade é uma condição que gera um quadro leve de inflamação crônica, devido ao aumento de adipócitos na gordura visceral, levando a hipóxia dessas células, resultando em necrose. Ademais, o tecido adiposo produz citocinas pró-inflamatórias e essa lipotoxicidade compromete a atividade da insulina, podendo levar a uma resistência à insulina gerando um quadro de hiperinsulinemia, podendo resultar em HA (SADEGHI et al., 2022).

Entre os genes envolvidos na obesidade, o gene dioxigenase dependente de alfa-cetoglutarato (FTO), está associado à obesidade, ao IMC e a Diabetes tipo 2. Nesse sentido, estudos realizados no paquistão, reconheceram o poliformismo rs9939609 em sua variante intrônica na população, onde o gene foi relacionado a SOP. Além disso, observaram que existe uma discrepância do IMC em indivíduos com SOP em comparação com os indivíduos sadios (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH,R, 2019).

5.1.2 Hiperandrogenismo

O Hiperandrogenismo (HA) também é um fator de risco genético associado à SOP. Ele aumenta a concentração de testosterona circulante, que pode ser convertida em estrona pelos adipócitos. A amplificação desse hormônio em estradiol, pode afetar os níveis séricos desse hormônio no organismo, levando à disfunção dos ovários, pois altera o crescimento do folículo ovariano e a relação entre os hormônios folículo estimulante e o hormônio luteinizante (SADEGHI et al., 2022).

O HA se correlaciona com outros aspectos influentes da SOP, sendo eles a resistência à insulina (IR), a inflamação e o estresse oxidativo. Agrava a IR por meio da diminuição da sensibilidade à insulina, a expressão de GLUT-4 e o bloqueio da degradação da insulina no fígado. O HA também colabora para a ocorrência de estresse oxidativo, por meio da amplificação da excitabilidade das células mononucleares (MNC) à glicose e acentuar assim, o estresse oxidativo promovido pela glicose (SADEGHI et al., 2022).

Dentre as alterações genéticas relacionadas ao hiperandrogenismo, tem-se o gene do receptor de andrógeno (AR). O mau funcionamento desse receptor, modifica a trajetória de sinalização dos androgênios. Nessa perspectiva, estudos demonstram que AR é um gene relacionado ao cromossomo X, portanto uma cópia desse cromossomo pode gerar um desequilíbrio na via de sinalização dos androgênios. Logo, uma mutação no AR está associada a SOP (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH, R, 2019).

O gene CYP11A1, faz parte da família do citocromo p450, tem como papel a catálise do colesterol em pregnenolona e participa na síntese de esteróides. O poliformismo do CYP11A1 é considerado fator de risco para SOP, principalmente por estar atrelado a fatores ambientais. Em um estudo realizado com mulheres sul-indianas, foram encontrados 8 alelos de repetição em mulheres com SOP, apontando um risco elevado de propensão a SOP, em comparação com o grupo controle. Outro estudo realizado na China, indicou o poliformismo rs4077582 consideravelmente ligado à SOP (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH, R, 2019).

O gene CYP3A7, se manifesta principalmente no fígado, contribuindo no metabolismo de DHEAS. Foi constatado que o alelo variante no CYP3A7 diminui a atividade da via metabólica, sendo ligado a uma redução de DHEAS em mulheres portadoras de SOP (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH, R, 2019).

Outrossim, quando há associação entre CYP19 e SNP, estudos mostram que a expressão do genótipo para rs2414096 é divergente em pacientes com SOP, evidenciando

a vulnerabilidade em relação a SOP. Destarte, o hiperandrogenismo pode resultar do polimorfismo SNP rs2414096 encontrado no gene CYP19 (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH,R, 2019).

O gene CYP19A1 (Citocromo P450, Família 19, Subfamília A, Polipeptídeo 1), também é responsável pelo desenvolvimento da SOP. Esse gene está relacionado à via de biossíntese do estrogênio, de forma que qualquer irregularidade pode levar a distúrbios da via do estrogênio e na atividade da aromatase. Um estudo realizado com a população indiana identificou a presença de poliformismos do gene CYP19A1, sendo as variantes rs700519, rs2414096 e rs60271534 causadoras da SOP (AJMAL, N; KHAN, SZ; SHAIKH,R, 2019).

5.1.3 Hiperinsulinemia

A resistência à insulina é uma das particularidades da SOP, podendo ter uma origem genética (SHAABAN et al., 2021).

A hiperinsulinemia aumenta a atividade da enzima CYP450c17 e dos sítios de ligação do LH, fatores envolvidos com a produção de andrógenos. Ademais, a proteína IGF-1 pode ser inibida pela hiperinsulinemia, elevando a concentração de andrógenos na circulação sanguínea e um aumento em sua produção por parte das células tecais. À vista disso, é necessário ressaltar a influência da hiperinsulinemia no desenvolvimento do hiperandrogenismo (SADEGHI et al., 2022).

A adiponectina (ADIPOQ) é uma proteína abundante nos adipócitos que possui papel importante na sensibilidade à insulina. Um estudo feito com a população da cidade chinesa de Han, apontou que o poliformismo SNP rs1501299, está relacionado ao desenvolvimento da obesidade relacionado a SOP. Outrossim, o alelo G deste poliformismo aumentou o fator de risco para SOP na população da Jordânia. Sendo assim, estudos apontaram que o poliformismo rs1501299, favorece o risco de SOP em populações asiáticas (SHAABAN et al., 2021).

A proteína calpaína (CAPN10) tem como função processar a pró-insulina, além de estar relacionada à secreção e ação da mesma. É um gene identificado como gene de risco para diabetes tipo 2 (DM2), desempenhando papel relevante na propensão para a SOP. Estudos feitos apontam que os poliformismos UCSNP-63 e UCSNP-19 como fatores de risco para SOP, principalmente em mulheres orientais (SHAABAN et al., 2021).

O gene PPAR - γ é um fator de transcrição que tem como objetivo promover a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Foi observado através de estudos que o poliformismo Pro12Ala do PPAR- γ possui diferenciação racial e se relaciona com a irregularidade metabólica da síndrome. Ademais, pesquisas demonstram que o polimorfismo Pro12Ala no PPAR - γ tem a capacidade de diminuir o risco de SOP em pacientes europeias e que residem ao sul do mediterrâneo, tal fator não foi observado nas asiáticas, exceto nos indivíduos que residem no sul da Índia (SHAABAN et al., 2021).

Ainda sobre os riscos genéticos, observou-se que o gene receptor de insulina (INSR) desempenha um papel crucial na via de sinalização da insulina. Diversos estudos, realizados com populações distintas, revelaram uma ligação entre o gene INSR e a SOP, classificando como bom marcador genético da síndrome, que não depende de etnia e raça. Ademais, os poliformismos rs2059807 e rs1799817 da INSR estão associados com IR em indivíduos com SOP (SHAABAN et al., 2021).

Estudos demonstraram que o funcionamento da fosfatidilinositol 3-quinase, é realizada pelo substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) e mediadores IRS-2, desenvolvem uma importante função no metabolismo de carboidratos e transferência de glicose mediada pela insulina. Foi observado que em indivíduos com SOP, existe um mau funcionamento do receptor de insulina, levando a redução da proteína IRS. O poliformismo do gene IRS-1, o Gly972Arg, está relacionado com níveis pequenos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que ocasiona um aumento nos níveis de testosterona na circulação, e foi considerado por um estudo, fator de risco para predisposição à SOP (SHAABAN et al., 2021).

5.1.4 Estresse oxidativo

Por fim, dentre os fatores de risco genéticos para SOP, o estresse oxidativo (OS) também se mostra importante, sendo caracterizado pela desarmonia entre pró-oxidantes e antioxidantes, suas moléculas podem ser formadas por moléculas reativas de oxigênio (ROS) ou reativas de nitrogênio (RNS). Além disso, níveis elevados de OS desencadeiam a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), este está relacionado a vias inflamatórias, podendo afetar a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6. Da mesma maneira, a elevação do nível de OS libera algumas proteínas quinases que provocam uma fosforilação da serina/treonina, ao invés da liberação de tirosina do substrato do receptor de insulina (IRS), impossibilitando o funcionamento da via de sinalização da insulina, desencadeando a IR (SADEGHI et al., 2022).

5.2 FATORES EPIGENÉTICOS

Os fatores epigenéticos referem-se às alterações hereditárias no genoma e na expressão do gene sem alguma alteração na sequência de DNA. Essas mudanças envolvem a adição ou a depleção de componentes químicos no DNA ou na histona (SADEGHI et al., 2022).

5.2.1 Fatores ambientais

A maioria das mulheres com SOP manifesta múltiplas características metabólicas, tais como obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e hiperandrogenismo. Além disso, vários fatores de estilo de vida estão sendo investigados por seu papel na patogenia da SOP e estão incluídos, dentre eles, alimentação, exercícios, estresse, distúrbios do sono, distúrbio circadiano e exposição a fatores químicos (PARKER et al., 2022).

5.2.2 Estresse Físico, Emocional e Alterações no Ciclo circadiano

Apesar de pouca informação científica sobre o papel do estresse como fator de risco para a SOP, sabe-se que há uma relação entre o estresse e a SOP. O estresse crônico leva a uma hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, esse fenômeno ocorre como resultado do efeito dos glicocorticóides na maturação dos pré-adipócitos. Relaciona-se, também, com a secreção de adipocinas, atração e ativação de células imunes de gordura estromal. Em adição, é responsável pela formação de uma condição inflamatória que acarreta em altos níveis de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α , além de romper com o equilíbrio oxidante-antioxidante (SADEGHI et al., 2022).

Dessa maneira, o estresse desencadeia o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal a liberar cortisol que leva à resistência insulínica por estímulo ao acúmulo de gordura visceral, gliconeogênese e lipólise (SADEGHI et al., 2022).

Outro fator de risco epigenético importante na sociedade moderna é o ciclo circadiano que é um mecanismo com o qual cada ser humano pode sincronizar seu processo biológico interno com a luz solar e a noite do dia. O normal funcionamento é baseado em uma rede hierárquica com os relógios centrais e periféricos. O central encontra-se no núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior. É um local estratégico de comunicação com múltiplos núcleos de homeostático fisiológico (temperatura corporal, taxa metabólica, apetite e sono), sistema hormonal da hipófise (gônadas, tireóide, somatotrófico, adrenal), o sistema nervoso automático (digestão, frequência

cardíaca, e centro cortical (comportamento, motivação, recompensa, reprodução)) (PARKER et al., 2022).

Por conseguinte, os benefícios trazidos pelo ciclo circadiano são totalmente perdidos quando associados com o estilo de vida moderno. Estes incluem dieta de baixa qualidade, horário de alimentação inadequada, jejum alimentar, reduzida prática de atividade física, horas de sono reduzidas, carga de trabalho e estresse. Alterações em todos esses parâmetros são correlacionadas com significativo aumento na obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e algumas neoplasias. Essas alterações, não surpreendentemente, são associadas como fatores de risco para o desenvolvimento da SOP. As evidências disponíveis sugerem que a interrupção do ciclo circadiano possui efeitos deletérios no desenvolvimento uterino, metabolismo alterado e na resistência da insulina, peso corporal, obesidade e fertilidade. Todas essas alterações são relevantes na patogênese da SOP (PARKER et al., 2022).

5.2.3 Fatores alimentares

A contribuição na dieta, embora, ainda não seja clara na SOP, têm demonstrado relação entre a alimentação e os índices de SOP nas mulheres. A ingestão de ácidos graxos insaturados desencadeia um aumento nos níveis de TNF- α na circulação e expressa uma citocina supressora específica o que leva a um estado inflamatório e na redução da sensibilidade da insulina. A deficiência de vitamina D pode contribuir para exacerbar a SOP ou suas comorbidades relacionadas a essa doença. Por outro lado, essa deficiência pode resultar em resistência insulínica devido a uma resposta inflamatória. Além disso, a vitamina D realiza a inibição do hormônio antimulleriano (SADEGHI et al., 2022)

Desse modo, estudos nutricionais baseados em índices e composição de dieta e metabolômicas têm identificado componentes dietéticos que contribuem para um padrão de alimentação saudável. Padrão saudável de dieta ou dietas integrais têm sido vistas como efetivas no controle e na inversão de muitos sintomas e alterações metabólicas associadas à SOP (PARKER et al., 2022).

Consoante a isso, em geral, nossos ancestrais consumiam, significativamente, mais fibras em relação à população moderna. Estudos têm investigado o padrão de dieta dos caçadores remanescentes e foi visto que sua ingestão de fibra fica em cerca de 80-150g por dia. Isso contrasta com o padrão de dieta ocidental contemporânea que ingere 18.2 g por dia na infância e 20.7g por dia na vida adulta. Uma adequada ingestão de fibra na dieta é importante e possui vários benefícios, tais como melhora na sensibilidade

insulínica, reduz níveis de glicose no sangue, diminui inflamação sistêmica, reduz níveis séricos de androgênio e lipopolissacarídeo que estão relacionados com a patogenia da SOP (PARKER et al., 2022).

6 EPIDEMIOLOGIA

A SOP é uma condição extremamente relevante para a prática médica em todos os seus âmbitos, sendo uma das disfunções endocrinológicas mais prevalentes em mulheres em idade reprodutiva, acometendo 4-21% das mulheres e adolescentes. (XUE et al., 2021)

Essa síndrome, que antes de tudo é uma síndrome metabólica feminina, predispõe à obesidade, resistência insulínica e diabetes mellitus do tipo 2, fato que, como já sabemos, predispõe à doenças cardiovasculares no futuro. Além da parte clínica, devemos lembrar do que tange à parte ginecológica, sendo a SOP uma das principais causas de infertilidade no Brasil. No mundo, aproximadamente 75% das mulheres portadoras de SOP sofrem com a infertilidade relacionada à anovulação e mais de 50% delas apresentam pelo menos 1 episódio de aborto ao longo da vida (MACLEAN; HAYASHI, 2022).

Frente a isso, podemos entender a importância do conhecimento e diagnóstico precoce dessa condição, tendo como objetivo a prevenção e abordagem precoce de tais complicações, visando minimizar o impacto na saúde reprodutiva e geral de suas portadoras no futuro (MACLEAN; HAYASHI, 2022).

7 FISIOPATOLOGIA

Embora uma parte do mecanismo envolvido na ocorrência da SOP seja descoberta, a fisiopatologia exata ainda não é totalmente compreendida (SADEGHI et al., 2022).

Mulheres com SOP apresentam alterações no eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário (HHO), o que resulta em níveis circulantes persistentes de estrogênio (XU et al., 2022). Um defeito nas células ovarianas (mais provavelmente nas células da teca) é a causa subjacente da SOP, resultando em síntese excessiva de andrógenos e nos sintomas clínicos e bioquímicos da doença. Sendo assim, a SOP tem como base da sua fisiopatologia o hiperandrogenismo (HA) e o hiperestrogenismo que são influenciados por alterações no eixo HHO que impactam na teoria das duas células duas gonadotrofinas (BEDNARSKA; SIEJKA, 2017).

A produção de andrógenos no ovário é regulada pelo LH nas células da teca, enquanto a síntese de estrogênio a partir dos andrógenos é regulada pelo FSH nas células da granulosa. Além dos ovários, os androgênios também são produzidos na glândula adrenal, no seu córtex, e ambos utilizam de um precursor comum, o colesterol. Após diversas reações enzimáticas, o colesterol é convertido em desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. O citocromo P450c17 é a enzima limitante da taxa de síntese de esteróides sexuais nas células da teca e no córtex adrenal. A atividade desta enzima é regulada de forma dose-dependente pelo hormônio luteinizante (LH) no ovário e pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no córtex adrenal (SANCHEZ-GARRIDO;TENA-SEMPERE, 2020).

Vários estudos relataram que uma anormalidade intrínseca na maquinaria esteroidogênica das células da teca ovariana pode ser responsável pelo aumento da biossíntese de andrógenos frequentemente associada à SOP. Além dessa anormalidade gonadal, foi relatado que a desregulação neuroendócrina também pode contribuir para o aumento da produção de andrógenos no ovário e participar da patogênese desse distúrbio. Pacientes com SOP normalmente exibem níveis elevados de LH em relação aos níveis de FSH como consequência do aumento da frequência e amplitude do pulso de LH. Essa alteração no pulso de LH foi atribuída principalmente a um defeito nos mecanismos reguladores da liberação de LH pelos esteróides sexuais. Assim, foi considerado que o hiperandrogenismo aumenta a frequência de pulso do hormônio liberador de gonadotrofina hipotalâmica (GnRH) através da inibição do feedback negativo dos esteróides sexuais na secreção de LH, o que acaba levando ao aumento dos níveis de LH e andrógenos (SANCHEZ-GARRIDO;TENA-SEMPERE, 2020).

Além disso, a hiperinsulinemia contribui para a SOP, afetando a hipófise. O excesso de insulina estimula seus receptores na hipófise a liberar LH. O acúmulo de insulina estimula a secreção de pulso de GnRH e LH influenciando tanto a amplitude quanto a frequência. O efeito indireto da insulina na SOP é aumentado pela sensibilidade da gonadotrofina hipofisária ao GnRH, e a hiperinsulinemia aumenta a atividade do neurônio GnRH (SADEGHI et al., 2022)

Mesmo que alguns aspectos ainda permaneçam obscuros, é amplamente aceito que o hiperandrogenismo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da maioria das perturbações reprodutivas e metabólicas associadas à SOP. O excesso de andrógenos têm um impacto deletério na homeostase metabólica em mulheres com SOP,

atuando em diferentes tecidos metabólicos, como tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas, bem como no cérebro (SANCHEZ-GARRIDO; TENA-SEMPERE 2020).

8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas presentes nesta síndrome são, ciclos menstruais irregulares (oligoanovulação), hiperandrogenismo, hirsutismo, intolerância à glicose, dislipidemia e acúmulo de gordura na região abdominal. Mulheres com SOP, podem desenvolver infertilidade, podendo desencadear implicações a sua saúde, sendo, um dos distúrbios endócrinos mais prevalentes na SOP (SADEGHI *et al.*, 2022).

A princípio, o hiperandrogenismo é o sintoma mais prevalente da SOP, no qual surgem sintomas como o hirsutismo, acne e alopecia. Essa manifestação pode desencadear alterações no organismo, como estresse, prejudicando a ovulação, e também pode causar inflamação no ovário (SADEGHI *et al.*, 2022).

Por certo, o estresse físico e emocional surge devido aos efeitos causados pela SOP, afetando a autoestima das mulheres, e a saúde mental da mesma, levando a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. Esse sintoma desencadeia uma série de fatores, como alteração dos níveis de hormônios sexuais, aumento do nível de insulina (SADEGHI *et al.*, 2022).

Uma vez que o hirsutismo causa crescimento indesejado de pelos nas mulheres, motivo este, uma vez que, desenvolve sérios problemas psicológicos, como também um pouco da perda da identidade feminina. A irregularidade menstrual, também coopera para estes achados psicológicos de depressão, ansiedade e diminuição da autoestima (RASHID, 2022).

É evidente, que a Resistência à insulina é encontrada na maioria das mulheres com SOP, no qual a gordura abdominal contribui para esse achado, o aumento dessa gordura contribui com concentrações séricas de andrógenos, insulina circulante e as lipoproteínas circulantes (DUMESIC *et al.*, 2022).

Embora a obesidade na SOP seja muito comum, ela depende da etnia e localização geográfica. O desenvolvimento folicular pode ser afetado pela obesidade, podendo desencadear uma dificuldade de engravidar e ciclos irregulares (CHEN; PANG, 2021).

9 A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E A COVID-19

No primeiro semestre de 2020 teve início a pandemia do novo coronavírus, agente infeccioso responsável por desencadear uma intensa reação inflamatória no organismo, e

em condições mais graves, causando uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Sabe-se que a sua gravidade está associada a diversas condições, como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. Como esses fatores são frequentemente relacionados a SOP, pode-se afirmar que mulheres que apresentam esse distúrbio hormonal e são infectadas pelo COVID-19, apresentam maior risco de evoluírem de forma grave (DE MEDEIROS et al., 2022).

A SOP tem fenótipos que se relacionam clinicamente com algumas condições, dentre elas hiperandrogenismo, obesidade, anovulação, resistência insulínica e inflamação crônica de baixo grau. Com relação à infecção pelo SARS-Cov-2, o hiperandrogenismo prejudica a imunidade e permite que o vírus penetre com facilidade os tecidos, favorecendo uma sintomatologia mais intensa (DE MEDEIROS et al., 2022).

A obesidade pode ser responsável por um prognóstico mais sombrio na COVID-19, por se relacionar a uma maior gravidade e à elevação da mortalidade nessa patologia. Esse distúrbio também está relacionado ao risco elevado de trombose, um fator importante na infecção pelo SARS-Cov-2. Além disso, o IMC maior que 30 kg/m² pode prejudicar a resposta imune quando associado à resistência insulínica. Outra consequência da obesidade no COVID-19 está no comprometimento da função respiratória, quando relacionada à hipoventilação e à apneia obstrutiva do sono. Vale ressaltar, também, que os tecidos adiposos viscerais aumentam as citocinas inflamatórias, agravando o quadro da paciente (DE MEDEIROS et al., 2022).

Outro fator também fortemente relacionado à SOP é a resistência insulínica. Nessa condição, a hiperglicemia está ligada ao aumento da morbimortalidade na infecção pelo novo coronavírus. Ademais, fatores como a facilidade na entrada do SARS-Cov-2 na célula, a baixa depuração do vírus e a resposta inflamatória mais exacerbada podem favorecer a gravidade dessa patologia. Além disso, sabe-se que a alteração nos níveis de glicemia é capaz de levar a hipercoagulabilidade. Outro ponto importante é que o uso de Metformina promove uma ação antiviral, dificultando a penetração celular de SARS-CoV-2 (DE MEDEIROS et al., 2022).

Por fim, observou-se que na inflamação crônica de baixo grau, o estado inflamatório presente na SOP facilita a intensificação da resposta inflamatória diante de uma infecção, como na COVID-19 (DE MEDEIROS et al., 2022).

10 DIAGNÓSTICO

A Síndrome dos Ovários Policísticos é considerada um diagnóstico de exclusão, portanto, essa síndrome não pode ser diagnosticada por intermédio de exames de sangue, cultura e biópsia (SADEGHI et al., 2022).

O estudo conduzido por Al Watter em 2002 propôs avaliar diferentes revisões sistemáticas sobre o gerenciamento da SOP avaliando a qualidade de cada um dos estudos. Ao total foram selecionados 13 estudos dos quais 7 discorreram sobre o diagnóstico da SOP. Grande parte dos estudos analisados apoiaram o uso do critério de Rotterdam ou sua modificação para auxiliar no diagnóstico da SOP. O critério de Rotterdam estabelece para o diagnóstico da síndrome dois dos seguintes critérios: oligomenorreia, morfologia ovariana e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial (AL WATTAR et al., 2021).

Em relação ao hiperandrogenismo, todos os estudos relevantes endossaram o uso de testosterona (livre ou total) ou o índice de andrógeno livre para avaliação laboratorial. Entretanto, apenas um estudo padronizou o uso de ferramentas diagnósticas (score de Ferriman Gallwey e o score visual de Ludwig) para avaliar o hiperandrogenismo clínico (AL WATTAR et al., 2021).

Embora considerar o histórico médico anterior, as alterações de peso e os sintomas de resistência à insulina possam ser úteis, o exame pélvico, a ultrassonografia transvaginal e a medição do nível de hormônios estão entre as investigações mais frequentemente recomendadas. De acordo com o Serviço Nacional de Saúde (NHS), períodos irregulares ou infrequentes, altos níveis de hormônios ou sintomas androgênicos e exames mostrando ovários policísticos são os critérios especificados para SOP (SADEGHI *et al.*, 2022).

Para lidar com a complexidade de diagnosticar e gerenciar os diferentes aspectos da SOP, a prestação de cuidados pode ser otimizada em equipes multidisciplinares compartilhadas entre os cuidados primários e secundários (ARMSTRONG, et al., 2017; AL WATTAR et al., 2021).

11 TRATAMENTO

Os tratamentos para a SOP são realizados de forma individualizada e de acordo com as manifestações de cada paciente, como distúrbios menstruais, sintomas relacionados a andrógenos e anovulação. A mudança no estilo de vida é considerada um ponto fundamental, podendo ser associada a intervenções farmacológicas (RASHID, 2022).

Segundo um estudo de Al Wattar *et al.* (2021), é recomendado a realização de dieta com restrição calórica associada a atividades físicas, com perda ponderal entre 5 e 10%. A metformina pode ser utilizada para a otimização da perda de peso, para reduzir a resistência insulínica e diminuir os efeitos do hiperandrogenismo.

A primeira linha de tratamento para hirsutismo e alterações menstruais decorrentes da SOP são os contraceptivos hormonais, com atuação na diminuição da síntese ovariana de androgênios, diminuição de andrógeno livre circulante. No entanto, a pílula anticoncepcional não melhora a resistência insulínica e pode piorar os níveis de triglicerídeos, devendo ser utilizado com cautela em mulheres com dislipidemia. Os antiandrogênicos também são utilizados para redução do hiperandrogenismo, bloqueando a ação da testosterona (RASHID, 2022).

Tendo em vista que aproximadamente 70% das pacientes com SOP possuem dislipidemia, as estatinas são fortes aliadas na redução da resistência insulínica. Tal medicação bloqueia a formação de ácido malônico, diminuindo assim a síntese de hormônios esteroidais à nível ovariano, promovendo ação anti-inflamatória e antioxidante (BEDNARSKA; SIEJKA, 2017).

No que tange ao tratamento de outras manifestações, a utilização de injeções intramusculares de isotretinoína apresentaram alta eficácia na remissão da acne em pacientes com SOP. Adicionalmente, a alopecia androgênica pode ser tratada com medicações antiandrogênicas e com inibidores da 5-alfa-redutase (BEDNARSKA;SIEJKA, 2017).

Além disso, estudos com antioxidantes também demonstraram melhora no quadro de SOP. O Ácido alfa-lipóico, N-acetilcisteína e Carnitina demonstraram melhora na sensibilidade insulínica. O uso de Coenzima Q10 demonstrou melhora dos níveis de marcadores de disfunção inflamatória e endotelial, melhora do metabolismo da glicose e lipídios, e dos níveis de hormônios sexuais. Já o resveratrol além de aumentar a sensibilidade insulínica, também atua no aumento dos níveis de FSH e na redução de andrógenos (CHENG; HE, 2022).

Ademais, a vitamina E também pode ser benéfica em mulheres com SOP, conferindo melhora no índice glicêmico, diminuição dos níveis de LDL e triglicerídeos. No entanto, os estudos não demonstraram melhora nos níveis de estradiol e do peso corporal após sua suplementação (TEFAGH et al., 2022). Contudo, a suplementação de vitamina D pode ser benéfica, visto que sua deficiência exerce papel na patogenia da resistência à insulina (BEDNARSKA; SIEJKA, 2017).

12 CONCLUSÃO

É sabido que a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) consiste em uma desordem de caráter endócrino, que acomete indivíduos do sexo feminino, em geral em idade reprodutiva, desencadeando uma amplitude de sinais e sintomas multissistêmicos. Apesar de nos fornecer uma fisiopatologia ainda não desvendada completamente, nota-se cada vez mais, que essa enfermidade apresenta importante influência dos fatores de risco, tanto genéticos quanto epigenéticos, associados a ela, sendo esses direcionadores das decisões diagnósticas, como também do caráter prognóstico. Ainda dentro dessa discussão, para além de todos os fatores agravantes já existentes no contexto da SOP, no âmbito da pandemia da Covid-19, apontou-se um maior risco de infecção por este vírus em mulheres portadoras dessa patologia. Dentro dessa perspectiva, o diagnóstico da SOP é pautado em critérios de exclusão, além de possuir consideráveis diagnósticos diferenciais. Já quanto ao tratamento, a união de terapias farmacológicas e não farmacológicas mostra-se fundamental, bem como a prioridade do manejo terapêutico individualizado para cada paciente. Por fim, diante de tudo que foi mencionado, é inegável que diversos dilemas podem ser levantados diante dessa patologia, haja vista os impactos atribuídos aos fatores agravantes associados a SOP, ressalta-se a importância da delimitação desses fatores, com o intuito de fornecer um tratamento mais rápido e adequado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

AJMAL, N. et al. **Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article.** European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X vol. 3 100060. 8 Jun. 2019.

AL WATTAR, B. H. et al. **Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 106, n. 8, p. 2436–2446, 11 abr. 2021.

BEDNARSKA, S.; SIEJKA, A. **The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?** Advances in Clinical and Experimental Medicine, v. 26, n. 2, p. 359–367, 27 abr. 2017.

CHEN, W.; PANG, Y. **Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites.** Metabolites, v. 11, n. 12, p. 869, 14 dez. 2021.

CHENG, X.; HE, B. **Clinical and Biochemical Potential of Antioxidants in Treating Polycystic Ovary Syndrome.** International Journal of Women's Health, v. Volume 14, p. 467–479, abr. 2022.

DE MEDEIROS, S. F. et al. **Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review.** Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, v. 23, n. 2, p. 251–264, 26 fev. 2022.

DUMESIC, D. A. et al. **Polycystic ovary syndrome as a plausible evolutionary outcome of metabolic adaptation.** Reproductive Biology and Endocrinology, v. 20, n. 1, 10 jan. 2022.

GARZIA, E. et al. **Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients.** Reproductive Biology and Endocrinology, v. 20, n. 1, 4 jan. 2022.

MACLEAN, J. A.; HAYASHI, K. **Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders.** Cells, v. 11, n. 4, p. 647, 13 fev. 2022.

PARKER, J. et al. **Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 3, p. 1336, 25 jan. 2022.

RASHID. **Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications.** Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, v. 61, n. 1, Jan. 2022.

SADEGHI, H. M. et al. **Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 2, p. 583, 6 jan. 2022.

SANCHEZ-GARRIDO, M. A.; TENA-SEMPERE, M. **Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies.** Molecular Metabolism, v. 35, p. 100937, maio 2020.

SHAABAN, Z. et al. **Pathophysiologic Mechanisms of Insulin Secretion and Signaling-Related Genes in Etiology of Polycystic Ovary Syndrome.** Genetics Research, v. 2021, p. 1–13, 6 dez. 2021.

SZELIGA, A. et al. **Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 5, p. 3089, 6 mar. 2022.

TEFAGH, G. et al. **Effect of vitamin E supplementation on cardiometabolic risk factors, inflammatory and oxidative markers and hormonal functions in PCOS (polycystic ovary syndrome): a systematic review and meta-analysis.** Scientific Reports, v. 12, n. 1, 6 abr. 2022.

WESTERMAN, R.; KUHNT, A.-K. **Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective.** Reproductive Biomedicine & Society Online, v. 14, p. 66–74, mar. 2022.

XU, X.-L. et al. **Estrogen Biosynthesis and Signal Transduction in Ovarian Disease.** Frontiers in Endocrinology, v. 13, 1 mar. 2022.

XUE, Z. et al. **Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium.** Frontiers in Physiology, v. 12, 17 dez. 2021.