



SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA À INSULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA¹

Elisângela de Fátima Balzan Valentini², Bhianca Maria Donato³, Daiara Bonini Tolazzi⁴, Frederico Augusto Guitel⁵, Luiza de Oliveira Resende⁶, Dario Gervasio Ronchi⁷

¹ Trabalho desenvolvido pela Liga de Ginecologia e Obstetrícia (LIAGO) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI. E-mail: liago@unijui.edu.br.

² Acadêmica do curso de Medicina da Unijui; Secretária LIAGO. Bolsista PIBIC/CNPq. E-mail: elisangela.valentini@sou.unijui.edu.br.

³ Acadêmica do curso de Medicina da Unijui; Ligante LIAGO. E-mail: bhianca.donato@sou.unijui.edu.br.

⁴ Acadêmica do curso de Medicina da Unijui; Ligante LIAGO. E-mail: daiara.tolazzi@sou.unijui.edu.br.

⁵ Acadêmico do curso de Medicina da Unijui; Ligante LIAGO. E-mail: frederico.guitel@sou.unijui.edu.br.

⁶ Acadêmica do curso de Medicina da Unijui; Ligante LIAGO. E-mail: luiza.resende@sou.unijui.edu.br.

⁷ Professor Doutor do curso de Graduação em Medicina da UNIJUI e Professor Orientador da LIAGO. E-mail: dario.ronchi@unijui.edu.br.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma doença heterogênea caracterizada por hiperandrogenismo, hirsutismo, acne inflamatória, ovulação disfuncional (oligomenorreia ou amenorreia) acompanhada de anormalidades metabólicas, como resistência à insulina e obesidade, além de morfologia ovariana policística (Zhao et al, 2023) (Manique et al, 2022). É considerada uma das endocrinopatias mais frequentes em ginecologia, ocorrendo em cerca de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, 40% em mulheres inférteis e em até 90% das mulheres com irregularidades no ciclo menstrual (Viana et al, 2012). É também a causa mais comum de hiperandrogenismo (80%) (Passos et al, 2023).

Seu diagnóstico é de exclusão de outras causas de hiperandrogenismo e alterações ovulatórias (Oliveira et al, 2020) e requer a presença de, no mínimo, dois dos três critérios de Rotterdam: anormalidades do ciclo menstrual, como oligomenorreia ou amenorreia; hiperandrogenismo clínico/laboratorial e alterações ultrassonográficas de ovários policísticos (Passos et al, 2023).

Embora a patogênese subjacente da SOP ainda não esteja totalmente esclarecida, estudos recentes sugeriram que a genética, alterações epigenéticas, fatores ambientais, estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau, disfunção mitocondrial e distúrbios metabólicos estão envolvidos na síndrome, prejudicando assim a função ovariana normal (Zhao et al, 2023).

Os sintomas iniciam-se no período puberal e são associados a problemas de fertilidade, complicações na gravidez e anovulação crônica (Passos et al, 2023). Além dos



sintomas reprodutivos, comorbidades metabólicas como resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), dislipidemias e síndrome metabólica podem ser desenvolvidos. Ademais, comorbidades psicológicas como depressão e ansiedade são as mais prevalentes entre as pacientes com SOP, mas transtornos alimentares, de imagem corporal negativa e disfunção sexual também podem estar presentes (Manique et al, 2022).

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória são consideradas os principais responsáveis pela fisiopatologia da SOP e estão envolvidas no desenvolvimento da hiperandrogenemia e da disfunção reprodutiva por vários mecanismos. Estima-se que essas anormalidades metabólicas estejam presentes em 65–95% das mulheres portadoras da síndrome, incluindo a grande maioria das mulheres com sobrepeso e obesas e mais da metade das mulheres com peso normal (Zhao et al, 2023). A resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia estimulam diretamente a secreção de andrógenos ovarianos e adrenais e inibem a produção hepática da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) com consequente aumento das concentrações de testosterona livre (Manique et al, 2022).

Atualmente, existem quatro fenótipos comumente reconhecidos de SOP, sendo eles os tipos A, B, C e D. O tipo A compreende o ovário policístico, a oligoanovulação crônica e o hiperandrogenismo; o tipo B, a oligoanovulação crônica e o hiperandrogenismo; o tipo C, o ovário policístico e o hiperandrogenismo; e o tipo D, o ovário policístico e a oligoanovulação crônica. A resistência à insulina está presente em todos os fenótipos, no entanto a sensibilidade à insulina varia de acordo com este (Zhao et al, 2023).

Mulheres com SOP e resistência à insulina apresentam um risco significativamente aumentado de resultados adversos na gravidez e em doenças crônicas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença cardiovascular e síndrome metabólica, que afetam seriamente a saúde física e mental de mulheres em idade fértil, aumentando sua carga social (Zhao et al, 2023). Nesse sentido, indo ao encontro do objetivo 3 do Desenvolvimento Sustentável, que visa cuidados em saúde e bem estar para todos, este trabalho tem como objetivo principal compreender a relação existente entre a síndrome dos ovários policísticos e a resistência insulínica.



METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre a relação existente entre a resistência à insulina e a síndrome dos ovários policísticos. A pesquisa foi realizada em bibliografia virtual (Minha Biblioteca) e nos bancos de dados eletrônicos do PubMed e SciELO (Scientific Electronic Library Online), através dos descritores: Síndrome dos ovários policísticos; Resistência à insulina. Ao todo, foram incluídos 3 livros e 10 artigos para o desenvolvimento deste trabalho, sendo os artigos redigidos no idioma inglês, publicados entre 1989 e 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cerca de 70% das pacientes com síndrome dos ovários policísticos possuem resistência insulínica (Diamanti-Kandarakis e Dunaif, 2012), sendo observada independentemente da presença ou extensão da obesidade ou das concentrações androgênicas (Dunaif et al, 1989). Sabe-se que a insulina age semelhantemente a uma co-gonadotrofina, modulando a síntese de esteróides ovarianos (Diamanti-Kandarakis e Dunaif, 2012). Há anormalidades metabólicas na ação insulínica principalmente no músculo esquelético, fígado e adipócitos, sendo a ação insulínica predominantemente preservada nos ovários e nas vias não mitogênicas (Diamanti-Kandarakis e Papavassiliou, 2006).

Na SOP ocorre uma anormalidade na secreção do GnRH, o que cursa com aumento da amplitude e da frequência pulsátil de LH (hormônio luteinizante) em relação ao hormônio FSH (hormônio foliculoestimulante). O aumento da atividade do LH nas células da teca e a hiperinsulinemia compensatória promovem aumento da síntese de androgênios. Ainda, essa hiperinsulinemia contribui para o aumento da pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), resultando em maior secreção de LH repetidamente (McCartney et al, 2016). A ação minimizada do FSH nas células da granulosa causa diminuição da atividade da aromatase, aumentando a concentração de andrógenos ovarianos, o que resulta também em diminuição da maturação dos folículos e conseqüente alterações ovulatórias (Azziz et al, 2016) (Oliveira et al, 2020).

Nos tecidos ovarianos e no córtex adrenal, a insulina participa promovendo a esteroidogênese, pois potencializa a ação de hormônios tróficos nesse processo. A hiperinsulinemia promove secreção de androgênios em excesso, além de causar diminuição da



síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), produzida predominantemente no fígado. Como consequência, ocorre aumento das concentrações de testosterona na circulação e agravamento do hiperandrogenismo (Witchel et al, 2019). Da mesma forma, hormônios androgênicos em excesso contribuem para o surgimento de resistência insulínica (RI), pois alteram a ação desse hormônio em tecidos como o muscular e adiposo (Diamanti-Kandarakis e Dunaif, 2012; Diamanti-Kandarakis e Papavasiliou, 2006).

A resistência à insulina causa diminuição na supressão da lipólise nos adipócitos, menor produção de adiponectina, uma adipocina sensibilizadora de insulina, o que gera elevação dos triglicerídeos e ácidos graxos séricos e conseqüentemente, causa hiperlipidemia. Por conta desse quadro, órgãos como o músculo esquelético, o fígado e o pâncreas passam a armazenar gordura, pois a capacidade do tecido adiposo está excedida (Grundy, 2016). Além disso, essa elevação da lipólise favorece a resistência insulínica no tecido hepático e menor síntese de GLUT-4, o que causa redução do transporte de glicose mediado pela insulina, resultando em maior concentração de glicose sérica e risco aumentado para DM2 (Grundy, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, conclui-se que há um ciclo vicioso envolvido na fisiopatologia da SOP, no qual o excesso de componentes androgênicos favorecem o desenvolvimento ou agravam o quadro de resistência insulínica com hiperinsulinemia compensatória. Sabe-se que os andrógenos alteram de forma direta a ação da insulina principalmente no músculo esquelético e nos adipócitos (Diamanti-Kandarakis e Dunaif, 2012). A hiperinsulinemia aumenta a produção de andrógenos na SOP, sendo que essa alteração metabólica, nos ovários e nas glândulas adrenais das portadoras de SOP, estimula a liberação androgênica, que contribui para a hiperinsulinemia nas pacientes (McCartney et al, 2016) (Oliveira et al, 2020).

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico. Hiperandrogenismo. Resistência à insulina. Fertilidade. Hiperinsulinemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZZIZ, R. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, v. 2, n. 1, p. 1–18, 2016.



DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. **Endocrine reviews**, v. 33, n. 6, p. 981–1030, 2012.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; PAPAVALASSIOU, A. G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **Trends in molecular medicine**, v. 12, n. 7, p. 324–332, 2006.

DUNAIF, A. et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38, n. 9, p. 1165–1174, 1989.

GRUNDY, S. M. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, v. 64, n. 6, p. 1082–1086, ago. 2016.

MANIQUE, M. E. S.; FERREIRA, A. M. A. P. Polycystic ovary syndrome in adolescence: Challenges in diagnosis and management. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia: Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 04, p. 425–433, 2022.

MCCARTNEY, C. R.; MARSHALL, J. C. Polycystic Ovary Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 1, p. 54–64, 7 jul. 2016.

PASSOS, Eduardo P.; MARTINS-COSTA, Sérgio H.; MAGALHÃES, José A. **Rotinas em Ginecologia (Rotinas)**. Porto Alegre: Grupo A, 2023. E-book. ISBN 9786558821144. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558821144/>. Acesso em: 23 jul. 2024.

VIANA, Luiz C.; GEBER, Selmo; MARTINS, Madalena. Anovulação crônica - síndrome dos ovários policísticos. In: VIANA, Luiz C.; GEBER, Selmo. **Ginecologia**. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2012. E-book. ISBN 9786557830604. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830604/>. Acesso em: 22 jul. 2024.

OLIVEIRA, Mônica de; ATHAYDE, Amanda; DINIZ, Erik T; VILAR, Lucio. Síndrome dos ovários policísticos. In: VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788527737180. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737180/>. Acesso em: 23 jul. 2024.

WITCHEL, S. F.; OBERFIELD, S. E.; PEÑA, A. S. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 8, p. 1545–1573, 2019.

ZHAO, H. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. **Journal of ovarian research**, v. 16, n. 1, 2023.