https://doi.org/10.22491/2357-9730.107691

Síndrome dos ovários policísticos, complicações metabólicas, cardiovasculares, psíquicas e neoplásicas de longo prazo: uma revisão sistematizada

Polycystic ovary syndrome and long-term metabolic, cardiovascular, psychic, and neoplastic health consequences: a systematized review

Cristian Daniel Piccini[1], Enrico dos Santos Michelon[1], Aline Guimarães Medeiros[1], Carlos Alexandre Heinen[1], Gustavo Siliprandi Maranghelli[1], Helena von Eye[2,3]

Clin Biomed Res. 2020;40(3):184-192

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Cristian Daniel Piccini
cpiccini@hcpa.edu.br
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS).
Rua Ramiro Barcelos, 2400.
90035-002, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das disfunções endócrinas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência que varia entre 6 e 16%, sendo motivo frequente de consulta em um ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia. Esta revisão enfoca alguns dos principais riscos tardios para a saúde das pacientes com SOP na meia idade e após a menopausa. A busca da literatura foi realizada no Pubmed utilizando-se as seguintes palavras-chave: *Polycystic Ovary Syndrome; time*. Identificou-se 229 artigos relacionando SOP e suas consequências tardias que foram publicados em periódicos indexados no Pubmed entre 1º de janeiro de 2010 e 19 de junho de 2020. Desses, excluiu-se 3 por não estarem em língua inglesa (2 em chinês, 1 em russo), 177 pelo título e pelo *abstract*, e 27 com base na análise do texto. Os 22 artigos restantes estão contemplados nesta revisão sistematizada. Evidenciam-se complicações metabólicas, cardiovasculares, neoplásicas e psíquicas, bem como uma complexa, e ainda não totalmente elucidada, relação com a obesidade. Apesar das complicações cardiovasculares, não existem evidências de que estas levem a maior mortalidade em pacientes com SOP, tampouco de que a mortalidade por todas as causas seja maior nessas mulheres.

Palavras-chave: *Síndrome do ovário policístico; tempo; síndrome metabólica; diabetes mellitus tipo 2; obesidade; doenças cardiovasculares; transtornos mentais; ansiedade; depressão; neoplasias*

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, with a prevalence of 6-16%. It is also one of the most frequent reasons for encounter at Obstetrics and Gynecology clinics. This review focuses on some of the main late health impacts of PCOS in middle-aged and postmenopausal patients. A literature search with the keywords “polycystic ovary syndrome” and “time” was conducted in PubMed, and 229 articles related to PCOS and late health consequences published between January 1, 2010, and June 19, 2020, were analyzed. Three articles were excluded because they did not meet the language criterion (being written in English), 177 were excluded based on the title and abstract, and 27 were excluded based on the analysis of the text, resulting in the inclusion of 22 articles in this systematized review. Metabolic, cardiovascular, neoplastic, and psychic complications were made evident, as well as a complex, not yet fully elucidated

ISSN 2357-9730

CC BY

relationship between PCOS and obesity. Despite cardiovascular complications, there is no evidence that they lead to higher mortality in patients with PCOS, or that all-cause mortality is higher in women with the syndrome.

Keywords: *Polycystic ovary syndrome; time; metabolic syndrome; diabetes mellitus, type 2; obesity; cardiovascular diseases; mental disorders; anxiety; depression; neoplasms*

INTRODUÇÃO

A anovulação por retrocontrole impróprio, referida mais comumente na literatura como Síndrome dos Ovários Policísticos, é uma das condições clínicas mais comuns dentre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6 a 16%, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado[1]. Na síndrome, os ovários, o hipotálamo e a hipófise são funcionantes; tem-se, entretanto, defeitos no sistema de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano associados a fatores externos que contribuem para a disfunção na produção de esteroides pelo ovário[2].

O excesso de androgênio intraovariano parece ser o responsável pela anovulação e pela formação de múltiplos cistos ovarianos[2]. O processo de esteroidogênese coordena a formação de androgênios pelas células da teca e de estrogênio pelas células da granulosa. Defeitos nesse processo (envolvendo os sistemas insulina/*insulin-like growth factor* [IGF], inibição/ativação, hormônio antimulleriano) causam uma resposta exagerada ao estímulo do hormônio luteinizante (LH) e uma disfunção na resposta de feedback negativo, que controlaria a secreção de androgênios quando os níveis de LH ultrapassassem o seu nível fisiológico[2]. Além disso, sabe-se que aproximadamente metade das pacientes com SOP apresenta alguma disfunção adrenal, e que o hiperinsulinismo é um importante fator externo para a desregulação da esteroidogênese (na medida em que estimula excessivamente o IGF-I, resultando em aumento da produção de androgênios pelo bloqueio do feedback negativo ao LH)[2]. Não se sabe ao certo em que local o processo patogênico é iniciado, havendo tanto hipóteses de origem central (disfunção hipotalâmica/hipofisária) quanto de origem periférica (disfunção ovariana ou da suprarrenal)[2].

Embora os casos de SOP não exibam um padrão claro de herança mendeliana, a frequência aumentada de casos de SOP em mulheres de uma mesma família foi relatada de forma consistente, sugerindo que fatores genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento da síndrome[3]. Atualmente, está bem estabelecido que a SOP apresenta traços genéticos complexos similares aos do diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) e aos da obesidade, e que tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais contribuem para a patogênese da SOP[3]. Condições que aumentem o risco da SOP são promissoras para investigação, particularmente a análise de fatores genéticos e ambientais, como disruptores endócrinos e estilo de vida[4].

A SOP apresenta manifestações clínicas muito heterogêneas, mas algumas características estão frequentemente presentes[2]: hiperandrogenismo (que inclui hirsutismo, acne, alopecia androgenética), irregularidade menstrual (geralmente oligo ou amenorreia), ovários policísticos ao exame de imagem e obesidade. Além disso, pode ocorrer *Acantosis nigricans* em pacientes que apresentam hiperinsulinemia, e as áreas mais frequentemente afetadas são a região axilar e o pescoço[2]. Ainda que, no geral, a idade de início da irregularidade menstrual não pareça ter impacto, mais tarde, no perfil hormonal/metabólico ou na morfologia ovariana à ultrassonografia em pacientes diagnosticadas com SOP[5], as alterações que ocorrem precocemente nas mulheres com SOP resultam em problemas de saúde a médio e longo prazo, objetivo desta revisão.

A busca da literatura foi realizada no Pubmed. Para a estratégia de busca, utilizou-se os termos MeSH *Polycystic Ovary Syndrome* e *time*, bem como os termos livres *Polycystic Ovary Syndrome*, *Stein-Leventhal Syndrome*, *Stein Leventhal Syndrome*, *Polycystic Ovarian Syndrome*, *Sclerocystic Ovarian Degeneration*, *Sclerocystic Ovary Syndrome, Long-term Consequence* e *Long-term effect*, sendo que os dois últimos incluíram o sinal de truncagem "*". Os termos livres mencionados utilizaram o *field tag* "[tw]", e a busca para os termos *Sclerocystic Ovarian Degeneration* e *Sclerocystic Ovary Syndrome* se deu da seguinte forma: Sclerocystic Ovar* [tw]. Foram identificados 229 artigos relacionando SOP e suas consequências tardias que foram publicados em periódicos indexados no Pubmed entre 1º de janeiro de 2010 e 19 de junho de 2020. Desses, excluiu-se 3 por não estarem em língua inglesa (2 em chinês, 1 em russo), 177 pelo título e pelo *abstract*, e 27 com base na análise do texto. Os 22 artigos restantes estão contemplados nesta revisão narrativa.

SÍNDROME METABÓLICA

De acordo com o *Panel III National Cholesterol Education Program and Adult Treatment* (NCEP: ATPIII), a síndrome metabólica é definida como a

presença de 3 ou mais das seguintes condições clínicas: obesidade central, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e glicemia de jejum elevada ou DM2 previamente diagnosticado[6]. É uma síndrome que está associada a aumento no risco de doenças cardiovasculares e a aumento de morbimortalidade de diversas outras patologias. Há muitos anos, constata-se uma maior prevalência de síndrome metabólica em mulheres com SOP. Como ilustrada na Figura 1, a possível relação entre SOP e síndrome metabólica pode estar centrada na resistência à insulina, pois vários dos achados (obesidade central, hipertrigliceridemia, HAS e DM2) são compartilhados por ambas as síndromes. Sendo ou não a resistência à insulina o cerne dessas duas patologias, há extensos dados na literatura e em artigos científicos bem delineados comprovando a maior prevalência de síndrome metabólica em mulheres com SOP[7-12].

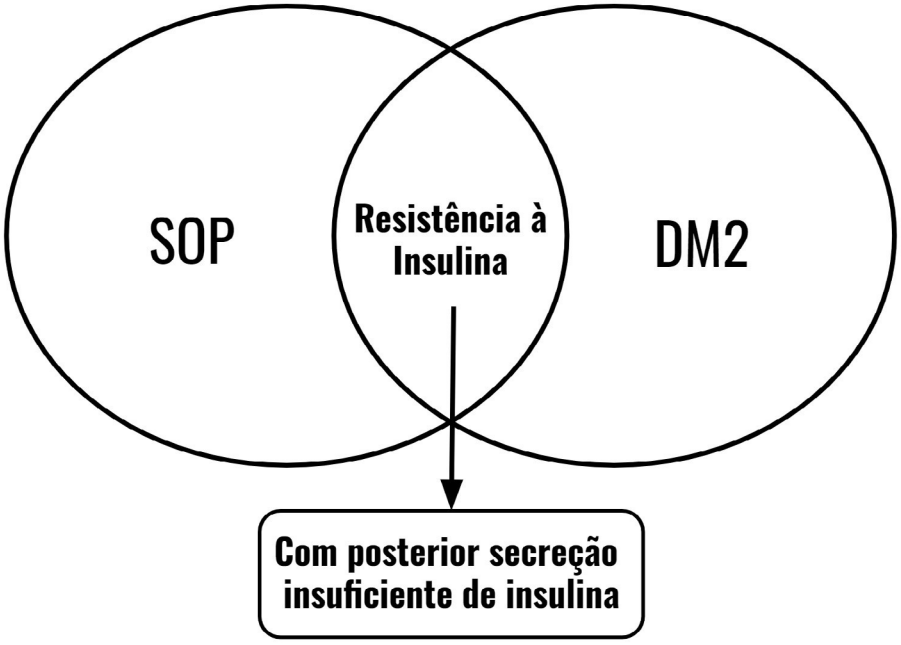

Figura 1: Provável relação entre Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

Metanálise recente, com 11 estudos de caso-controle, demonstrou maior prevalência de síndrome metabólica em mulheres entre 20 e 30 anos com SOP comparadas a mulheres sem SOP (*Odds Ratio* [OR]: 2,6; IC 95%, 1,3–5,5; P<0,05), ajustando para índice de massa corporal (IMC)[7]. De acordo com estudo de Zore et al.[8], a prevalência de síndrome metabólica em mulheres com SOP (definidas pelo critério do *National Institutes of Health* [NIH]) pode estar entre 33 e 43%, o que significa uma prevalência aproximadamente 2 vezes maior em relação à população em geral. Além disso, mulheres com o fenótipo hiperandrogênico de SOP apresentam maior prevalência de síndrome metabólica[9]. Por fim, um estudo de coorte prospectivo acompanhou, com a realização de exames de sangue e de medidas antropométricas, 84 pacientes com SOP e 87 pacientes sem SOP, demonstrando uma prevalência de síndrome metabólica de 23,8% em mulheres com SOP e de 8% na população em geral[10].

DIABETES

Mulheres com SOP podem ter um risco 8,8 vezes maior de desenvolverem DM2 e um risco 2,1 vezes maior de desenvolverem DM gestacional (DMG)[13], além de uma prevalência 6,5 vezes maior de DM não especificado[14]. Essas pacientes também apresentam uma prevalência de intolerância à glicose significativamente mais alta[15], bem como valores médios consideravelmente maiores para as concentrações séricas basais de insulina[14]. Ademais, a prevalência de SOP em pacientes com DM tipo 1 (DM1) pode chegar a 24%[16].

Um estudo prospectivo de base populacional, envolvendo 1702 pacientes (178 com SOP e 1524 no grupo controle [sem SOP]), revelou incidência de diabetes em 12,9 e em 4,9 por 1.000 pessoas-ano para SOP e controles, respectivamente. A incidência em mulheres com menos de 40 anos, com e sem SOP, foi de 13,4 (IC 95%, 8,6-20,8) e de

4,2 (IC 95%, 3,2–5,4), respectivamente (P=0,0001). O *Hazard Ratio* (HR) ajustado para mulheres de até 40 anos foi de 4,9 (IC 95%, 2,5–9,3). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos estudados após a idade de 40 anos[17].

Um aspecto interessante é a relação entre os fenótipos da SOP e a prevalência de resistência à insulina. Fenótipos A (hirsutismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos) e B (hirsutismo e disfunção ovulatória) apresentaram taxas mais altas de resistência à insulina quando comparados à população em geral, independentemente do IMC, o que não ocorreu nos fenótipos C e D (hirsutismo e ovário policístico, e disfunção ovulatória e ovário policístico, respectivamente), sugerindo que o hiperandrogenismo contribui para a resistência à insulina[8].

Além disso, a hiperinsulinemia inibe a produção hepática de globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), elevando o nível sérico de testosterona livre. Níveis aumentados de androgênio facilitam a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo visceral, o que exacerba a resistência à insulina e o fenótipo clássico da SOP, relacionado com hiperandrogenismo, oligo-ovulação e ovários policísticos[18].

OBESIDADE

A relação entre obesidade e SOP é complexa e não totalmente compreendida. Apesar da importância da obesidade, ela não é tipicamente o desfecho primário em estudos longitudinais que avaliam outros desfechos de longo prazo da SOP, além de que vários estudos utilizam grupos com SOP e grupos controle com IMC pareado. Dessarte, pode ser difícil determinar a verdadeira prevalência de sobrepeso/obesidade em estudos de base não populacional[19].

A despeito de não se compreender totalmente a relação entre as duas condições, estudos demonstram uma maior prevalência de obesidade em pacientes com SOP[20-22], que – segundo metanálise de Lim et al.[21] – situa-se em 61%. Todavia, uma metanálise conduzida por Lizneva et al.[23] sugere que essa aparente maior prevalência pode se dever a um viés de taxa de admissão (viés de Berkson), um subtipo de viés de seleção, em que – na verdade – a aparente maior prevalência se deve ao fato de que mulheres obesas são mais frequentemente encaminhadas para avaliação de SOP do que mulheres magras, uma vez que – em populações não enviesadas – as mulheres diagnosticadas com SOP apresentam menor IMC e menor prevalência de obesidade em comparação a mulheres diagnosticadas em configurações convencionais de encaminhamento (enviesadas). Essa linha de pensamento é corroborada por outro estudo de Lizneva et al.[24], visto que – a despeito de taxas variáveis de obesidade nas diversas populações – tem-se uma prevalência de SOP relativamente estável a nível mundial quando utilizados os critérios do NIH para definição da síndrome.

A patogênese da obesidade e da SOP compartilham vários pontos em comum, com um papel chave da resistência à insulina e da hiperinsulinemia. Um estudo de revisão sobre o desenvolvimento de SOP e de obesidade em meninas adolescentes encontrou que o excesso de tecido adiposo abdominal (AT) inicia aberrações metabólicas e endócrinas centrais na progressão da SOP[25]. Como exemplo, o AT impacta a ação da insulina, que colabora para a progressão do hiperandrogenismo. Níveis elevados de androgênio comprometem a absorção de glicose, contribuindo para a resistência à insulina, a qual aumenta o depósito de gordura visceral, formando um círculo vicioso. A distribuição de gordura corporal é influenciada pela testosterona, a qual diminui a lipólise de gordura subcutânea e influencia a distribuição de adipócitos. A Figura 2 ilustra esses mecanismos patogênicos, que podem explicar por que meninas com SOP apresentam aumento do tecido adiposo visceral independentemente do IMC. No entanto, permanece incerto se a obesidade precede a SOP ou vice-versa[25]. Em uma coorte prospectiva[26], o grupo de mulheres com SOP e peso normal, comparado ao grupo controle (sem SOP e pareado pelo IMC), apresentou uma conversão exagerada de células tronco adiposas abdominais subcutâneas anormais em pré-adipócitos e conteúdo lipídico adipocitário aumentado durante a maturação *in vitro*, o que se correlacionou positivamente com os níveis de androgênios. Esses achados são insuficientes para conclusões clínicas, no entanto levantam hipóteses para estudos de mecanismos fisiopatológicos.

Mesmo que a complexa relação entre SOP e obesidade não esteja esclarecida, a ocorrência dessas condições simultaneamente determina um fenótipo de maior risco[22,25,27], com uma maior severidade das consequências negativas à saúde de ambas as condições. Reconhecidamente, a obesidade na infância e na adolescência aumenta o risco de SOP[28,29], sendo importante detectar meninas com sobrepeso e com obesidade na adolescência (ou até mesmo antes), porque o adequado aconselhamento, prevenção e tratamento precoce dos distúrbios metabólicos podem minimizar desfechos clínicos deletérios[25,30]. Além disso, pacientes com SOP obesas se beneficiam de redução de peso; frequentemente, a redução de peso leva à regulação do ciclo menstrual (ciclos ovulatórios) e ao reestabelecimento da fertilidade[31].

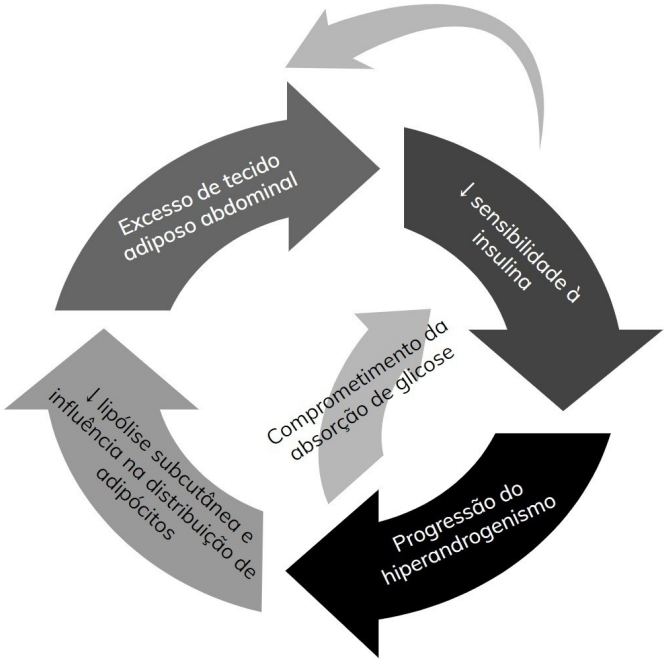

Figura 2: Ciclo vicioso relacionando a obesidade à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), segundo Vilmann et al.[25].

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

Apesar de estudos controversos[32,33], pesquisas demonstram que a incidência de HAS, de dislipidemia e de doenças cardiovasculares é maior em mulheres com SOP do que em mulheres sem a síndrome (HR: 1.7, P < 0,001)[34]. O risco relativo (RR) de síndrome coronariana e de acidente vascular encefálico (AVE) fatal e não fatal é de 2,02 (IC 95%, 1,47–2,76)[35]. Ainda, como ilustrado na Figura 3, verifica-se maior prevalência de hospitalizações nas mulheres com SOP por todos os distúrbios circulatórios, incluindo distúrbio hipertensivo (3,8 vs. 0,7%), cardiopatia isquêmica e outras formas de cardiopatia (0,8 vs. 0,2% e 1,7 vs. 1,0%, respectivamente), doenças cerebrovasculares (0,6 vs. 0,2%) e doença arterial ou venosa (11,4 vs. 6,2% no geral; 0,5 vs. 0,2% e 10,4 vs. 5,6% para doença arterial e venosa, respectivamente)[20].

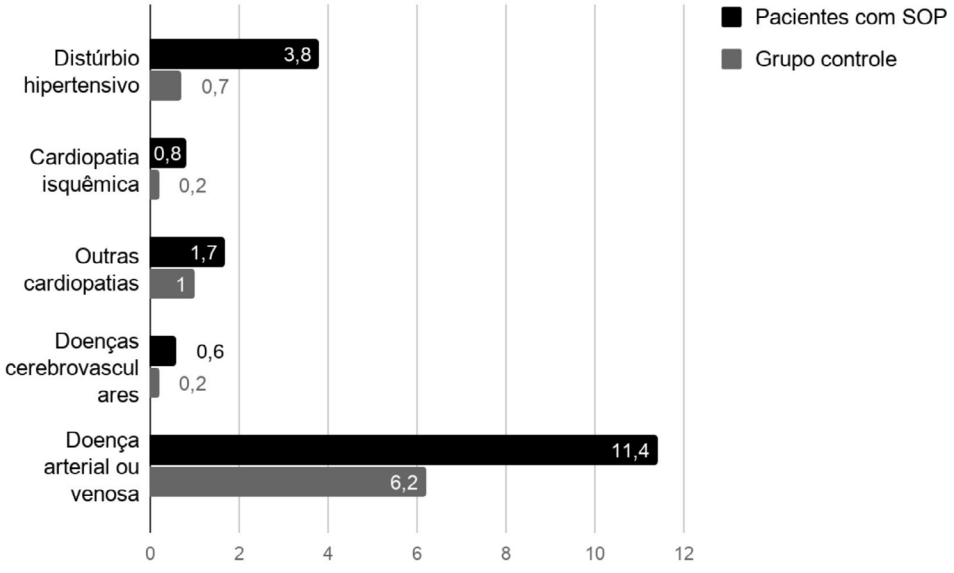

Figura 3: Prevalências de hospitalizações (%) por distúrbios cardiovasculares em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), segundo estudo de coorte retrospectivo de Hart et al.[20].

Além de uma maior prevalência de fatores de risco para distúrbios cardiovasculares dentre as mulheres com SOP, outros fatores – como o atraso de condução interatrial (19 ± 7,4 vs. 15 ± 6,4 ms, P = 0,035) e intra-atrial (8,5 [1–19] vs. 5 ms [1–20], P = 0,026), volumes e frações de esvaziamento passivo do átrio esquerdo diminuídos (12,54 ± 4,39 vs. 15,28 ± 3,85 mL/m^2, P = 0,004 e 54,4 [21–69] vs. 59,1% [28–74], P = 0,008, respectivamente)[36] e uma dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) média combinada 3,4% menor (IC 95%, 1,9–4,9) do que as mulheres sem SOP[37] – parecem estar relacionados às maiores incidências de distúrbios cardiovasculares entre as mulheres com a síndrome. Não obstante essa maior incidência de desfechos definitivos e de desfechos intermediários, não existem evidências de maior mortalidade em pacientes com SOP por causas cardiovasculares[38-40], tampouco de maior mortalidade por todas as causas[39].

Ademais, foi demonstrado – em uma metanálise de 19 estudos (n = 1123) – que a espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas de mulheres com SOP é significativamente mais alta do que no grupo controle (P < 0,0001)[41], o que está em concordância com os dados do estudo transversal de Jabbour et al.[42] sobre o mesmo tema (0,49 ± 0,04 mm vs. 0,37 ± 0,04 mm, P < 0,001).

Apesar de os mecanismos subjacentes a essas disfunções ainda não terem sido completamente elucidados, diversos estudos conseguiram demonstrar correlações significativas entre as alterações vasculares e a resistência insulínica. Num ensaio clínico randomizado (ECR) com modelo animal, notou-se que a disfunção endotelial – semelhante àquela observada nas pacientes com SOP – é provavelmente um resultado direto das reduções induzidas pelo hiperandrogenismo na sensibilidade à insulina[43]. Em um ECR, mulheres com SOP foram tratadas com metformina ou pílula anticoncepcional oral para avaliar a interação entre resistência à insulina e função endotelial, e encontrou-se aumento na dilatação mediada por fluxo apenas com a metformina (+2,2% ± 4,8%)[44].

DISTÚRBIOS PSÍQUICOS

Há uma ligação consistente entre SOP e problemas de saúde mental, incluindo maior prevalência de depressão e de ansiedade, além da existência de menor satisfação sexual e de menor qualidade de vida em pacientes com a síndrome[8]. Sugere-se que as manifestações físicas da SOP, como hirsutismo e acne, obesidade, assim como as preocupações com consequências a longo prazo, levem à redução da autoestima e da qualidade de vida. Além disso, originam sentimentos de estigmatização social, menor satisfação com a imagem corporal e preocupações com relação à saúde e à fertilidade[8].

Segundo metanálise conduzida por Cooney et al.[45], a prevalência mediana de depressão em pacientes com SOP situa-se em 36,6% (IQR: 22,3%, 50,0%), contra 14,2% (IQR: 10,7%, 22,2%) no grupo controle (sem SOP); no caso da ansiedade, por sua vez, a prevalência mediana em pacientes com SOP situa-se em 41,9% (IQR: 13,6%, 52,0%), contra 8,5% (IQR: 3,3%, 12,0%) no grupo controle (sem SOP). A Figura 4 ilustra esses dados.

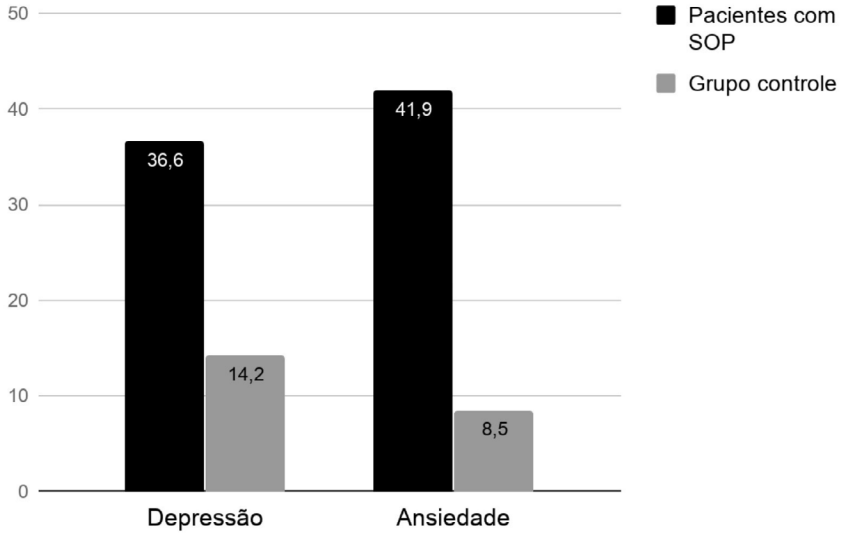

Figura 4: Prevalência mediana (%) de depressão e de ansiedade em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), segundo metanálise de Cooney et al.[45].

A terapia cognitivo-comportamental (TCC), quando associada a mudanças no estilo de vida, mostrou-se benéfica na melhora da qualidade de vida em pacientes com SOP e depressão[45]. Essas intervenções foram associadas à resposta autonômica reduzida a um estressor laboratorial, sugerindo uma relação potencial entre a TCC, a perda de peso e a modulação da resposta ao estresse[46].

CÂNCER

Devido às alterações hormonais envolvidas na fisiopatologia da SOP, foram levantadas hipóteses de que algumas neoplasias poderiam ser mais prevalentes em mulheres acometidas pela síndrome. As neoplasias que estariam mais diretamente associadas ao desbalanço hormonal seriam as que acometem primariamente tecidos e órgãos-alvo dos hormônios esteroides. Entretanto, foi constatada uma maior prevalência de neoplasias também em outros locais, indicando que o espectro de consequências a longo prazo da SOP é muito mais amplo do que se pensava inicialmente[19].

Em mulheres em idade reprodutiva com idade inferior a 54 anos, uma metanálise com 4 estudos observacionais demonstrou significância estatística entre câncer de endométrio (OR: 4,05; IC 95%, 2,42–6,76; P < 0,00001) e câncer de ovário (OR: 2,52; IC 95%, 1,08–5,89; P < 0,03) em mulheres com SOP comparadas com mulheres sem a síndrome[47]. Além disso, um estudo de coorte retrospectivo com mulheres suecas em idade reprodutiva (< 51 anos) revelou maior incidência de câncer de endométrio (HR: 6,45; IC 95%, 3,65–11,40), de ovário (HR 2,55; IC 95%, 1,45–4,50) de pâncreas (HR: 6,68; IC 95%, 2,49–17,91) e de rim (HR 4,57; IC 95%, 1,71–12,22) em mulheres com SOP[48]. Diversas outras neoplasias foram analisadas em muitos estudos, porém não houve incidência significativamente maior. A Tabela 1 ilustra algumas medidas de associação dos diferentes tipos de cânceres mencionados.

Tabela 1: Resumo de medidas de associação de cânceres endometrial, ovariano, pancreático e renal em mulheres com SOP, em relação ao grupo controle, segundo metanálise de Barry et al.[47] e estudo de coorte retrospectivo de Yin et al.[48].

Câncer	$HR_{(1)}$	$OR_{(2)}$
Endometrial	6,45 (3,65-11,40)	4,05 (2,42-6,76)
Ovariano	2,55 (1,45-4,50)	2,52 (1,08-5,89)
Pancreático	6,68 (2,49-17,91)	
Renal	4,57 (1,71-12,22)	

HR = hazard ratio; OR = odds ratio; (1) = idades inferiores a 51 anos; (2) = idades inferiores a 54 anos.

CONCLUSÃO

A SOP é uma doença que tem seu diagnóstico mais frequente na adolescência, e que possui um espectro disfuncional em múltiplos sistemas orgânicos – reprodutivo, metabólico, hormonal, cardiovascular e psíquico. Há fortes evidências – fundamentadas em estudos longitudinais, transversais, ensaios clínicos randomizados e metanálises – de que as consequências a longo prazo da SOP incluem síndrome metabólica, diabetes, distúrbios cardiovasculares, distúrbios psíquicos e algumas neoplasias. Apesar das complicações cardiovasculares, não existem evidências de que estas levem a maior mortalidade em pacientes com SOP, tampouco de que a mortalidade por todas as causas seja maior nessas mulheres. A associação da síndrome com a obesidade permanece incerta, com alguns estudos mostrando uma maior prevalência de obesidade em pacientes com SOP, e outros apontando que isso se deve a viés de seleção. Não obstante, sabe-se que a ocorrência simultânea de SOP e de obesidade determina um fenótipo de maior risco, bem como que o adequado aconselhamento, prevenção e tratamento precoce dos distúrbios metabólicos podem minimizar desfechos clínicos deletérios. As pacientes obesas com SOP se beneficiam de redução de peso, com impacto clínico no ciclo menstrual e na capacidade reprodutiva. Dessa forma, a mudança comportamental e de hábitos de vida e alimentares tem forte impacto e grandes benefícios físicos e psicológicos. O fator genético parece ser fundamental tanto nas manifestações clínicas da SOP quanto na relação da síndrome com outras doenças – podendo exacerbar ou minimizar os sintomas. Embora algumas consequências da SOP a longo prazo, como distúrbios cardiovasculares e diabetes, tenham sido bastante estudadas, outras – como distúrbios psiquiátricos – requerem mais estudos e investimentos. Por fim, o ginecologista – que frequentemente tem o primeiro contato com pacientes com SOP – deve esclarecer sobre as consequências e sobre o impacto dessa síndrome na vida da paciente, orientando medidas para diminuir fatores de risco e para modificar precocemente hábitos e costumes.

Agradecimentos

Agradecemos ao Leonardo Ferreira Subda (Faculdade de Medicina – UFRGS) pelos comentários sobre o manuscrito; agradecemos à Raquel da Rocha Schimitt Domingos (Biblioteca FAMED/HCPA – UFRGS) pelo auxílio na busca dos artigos analisados.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Rosa-e-Silva ACJS. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. p. 1-15.

2. Accetta SG, Abeche AM, Lubianca JN, Bombassaro R. Ginecologia infanto-puberal: puberdade e menarca, distúrbio menstrual e dismenorreia. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, organizadores. *Rotinas em ginecologia*. 6a ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 67-81.

3. Unluturk U, Harmanci A, Kocaefe C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-gamma. *PPAR Res*. 2007;2007:1-23.

4. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-33.

5. Livadas S, Christou M, Economou F, Karachalios A, Xyrafis X, Boutzios G, et al. Menstrual irregularities in PCOS. Does it matter when it starts? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(6):334-7.

6. Eckel RH. Síndrome metabólica. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Medicina interna de Harrison*. 20a ed. Porto Alegre: AMGH; 2020. p. 2903-8.

7. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Noroozzadeh M, Farahmand M, Dovom MR, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):169-84.

8. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic ovarian syndrome: long-term health consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):271-81.

9. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1389-95.

10. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1271-4.

11. Wilson EE. Síndrome do ovário policístico e hiperandrogenismo. In: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, organizadores. *Ginecologia de Williams*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 460-80.

12. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36.

13. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E447-52.

14. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*. 1992;57(3):505-13.

15. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):165-9.

16. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):639-48.

17. Jaliseh HK, Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: a long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2017;108(6):1078-84.

18. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1996;10(2):221-47.

19. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):794-809.

20. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):911-9.

21. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.

22. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):123-47.

23. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamong MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1510-20

24. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.

25. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(5-6):269-78.

26. Fisch SC, Nikou AF, Wright EA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, et al. Precocious subcutaneous abdominal stem cell development to adipocytes in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1367-76.

27. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): long-term metabolic consequences. *Metab Clin Exp*. 2018;86:33-43.

28. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):891-8.

29. Solorzano CMB, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction*. 2010;140(3):399-410.

30. Bhathena RK. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(2):105-10.

31. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 [Internet]. Melbourne: Monash University; 2018 [citado em 29 nov 2020]. Disponível em: https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline

32. Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Woźniakowska E, Solski J, Tarach JS, Paszkowski T. Polycystic ovary syndrome: clinical implication in perimenopause. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(6):348-51.

33. Doroszewska K, Milewicz T, Mrozińska S, Janeczko J, Rokicki R, Janeczko M, et al. Blood pressure in postmenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):94-8.

34. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1-12.

35. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):495-500.

36. Gazi E, Gencer M, Hanci V, Temiz A, Altun B, Barutcu A, et al. Atrial conduction time, and left atrial mechanical and electromechanical functions in patients with polycystic ovary syndrome: interatrial conduction delay. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(6):217-21.

37. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJA, Aziz N, Green DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):438-46.

38. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(7):581-6.

39. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*. 2000;3(2):101-5.

40. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev*. 2003;24(3):302-12.

41. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112-26.

42. Jabbour R, Ott J, Eppel W, Frigo P. Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles. *PLoS ONE*. 2020;15(4):1-19.

43. Hurliman A, Brown JK, Maille N, Mandala M, Casson P, Osol G. Hyperandrogenism and insulin resistance, not changes in body weight, mediate the development of endothelial dysfunction in a female rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endocrinology*. 2015;156(11):4071-80.

44. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril*. 2010;93(1):184-91.

45. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32:1075-91.

46. Cooney LG, Milman LW, Hantsoo L, Kornfield S, Sammel MD, Allison KC, et al. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018;110(1):161-71.

47. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 14;20(5):748-58.

48. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):106-7.

Recebido: 20 set, 2020
Aceito: 3 dez, 2020