

Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica*

Polycystic ovary syndrome: a dermatologic approach

Heloisa Helena Gonçalves de Moura¹

Ediléia Bagatin³

Mônica Manela-Azulay⁵

Dailana Louvain Marinho Costa²

Celso Tavares Sodré⁴

Resumo: A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais frequentes nas mulheres em idade reprodutiva. Caracteriza-se por morbidade elevada devido aos aspectos estéticos e por repercussões metabólicas importantes. Embora a sua patogênese permaneça incompletamente conhecida, acredita-se numa desordem multigênica complexa, incluindo anormalidades no eixo hipotálamo-hipofisário, esteroidogênese e resistência insulínica. Os achados principais para o diagnóstico são: hiperandrogenismo, anovulação crônica e ovários policísticos à ultrassonografia. As manifestações dermatológicas do hiperandrogenismo incluem: hirsutismo, acne, seborréia, alopecia e, em casos mais graves, sinais de virilização. Existe considerável heterogeneidade nos achados clínicos e também pode haver variação na mesma paciente com o passar do tempo. O tratamento visa reduzir as manifestações do hiperandrogenismo, restaurar os ciclos ovulatórios regulares e corrigir a síndrome metabólica. Este artigo apresenta revisão da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da síndrome do ovário policístico. Enfatiza-se a importância do diagnóstico e tratamento precoces no intuito de prevenir as complicações metabólicas e a repercussão emocional que afeta a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Acanthosis nigricans; Acne vulgaris; Alopecia; Hiperandrogenismo; Síndrome do ovário policístico

Abstract: Polycystic ovary syndrome (POS) is one of the most common endocrine abnormalities affecting women of reproductive age. It is a cause of significant social embarrassment and emotional distress. The pathogenesis of the disease is not yet fully understood, but it is thought to be a complex multigenic disorder, including abnormalities in the hypothalamic-pituitary axis, steroidogenesis, and insulin resistance. The main diagnostic findings of the syndrome are: hyperandrogenism, chronic anovulation and polycystic ovarian morphology seen on ultrasound. Hyperandrogenism is generally manifested as hirsutism, acne, seborrhea, androgenic alopecia and, in severe cases, signs of virilization. Treatment may improve the clinical manifestations of excess androgen production, normalize menses and ameliorate metabolic syndrome and cardiovascular complications. This article reviews the diagnosis, clinical manifestations, metabolic complications, and treatment of the syndrome. Early diagnosis and the consequent early treatment may prevent metabolic complications and emotional distress that negatively impact the patients' quality of life.

Keywords: Acanthosis nigricans; Acne vulgaris; Alopecia; Hyperandrogenism; Polycystic ovary syndrome

Recebido em 03.12.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 02.06.2010.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Especialista em Clínica Médica e Dermatologia - Pós graduando do Serviço de Dermatologia Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Especialista em Clínica Médica e pós graduada em dermatologia Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo - Professora Adjunta do Departamento de Dermatologia Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Especialista em Dermatologia - Professor Auxiliar de Ensino de Dermatologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Professor Auxiliar de Ensino de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) Professor Auxiliar de Ensino de Dermatologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - Professora Adjunta de Dermatologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro Professora Adjunta de Dermatologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP), originalmente descrita na década de trinta por Stein e Leventhal, é uma das endocrinopatias mais comuns na mulher em idade reprodutiva.¹ Caracteriza-se frequentemente por hiperandrogenismo que pode se manifestar por: hirsutismo, acne, seborréia, alopecia, irregularidade menstrual, obesidade e cistos ovarianos. A SOP apresenta complicações reprodutivas e metabólicas que devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente devido ao risco de infertilidade, neoplasia endometrial e síndrome plurimetabólica. Além destas, a SOP relaciona-se à alta morbidade pelos aspectos estéticos que afetam negativamente a auto-estima das mulheres. Para uma abordagem terapêutica adequada, é de extrema importância o conhecimento dos mecanismos fisiopatogênicos desta síndrome.

CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Os achados fundamentais para o diagnóstico da SOP são: hiperandrogenismo, anovulação crônica e ovários policísticos à ultrassonografia. Porém, outras condições podem apresentar essas manifestações fazendo-se necessário o diagnóstico diferencial.

Apenas um terço das pacientes apresenta a forma clássica da síndrome descrita por Stein e Leventhal, definida pela presença de amenorréia, hirsutismo e aumento bilateral dos ovários. Sendo assim, em 1990, a conferência do *National Institutes of Health (NIH)* propôs novo critério diagnóstico representado por evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo associado à oligoamenorréia, com exclusão de outras causas de hiperandrogenismo. Em 2003, novo consenso foi estabelecido pela *European Society for Human Reproduction and Embryology e pela American Society for Reproductive Medicine*, em Rotterdan - Holanda, que definiu a síndrome como presença de duas ou mais manifestações que incluíam, além dos definidos pelo *NIH*, a presença de ovários policísticos à ultrassonografia.² Em 2006, a *Androgen*

Excess Society destacou o hiperandrogenismo, sugerindo que este seria um critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome (Quadro 1).³

A SOP acomete mulheres em idade fértil, sem predileção por raças, mas os sinais e sintomas podem diferir nas variadas etnias. A prevalência varia de 4-10%, dependendo do critério diagnóstico utilizado.^{4,5} Utilizando os critérios de Rotterdan, a prevalência é até cinco vezes maior do que quando definida pelos critérios do *NIH*.⁶

PATOGENIA

A etiologia da SOP ainda não é completamente conhecida. Acredita-se que exista desordem multigênica complexa, incluindo anormalidades no eixo hipotálamo-hipofisário, esteroidogênese e resistência insulínica.⁷

Esteroidogênese anormal

A maioria dos autores considera que a esteroidogênese anormal, de origem ovariana ou adrenal, seja a desordem primária da SOP. Altas concentrações de testosterona circulante e dehidroepiandrosterona (DHEA) ocorrem em 60 a 80% e 20 a 25% das mulheres com SOP, respectivamente.^{6,8} Associado ao excesso de tais andrógenos, há, ainda, um aumento na produção de estradiol pelas células granulosas ovarianas (Quadro 2).⁹

Resistência insulínica

Na última década, tem-se observado que a maioria das mulheres com SOP apresenta algum grau de resistência insulínica, mesmo as não obesas. Estudos sugerem a existência de predisposição genética, a qual acaba se manifestando em decorrência do estilo de vida e obesidade.

A hiperinsulinemia resultante da resistência insulínica determina um aumento tanto na produção dos andrógenos como no de sua porção biológica

QUADRO 1: Critérios diagnósticos de SOP

| | |
|---|--|
| National Institutes of Health (NIH) - 1990 | 1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo* 2. Oligoamenorréia |
| European Society for Human Reproduction and Embryology e pela American Society for Reproductive Medicine - 2003 | 1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo* 2. Oligoamenorréia 3. Ovários policísticos à ultrassonografia |
| Androgen Excess Society - 2006 | 1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo † 2. Oligoamenorréia 3. Ovários policísticos à ultrassonografia |

*Deve-se excluir outras causas de hiperandrogenismo

† Essencial para o diagnóstico

QUADRO 2: Efeitos esteroidogênese anormal

| | |
|-----------------------------|---|
| Aumento testosterona e DHEA | Interferem na maturação dos folículos e emergência folículo dominante. Reduzem Produção hepática SHBG |
| Aumento estradiol | Risco aumentado de câncer de endométrio e de mama |

DHEA: Dehidroepiandrosterona

SHBG: Globulina ligadora dos hormônios sexuais

mente ativa. O mecanismo comum proposto para tal estaria relacionado a alterações nos receptores insulínicos e na enzima que regula a produção adrenal e ovariana de andrógenos.¹⁰ Os efeitos sistêmicos da hiperinsulinemia estão citados no quadro a seguir (Quadro 3).^{11, 12}

Anormalidades na função pituitária:

A desorganização na liberação das gonadotrofinas Hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo Estimulante (FSH) pela pituitária têm sido implicada na patogênese da SOP. Nas pacientes com SOP, a relação LH/FSH está alterada, sendo a secreção de LH superior em relação à do FSH, resultando em aumento da produção de andrógenos pelas células da teca e em ciclos anovulatórios.^{12, 13} No entanto, estudos mais recentes têm demonstrado que estas alterações nos níveis do LH sejam um evento secundário e não primário.¹³

Assim, níveis mais elevados de androstenediona circulante são observados, com conseqüente aumento da conversão periférica desta em testosterona. O excesso de andrógeno altera a relação de regulação dos hormônios femininos, resultando em níveis de estrógenos aumentados, irregularidade menstrual e infertilidade.^{6, 7, 12}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas dermatológicas do hiperandrogenismo incluem: hirsutismo, acne, seborréia, alopecia e, nos casos mais graves, sinais de virilização. Existe considerável heterogeneidade nos achados clínicos, assim como pode haver variação na

mesma paciente com o tempo. Por outro lado, o hiperandrogenismo pode não determinar manifestações periféricas como observado principalmente nas mulheres asiáticas.

Hirsutismo

O hirsutismo é definido como crescimento excessivo de pêlos terminais em áreas andrógeno-dependente das mulheres. É um dos critérios clínicos mais utilizados para o diagnóstico do excesso de andrógeno, sendo observado em 50-80% das pacientes que apresentam hiperandrogenismo.¹⁴⁻¹⁶

A escala Ferriman-Gallwey é utilizada para diagnóstico do hirsutismo, considerado presente quando o escore é ≥ 8 . Porém, este escore é avaliador-dependente e não considera o impacto do hirsutismo no bem estar da paciente.¹⁵⁻¹⁸ Não há correlação do escore com os níveis de andrógenos, uma vez que a resposta da unidade pila - sebácea aos andrógenos varia consideravelmente (Figura 1).^{17, 19, 20}

A formação dos folículos pilosos ocorre durante o desenvolvimento fetal e sua concentração reflete as diferenças étnicas.⁹ A velocidade de crescimento do pêlo varia de acordo com diferenças genéticas na atividade da enzima 5 α -redutase que converte a testosterona em dehidrotestosterona (DHT), que é o metabólito mais potente. Existem duas isoenzimas da 5 α -redutase: tipo 1, presente nas glândulas sebáceas e pele da região pubiana e o tipo 2, encontrada nos folículos pilosos, região genital e couro cabeludo. A diferença de atividade entre elas determina a variação de

QUADRO 3: Efeitos Hiperinsulinemia

| |
|--|
| Acelera lipogênese - Aumento produção de ácidos graxos livres; |
| Redução dos níveis de SHBG; |
| Aumento níveis LH e FSH; |

SHBG: Globulina ligadora dos hormônios sexuais

LH: Hormônio Luteinizante

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

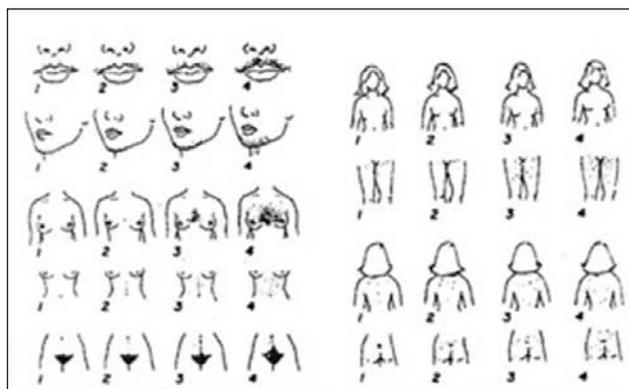


FIGURA1: Escala Ferriman-Gallwey⁶

apresentações clínicas nas mulheres com hiperandrogenismo. Está estabelecido que as mulheres hirsutas possuam atividade aumentada da 5 α -redutase nos folículos pilosos. A atividade da 5 α -redutase é estimulada tanto pelo hiperandrogenismo, quanto pelo fator de crescimento insulina-like (insulin-like grow factor, IGF) e pela própria insulina.²¹

A testosterona e DHT determinam alterações no pêlo e em seu ciclo. Transformam o pêlo *vellus* em terminal, mais espessos e pigmentados, nas áreas andrógeno-sensíveis (face, pescoço, tórax e região pubiana), após meses ou anos de exposição e é irreversível.^{16,17} A duração da fase anágena também é relacionada aos níveis de andrógenos circulantes e varia nas diferentes regiões do corpo. Os andrógenos prolongam a fase anágena nos folículos do corpo e a reduzem em algumas áreas do couro cabeludo.¹⁶

Para diferenciar hirsutismo de hipertricose, na mulher, é necessário determinar o tipo de pêlo em excesso e sua distribuição. A hipertricose é o excesso de pelos por todo o corpo, embora seja considerada também como aumento de pêlos *vellus* em áreas não dependentes dos andrógenos, como antebraços e panturrilhas. O excesso de pêlos *vellus* isoladamente não reflete hiperandrogenismo, podendo estar associado a fatores hereditários, medicações, desordens metabólicas ou irritação física da pele.¹⁷ No hirsutismo existe aumento de pêlos terminais nas áreas andrógeno dependentes.

Acne

A acne é uma desordem da unidade pilo-sebácea, com lesões na face, pescoço, dorso e região peitoral.

A importância dos andrógenos na etiopatogenia da acne é bem documentada. No entanto, como na acne vulgar os níveis de andrógenos costumam ser normais acredita-se que a conversão local esteja aumentada por maior sensibilidade dos receptores para andrógenos nos pacientes com acne em relação à população normal, talvez representando o fator mais importante no desencadeamento da doença.^{15,22}

Os andrógenos causam não apenas o aumento da glândula sebácea e da produção de sebo, mas também descamação anormal das células do epitélio foliolar. Estes fatores determinam a formação dos comedões e, em combinação com a colonização do folículo pelo *Propionibacterium acnes*, resultam em inflamação e aparecimento progressivo de pápulas, pústulas, nódulos, cistos e cicatrizes.⁹

Inúmeros estudos tentam correlacionar a apresentação clínica da acne com marcadores de hiperandrogenismo. Embora alguns tenham demonstrado correlação entre acne e níveis elevados de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S), DHT, androstene-

diona, testosterona e do IFG, outros não comprovaram este achado.^{15, 20-22}

Alopecia Androgenética

A alopecia androgenética na mulher é caracterizada pela perda de cabelo na região central do couro cabeludo, com repercussão psico-social importante.

Na presença de andrógenos, níveis elevados de 5-alfa-redutase, maior concentração de receptores androgênicos e níveis mais baixos da enzima citocromo p450, a fase anágena é encurtada e os folículos terminais sofrem miniaturização, transformando-se em pêlos *vellus*.^{16, 21} As alterações podem ocorrer de maneira difusa, mas geralmente são mais evidentes nas regiões frontais e parietais.

O diagnóstico deve excluir outras causas de perda de cabelo na mulher, como eflúvio telógeno, alopecia areata, síndrome de perda anágena e tricotilomania.¹⁵

A maioria das pacientes com alopecia androgenética tem função endócrina normal. Desta forma, são importantes a anamnese e o exame físico na busca de outros sinais de hiperandrogenismo.²³ Podem ser necessários exames complementares como densidade dos cabelos, avaliações hematológicas e bioquímicas, além de exame histológico do couro cabeludo para evidenciar os cabelos miniaturizados.

Acantose nigricante

A acantose nigricante é caracterizada por placa acastanhada e aveludada com acentuação dos sulcos da pele. É mais comumente observada no pescoço e áreas intertriginosas como axilas, virilhas e região inframamária. É relatada em 5% das pacientes com SOP.⁹

A ligação excessiva da insulina sérica aos receptores de IGF-1 nos tecidos periféricos determina a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e assim a acantose nigricante é manifestação cutânea da hiperinsulinemia, e não somente de obesidade. Histologicamente há papilomatose, hiperqueratose e acantose com mínima ou nenhuma hiperpigmentação da camada basal.

Apesar de ser mais associada à obesidade, SOP e diabetes, pode estar presente em doenças genéticas, reação medicamentosa (ácido nicotínico) e malignidades.¹⁵

A presença de acantose nigricans indica o teste de tolerância à glicose.²⁴ Quando severa, extensa e progressiva pode estar associada à malignidade, principalmente se as mucosas também estiverem envolvidas.¹⁵

Outras Complicações:

A disfunção de múltiplos sistemas hormonais que caracterizam a SOP determina risco aumentado para inúmeras doenças.⁸ É importante, portanto, a

avaliação e o acompanhamento das pacientes, visando reduzir a morbidade e as implicações clínicas.

A intolerância à glicose e o diabetes são considerados os distúrbios mais importantes nas mulheres com SOP.^{6, 9, 25} Ainda não há consenso, mas acredita-se que a SOP esteja relacionada a risco aumentado para doenças cardiovasculares.^{8, 26} No entanto, observações clínicas não conseguiram demonstrar maior morbidade e/ou mortalidade nas mulheres com SOP, apesar da reconhecida associação entre resistência insulínica e alteração do perfil lipídico.^{8, 9, 12}

Como a SOP está associada a ciclos menstruais irregulares pode ocorrer dificuldade para engravidar, hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial.^{9, 12} Estas pacientes apresentam maior prevalência de aborto, câncer de ovário e de mama, esteatose hepática não alcoólica, apnéia do sono obstrutiva e sintomas de depressão.^{8, 9, 27}

AVALIAÇÃO

O diagnóstico clínico da SOP é baseado em critérios diagnósticos definidos (Quadro 4), mas devido à sintomatologia variável é necessária muita atenção aos sinais e sintomas.^{6, 10}

Avaliação clínica

A avaliação deve incluir história menstrual detalhada, informações sobre início e duração dos sintomas sugestivos de hiperandrogenismo e história familiar de doenças metabólicas e SOP^{8-10, 28}. Alterações abruptas no padrão menstrual ou nos sintomas de hiperandrogenismo devem nos alertar para outras etiologias²⁸.

O quadro clínico mais freqüente inclui irregularidade menstrual ou amenorréia, que pode ser mascarada pelo uso de anticoncepcionais orais (ACO). Contudo, algumas mulheres com SOP apresentam ciclos ovulatórios regulares.

O exame da região genital pode ser realizado utilizando a escala de Tanner, que analisa o desenvolvimento das características sexuais primárias e secundárias, e deve identificar sinais de virilização. A clitoriomegalia e alterações na voz são achados raros e sugestivos de tumores adrenais¹⁰.

QUADRO 4: Critérios Diagnósticos SOP

Dois dos 3 critérios e exclusão de outras etiologias (Ex.: Hiperplasia congênita, tumores androgênicos, síndrome de Cushing)

1. Oligo ou/e anovulação
2. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovários policísticos

Avaliação Laboratorial

A principal característica para a confirmação da SOP é a detecção do excesso de andrógenos através de exames laboratoriais, embora o consenso permita apenas evidências clínicas de hiperandrogenismo^{17, 29}. A recomendação da Sociedade de Endocrinologia em 2008 para avaliação dos níveis séricos de andrógenos em pacientes com hirsutismo estão listados abaixo (Quadro 5).

Dentre os andrógenos, a testosterona é o principal na avaliação do hirsutismo e SOP. No entanto, a maioria dos métodos disponíveis não tem boa acurácia, e portanto sua análise deve ser cautelosa^{17, 29}. Os métodos mais sensíveis e precisos são radioimunoensaios e espectrometria de massa tandem.

A testosterona livre é o exame mais sensível para a detecção do hiperandrogenismo^{10, 29}. Isto porque a Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais (SHBG), que é a principal determinante da porção bioativa da testosterona plasmática (testosterona livre ou biodisponível), está reduzida nas pacientes com hiperandrogenismo. Não estão disponíveis ensaios para a dosagem direta deste hormônio, o melhor método é calcular através do produto da testosterona total e função da SHBG (por exemplo, Testosterona livre = testosterona total x percentagem da testosterona livre)^{29, 30}. Estes exames devem ser realizados no início da manhã, entre o 4-10º dia do ciclo menstrual (mulheres com ciclos regulares) ou em mulheres amenorréicas. Pacientes com sintomas consistente de SOP mas com dosagem de testosterona sem alterações devem repetir novamente o exame.

A dosagem de outros andrógenos na maioria das vezes é de pouca utilidade. No entanto, é necessário a exclusão de outras condições relativamente comuns e que apresentem tratamento específico. Os exames geralmente solicitados e suas principais indicações estão enumerados na tabela abaixo (Quadro 6).

QUADRO 5: Indicação para avaliação dos níveis séricos de andrógenos

- Hirsutismo moderado a grave (score > 15)
- Hirsutismo (qualquer grau) de início súbito e progressivo
- Hirsutismo (qualquer grau) associado a qualquer dos achados abaixo:

Irregularidade menstrual ou infertilidade;
Obesidade central;
Acne, seborréia, alopecia
Acanthose Nigricans;
Progressão rápida;
Clitoriomegalia;

Se a avaliação para as desordens que mais comumente mimetizam SOP é negativa, a associação dos níveis elevados de testosterona e sintomas anovulatórios preenchem os critérios para esta síndrome. No entanto, outras raras desordens associadas ao hiperandrogenismo não podem ser excluída e uma avaliação especializada deve ser realizada para determinar a origem do excesso de andrógenos nestes casos¹⁷.

A relação LH/FSH não é mais recomendada na rotina para diagnóstico de SOP². Isto porque existem diferenças entre os dados fornecidos pelos diversos ensaios (radioimunoensaio com anticorpos policlonais, radioimunoensaio com anticorpos monoclonais, ensaios imunométricos), índice de massa corporal da paciente e dia do ciclo em que é realizado, além de não estar comprovado a sua relação na etiopatogenia da SOP. No entanto, o FSH é importante no diagnóstico de falência ovariana primária, quando os níveis estão elevados em relação ao LH e ao estrógeno³¹.

Dentre os outros exames laboratoriais, é importante lembrar-se das possíveis alterações metabólicas que podem estar relacionadas a SOP, uma vez que estão associados a alta morbidade. O teste de tolerância a glicose deve ser solicitado em mulheres obesas e fatores de risco para diabetes tipo 2, como história familiar positiva¹⁰. A avaliação periódica do perfil lipídico é recomendada, assim como a função hepática deve ser avaliada quando há fatores de risco para esteatose hepática (doença hepática gordurosa não alcoólica)^{11, 32}.

Avaliação Radiológica

A indicação da ultrassonografia pélvica ainda é controversa. A apresentação clássica da SOP caracteriza-se por ovários com aparência policística, com mais de oito cistos subcorticais menores que 10 mm e/ou aumento do volume ovariano (>10ml)². O exame deve ser realizado no início da fase folicular do ciclo (terceiro ao quinto dia). Nas pacientes oligo/amenorréicas, pode ser realizado ao acaso ou após 3-5 dias do sangramento induzido por progestógenos. No entanto, 20% das pacientes não apresentam alterações na ultrassonografia⁶. Além disto, muitas mulheres saudáveis ou com outros distúrbios relacionado ao excesso de andrógenos podem apresentar ovários policísticos ao exame, sem, no entanto, apresentarem os demais achados da síndrome²⁹.

TRATAMENTO

O tratamento da SOP visa reduzir os sinais do hiperandrogenismo, restaurar os ciclos ovulatórios regulares e controlar traços da síndrome metabólica. A escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas e dos objetivos específicos, considerando sempre as possíveis consequências em longo prazo.

Alterações no estilo de vida

É a abordagem mais efetiva, barata e sem efeitos colaterais. Consiste na prática de atividades físicas regulares e dieta balanceada. A perda de apenas 2-7% do peso melhora praticamente todos os parâmetros da SOP, reduzindo os níveis de andrógenos e melhorando a função ovariana¹⁰. Estes efeitos são relacionados à redução nos níveis de insulina e melhora da resistência insulínica³³.

QUADRO 6: Avaliação para as desordens que mais comumente mimetizam SOP

| Exame | Indicação |
|-----------------------------------|--|
| Teste Gravidez | Amenorréia |
| Dosagem Prolactina | Ciclos irregulares, para exclusão prolactinoma |
| Dosagem DHEA | Acne cística, suspeição de um tumor virilizante |
| Dosagem 17-hidroxiprogesterona* | Alto risco para hiperplasia adrenal, como história familiar positiva e grupos étnicos de alto risco (judias Ashkenazi, hispânicas e eslavas) |
| TSH | Ciclos irregulares, oligoamenorréia |
| Teste supressão com Dexametasona/ | Outros achados Síndrome Cushing |
| Cortisol urinário 24h | |
| Dosagem Somatomedina C/ IGF-1 | Outros achados sugestivos Acromegalia |

DHEA: Dehidroepiandrosterona

TSH: Hormônio Tireoestimulante

IGF-1: Fator de Crescimento Insulina-like tipo 1

Tratamento Hormonal

A terapia combinada estrógeno-progesterona continua sendo a principal opção para o tratamento do hiperandrogenismo para as mulheres que não desejam engravidar. Pode ser efetivo para o hirsutismo, acne e alopecia androgenética, além de prevenir a hiperplasia endometrial e suas complicações¹⁴.

Os anticoncepcionais orais (ACO) são compostos por etinil-estradiol e um progestágeno. O estrógeno suprime o LH, diminuindo a produção dos andrógenos pelos ovários e aumenta a produção da SHBG, reduzindo a testosterona livre^{17, 33}.

A maioria dos progestágenos são derivados da testosterona e possuem atividade androgênica (Quadro 7).

A drospirenona e o acetato de ciproterona (ACP) não são estruturalmente relacionados à testosterona e funcionam como antagonistas do receptor de andrógenos¹⁷. O ACP além de agir nos receptores androgênicos, tem pequeno efeito inibitório sobre a 5 α -redutase e diminui a secreção de andrógeno através de ação anti-gonadotrofina^{17, 34}. Pode ser usado como monoterapia em alguns casos.

A drospirenona é um análogo da espironolactona, com efeito equivalente à dose de 25mg. Atua como anti-mineralocorticóide, mas tem ação anti-androgênica mais fraca¹⁷.

O principal ACO usado para o tratamento do hirsutismo contém ACP associado ao estrógeno³³. Alguns estudos comprovam sua eficácia, com redução mais rápida no crescimento dos pelos quando comparado com outros anti-andrógenos. Eficácia semelhante tem sido observada com os ACO compostos por drospirenona¹⁷.

O uso do ACO deve ser mantido até a maturidade reprodutiva, aproximadamente 5 anos após a menarca ou até que seja alcançado o peso ideal. A normalização dos ciclos menstruais, a melhora da acne e do hirsutismo ocorrem, em geral, 3 meses após do início do tratamento. Alguns estudos demonstraram que a supressão dos andrógenos séricos permanece por pelo menos 2 anos após a suspensão do ACO, embora a maioria das pacientes apresente piora 3 meses após o final do tratamento¹⁰.

Tem sido relatada piora da resistência insulínica e aumento nos níveis de triglicérides e colesterol asso-

ciados ao uso de ACO³³. Outros efeitos colaterais incluem: hipercoagulabilidade, trombogenia (principalmente com ACP) e reatividade vascular, exigindo cautela em pacientes com história de doenças vasculares como migrânea¹⁰.

As drogas anti-androgênicas bloqueiam a ligação dos andrógenos a seus receptores teciduais ou inibem a enzima 5 α -redutase. Todos os anti-andrógenos devem ser prescritos em conjunto com contraceptivos orais devido às irregularidades menstruais e risco de virilização incompleta de embrião masculino em caso de gravidez³⁵. No tratamento do hirsutismo, reverterem a transformação induzida pelos andrógenos do pêlo *vellus* em pêlo terminal. Devido ao ciclo longo do pêlo terminal, o efeito só é observado 9-12 meses após o início do tratamento¹⁰.

A espironolactona, antagonista da aldosterona, tem ação dose-dependente, bloqueando a ligação da 5-alfa-dihidrotestosterona aos receptores androgênicos da pele, elevando a SHBG, diminuindo a atividade da 5 α -redutase e a produção de andrógenos. É efetiva no tratamento do hirsutismo e acredita-se que também possa melhorar a acne e alopecia. Geralmente é bem tolerada, embora sejam relatados hipotensão, poliúria, náuseas, cefaléia, fadiga e irregularidade menstrual^{10, 17, 33}. O esquema terapêutico para hirsutismo é 25 a 100mg, duas vezes ao dia e para acne 100mg, uma vez ao dia¹⁵. A dose inicial deve ser de 25mg/dia e aumentada progressivamente ao longo de semanas¹⁰. A hipercalemia só foi relatada em portadoras de alguma disfunção renal ou em uso de outras medicações poupadoras de potássio.

A flutamida, um potente anti-andrógeno não esteroideal, bloqueia a ação dos andrógenos pela inibição competitiva dos receptores, além de reduzir a síntese de andrógenos ou aumentar sua inativação³⁵. A dose preconizada é 250 a 750mg/dia, mas doses menores (62,5 a 250mg/dia) também parecem ser efetiva. É muito eficaz no tratamento do hirsutismo, acne e alopecia, mas possui alto custo e risco de hepatotoxicidade que é dose dependente e, embora rara, é potencialmente fatal¹⁷. O efeito colateral mais comum é pele seca devido a redução da produção de sebo^{33, 34}. Seu uso não é liberado no Brasil.

A finasterida, inibidor do tipo 2 da 5 α -redutase, bloqueia a conversão da testosterona em DHT^{15, 17}. Apesar da unidade pilo-sebácea possuir predominantemente a enzima tipo 1, estudos demonstram efeito benéfico no tratamento do hirsutismo, assim como da alopecia androgenética em mulheres, com poucos efeitos colaterais¹⁰. No entanto, parece não ser efetiva no tratamento da acne. A dose utilizada é de 1mg/dia, embora segurança com doses maiores tenha sido descrita¹⁵.

A dutasterida, possui ação sobre as duas isoen-

QUADRO 7: Progestágenos com atividade androgênica

| Alta atividade androgênica | Baixa atividade androgênica |
|------------------------------|---|
| Levonorgestrel Norgestrel | Norgestimato, Desogestrel Gestodeno |

zimas 5 α -redutase e induz redução ainda maior nos níveis séricos de DTH, com evidências de benefício no tratamento da alopecia androgenética feminina, na dose 0,5mg/dia^{23, 36}.

Crems com anti-andrógenos tem eficácia limitada. Nenhum benefício foi comprovado com o uso de canrenone 5%, metabolito ativo da espironolactona. Estudos demonstram resultados controversos com finasterida tópica^{17, 37}.

Sensibilizadores de insulina

Estas drogas diminuem tanto a hiperinsulinemia como a hiperandrogenemia, além de apresentar benefícios sobre o perfil lipídico, pressão arterial e ovulação^{33, 38, 39}. A redução dos andrógenos ocorre pela influência direta na esteroidogênese nos ovários pela diminuição dos níveis de insulina e aumento da SHBG¹⁵. O tratamento do hirsutismo com estas drogas ainda é controverso, embora estudos demonstrem redução no crescimento e espessura dos pêlos, além de melhora da acne e acantose nigricante^{15, 38, 40, 41}.

A metformina tem sido sugerida como primeira escolha no tratamento do hirsutismo em mulheres com SOP, distúrbios metabólicos e reprodutivos^{10, 15, 34}. A dose inicial é de 500mg no jantar, que poderá ser aumentada a cada semana até dose máxima de 2000mg/dia, dividida em duas doses¹⁰. O efeito desaparece 3 meses após a suspensão da droga. Os efeitos colaterais mais freqüentes são dose dependente, ocorrendo náuseas e diarreia. A acidose lática é rara, sendo desprezível quando avaliada a população jovem com SOP^{10, 27}.

Estes efeitos também podem ser obtidos com a pioglitazona e rosiglitazona, podendo ser superiores com a associação de ACO ou flutamida^{40, 42}. Contudo, a segurança do tratamento com estas drogas ainda necessita ser melhor avaliada. Deve-se orientar as pacientes que há chance de ovulação espontânea.

Tratamento estético

Os procedimentos estéticos têm papel importante no tratamento do hirsutismo, podendo ser suficientes para o controle de grau leve de excesso de pêlos ou como adjuvante nos casos mais severos. Podem ser realizadas depilação, epilação ou destruição da papila dérmica pela eletrólise ou laser. A depilação utilizando cera é desencorajada para pacientes com hirsutismo mais grave. Esta técnica pode ser efetiva, mas existe o risco de irritação cutânea, foliculite e de pêlos encravados. A epilação a laser é o método mais efetivo e, apesar do custo elevado, requer menos sessões e os resultados são melhores.

O hidrocloreto de efortinina é um inibidor irreversível da ornitina- descarboxilase que foi recentemente liberado para uso tópico no tratamento do hirsutismo facial. Esta enzima é modulada pelos andrógenos e regula a proliferação celular na matriz do folículo. Estudos demonstraram redução significativa na quantidade de pêlos, mas o efeito é rapidamente revertido após a suspensão da droga. Os retinóides tópicos, calcipotrieno e ceratolíticos, como lactato de amônio, podem ser úteis no tratamento da acantose nigricante, desde que a hiperinsulinemia seja controlada^{15, 43}.

Além do tratamento sistêmico, a alopecia pode ser controlada com minoxidil tópico 2 ou 5% e se necessário, com transplante capilar^{23, 44}.

CONCLUSÃO

A Síndrome do Ovário Policístico é uma endocrinopatia comum que acomete mulheres em idade reprodutiva, podendo ocasionar complicações metabólicas e psicossociais. O diagnóstico precoce é essencial para prevenção das complicações, devendo-se ficar atento para a variedade nos achados clínicos. Embora sua etiologia ainda não tenha sido completamente elucidada, o conhecimento e entendimento da anormalidade no eixo hipotálamo-hipofisário, esteroidogênese e resistência insulínica é de extrema importância para tratamento precoce, eficaz e seguro. □

REFERÊNCIAS

1. Stein IF, Leventhal, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:10.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction.* 2004;19:41-7. Review.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
4. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:193-205.
5. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:671-83.
6. Buccola JM, Reynolds EE. Polycystic ovary syndrome: a review for primary providers. *Prim Care.* 2003;30:697-710.
7. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Talarico S, Parada MOA. Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance. *An Bras Dermatol.* 2005;80:16.
8. Hoyt KL, Schmidt MC. Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment. *Clin Lab Sci.* 2004;17:155-63.
9. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:813-23.
10. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68:209-17.
11. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:48-53.
12. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370:685-97.
13. Doi SA. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. *Clin Med Res.* 2008;6:47-53.
14. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
15. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:201-19.
16. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:167-76.
17. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1105-20.
18. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16:51-64.
19. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:393-7.
20. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol.* 1987;123:209-12.
21. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:737-54.
22. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:199-204.
23. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:547-66; quiz 67-8.
24. Araujo LM, Porto MV, Netto EM, Ursich MJ. Association of acanthosis nigricans with race and metabolic disturbances in obese women. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:59-64.
25. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-56.
26. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril.* 2010;94:826-32. Epub 2009 Jun 6.
27. Setji TL, Brown AJ. Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Med.* 2007;98:175-89.
28. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120:128-32.
29. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2008;21:354-61.
30. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:525-33.
31. Wallace AM, Sattar N. The changing role of the clinical laboratory in the investigation of polycystic ovarian syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007;28:79-92.
32. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:270-80.
33. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents: pathophysiology and treatment implications. *Treat Endocrinol.* 2003;2:215-30.
34. Moghetti P. Use of antiandrogens as therapy for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86 Suppl 1:S30-1.
35. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1153-60.
36. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:637-40.
37. Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocr Pract.* 2001;7:5-10.
38. Lebinger TG. Metformin and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:132-40.
39. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:273-9. Epub 2007 Aug 16.
40. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1135-42.
41. Hutchison SK, Zoungas S, Teede HJ. Insulin levels, insulin resistance and the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2007;186:268-9; author reply 71-2.
42. Ibanez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:243-52.
43. Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24:289-98.
44. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ.* 2009 Mar 27;338:b847. doi: 10.1136/bmj.b847.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Heloisa Helena Gonçalves de Moura
 Rua Timoteo da Costa - 1100 / 501, Leblon
 22450-130 Rio de Janeiro - RJ, Brasil
 Tel.: 21 2562 2580 / 21 3251 7725
 Email: belomoura@hotmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Moura HHG, Costa DLM, Bagatin E, Sodr e CT, Azulay MM. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):111-9.