

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: MITO OU REALIDADE?

Uma visão unitária da fisiopatologia ovariana e crítica ao “Consenso de Rotterdam 2003”.

Toda a fisiologia da reprodução está centrada na liberação periódica de um óvulo, cujo objetivo final é a perpetuação da espécie. Para que isto aconteça é necessário uma adequada função ovariana, onde a ovulação e secreção de esteroides sexuais ocorram de uma maneira regular e finamente sincronizada. Estes eventos dependerão da presença de uma população folicular adequada, que responderá a estímulos específicos de outros centros que integram o chamado eixo cortex-hipotálamo-hipófise-ovário. Este eixo, por sua vez, é modulado por delicados mecanismos de interação, que envolvem emoções; neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA, endorfinas); fatores liberadores e inibidores hipotalâmicos (GnRH, TRH, PIF); hormônios hipofisários (FSH, LH, ACTH, TSH, prolactina), esteroides produzidos nos ovários e supra-renais (estrogênios, androgênios, progestogênios, corticóides); hormônios tireoideanos; enzimas específicas que atuam em cada passo da esteroidogênese ovariana e supra-renal; insulina; proteínas carreadoras tipo SHBG e IGFBPs; receptores celulares; prostaglandinas; relações intrácrinas, autócrinas e parácrinas mediadas pelos próprios esteroides e por diversos fatores de crescimento e de transformação; inibinas; ativinas; citocinas; leptina; intensidade da atividade física; dieta; além de uma adequada função hepática e de um peso corporal próximo do ideal (IMC entre 20 e 25). Esta enorme lista de fatores que podem interferir na

função do eixo reprodutivo está certamente incompleta. Muitos não foram citados e, à medida que as ciências básicas forem avançando, novos conhecimentos da fisiologia reprodutiva serão incorporados e novos mecanismos de interferência serão descritos, o que equivale dizer na prática, que outras causas surgirão e irão contribuir para um bloqueio maior ou menor da função ovariana.

Uma alteração em qualquer destes elementos, dependendo da intensidade, poderá resultar na função inadequada do eixo C-H-H-O, levando a uma secreção inadequada dos esteróides, com eventuais manifestações clínicas como distúrbios menstruais, anovulação, resistência periférica à insulina e suas repercussões cardio-metabólicas tardias, hiperandrogenismo, hiperprolactinemia, etc.

É importante salientar que as funções específicas do ovário – ovulação e secreção - não são independentes ou autônomas. Ao contrário, são absolutamente integradas e coordenadas, pois, para que ocorra a ovulação será necessária a secreção do estradiol pelo folículo dominante em um preciso momento do ciclo, em quantidades e duração adequadas, que permitam, através dos mecanismos de feedback, a liberação do pico ovulatório do LH. É portanto, o folículo dominante, mais precisamente, o estradiol por ele secretado, que irá reger a sincronização do ciclo reprodutivo. Da mesma forma, não ocorrendo a ovulação, não haverá uma secreção adequada dos esteroides.

Esta visão unitária é fundamental, porque engloba e simplifica a compreensão da fisiopatologia ovariana, que estará resumida em última análise, a duas situações básicas:

1 - Secreção inadequada de esteróides, representada pela insuficiência lútea.

2 - Anovulação, aqui incluída a discutível síndrome de LUF (Luteinized Unruptured Follicle)

Estes quadros caracterizam as etapas evolutivas de um bloqueio progressivo da função ovariana, qualquer que seja a causa etiológica, e se situam num espectro que transita da insuficiência lútea à amenorréia.

Se tomarmos por exemplo uma mulher fértil, sem nenhuma alteração hormonal e criarmos uma situação de elevação progressiva da prolactina através da administração de sulpiride, ou a submetemos a uma atividade física intensa e prolongada, ou a um regime drástico de perda de peso ou ainda administrarmos doses suprafisiológicas de androgênios, veremos que ela iniciará um quadro de insuficiência lútea, evoluindo para a anovulação, irregularidades menstruais e finalmente a amenorréia. O quadro clínico, qualquer que seja a causa, será proporcional à intensidade do bloqueio, e, com exceção da insuficiência lútea, o denominador comum a todos é a anovulação crônica, que se expressa morfológicamente pela presença de ovários policísticos.

A anovulação crônica por sua vez, poderá se apresentar com várias roupagens, dependendo da ótica sob a qual é focalizada. Assim, poderá se manifestar com o rótulo de anovulação, de oligomenorreia, de amenorreia, de hirsutismo ou hiperandrôgenismo, de hemorragia uterina disfuncional, de síndrome dos ovários policísticos, de hiperprolactinemia ou de infertilidade. Isto deve ficar bem claro, porque todos estes quadros, que são tratados em textos e congressos médicos como se fossem entidades nosológicas distintas, são na realidade enfoques diferentes de um mesmo fenômeno que é a anovulação

crônica. É exatamente esta diversidade de rótulos e capítulos que confundem muitos colegas, dando a falsa impressão de que a fisiopatologia endócrina é ampla e complicada.

ANOVULAÇÃO CRÔNICA / OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A anovulação crônica representa uma etapa mais avançada do bloqueio progressivo da função ovariana.

Foi o achado de ovários policísticos semelhantes aos descritos por Stein e Leventhal, em portadora de uma síndrome adreno-genital, que alertou-me para a sua ocorrência em outras situações nas quais a anovulação achava-se presente.

Tudo começou em 1959, quando cursava o 4º ano de medicina e me foi encaminhado um caso de pseudo-hermafroditismo feminino por hiperplasia congênita da supra-renal. A paciente foi extensa e minuciosamente estudada em todos os aspectos clínicos, endocrinológicos, morfométricos, funcionais e psicológicos, resultando no meu primeiro trabalho científico publicado (Hiperplasia Suprarrenal Congênita. Rev de Ginecol e D'Obstet 1963; 6:179-198. O fato que particularmente chamou minha atenção, foi o aspecto morfológico e histopatológico dos ovários, que se mostravam absolutamente idênticos aos ovários policísticos descritos por Stein e Leventhal, na síndrome que leva o nome destes autores. Já naquela época chamei a atenção para o que, somente mais tarde, foi descrito como forma de manifestação tardia, ou não clássica, ou adulta da hiperplasia congênita da supra-renal. Transcrevo o último comentário deste trabalho, lembrando que foi escrito em 1960 e

publicado em 1963: - “A este respeito julgamos que muitos casos rotulados como síndrome de Stein-Leventhal, não passam de uma hiperplasia supra-renal moderada e que o exame histológico dos ovários nestes casos, não confirma o diagnóstico da síndrome. Acrescente-se o fato de que em muitos casos de “Stein-Leventhal” foram achados os 17 cetoesteroides ligeiramente elevados e nos quais o tratamento pela cortisona era seguido de cura. Para se fazer então um diagnóstico correto de Stein-Leventhal temos que excluir inicialmente a hiperplasia supra-renal. É pelo desconhecimento desta, que alguns casos de Stein-Leventhal regredem e outros não, com a corticoterapia”.

Curioso, nos critérios de diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos emitidos na conferência de consenso do National Institute of Health – EUA, 1990 (vide adiante), em seu terceiro item assinala: - Exclusão de outras patologias. *Estão chamando a atenção agora, para o que foi escrito há mais de 40 anos.*

Desde então, comecei a achar essa história de síndrome de “Stein e Leventhal” ou dos ovários policísticos mal contada.

Voltemos à anovulação crônica. Esta denominação refere-se a situações em que ocorrem falhas repetidas da ovulação, provocadas por interferências nos mecanismos de feedback do eixo C-H-H-O.

Para entendermos melhor este quadro, alguns fatos devem ser destacados. O ovário é um órgão dinâmico, que nunca encontra-se em repouso absoluto. Desde a 20ª semana de vida intra-uterina até a pós-menopausa tardia, apresenta sinais de intensa e ininterrupta atividade. O fenômeno mais marcante desta atividade é a maturação parcial e subsequente atresia folicular

e ele não depende da presença das gonadotrofinas hipofisárias. Estas atuarão somente nos folículos secundários, após a puberdade, quando a secreção hormonal e a ovulação tornarem-se o epifenômeno da fisiologia reprodutiva. Na vida fetal, a maturação folicular até a formação do antro e posterior atresia irá consumir cerca de 80% da população folicular inicial dos ovários, ou seja, os 7 milhões de oócitos encontrados por volta da vigésima semana da vida intra-uterina estarão reduzidos a cerca de um milhão e meio ao nascer. Este processo de espoliação folicular continuará durante a infância até o início da puberdade, quando então contará com 300 a 450 mil óvulos. Estes números expressam bem a constante atividade do órgão, desde a vida intra-uterina. Em um dado momento, haverá sempre dezenas de folículos em fase inicial de maturação e outros tantos em regressão, pois este fenômeno obedece a um determinismo inerente ao próprio folículo. Por ocasião da puberdade, com a elevação das gonadotrofinas, o ovário tornará então, funcionalmente ativo e a maturação folicular progredirá até o estágio de folículo maduro, seguido de ovulação e posterior transformação em corpo lúteo. O conhecimento desta constante atividade ovariana ajuda a entender o acúmulo de folículos subcapsulares que ocorre na anovulação crônica.

Como vimos na visão unitária da fisiopatologia ovariana, existem inúmeras situações e circunstâncias que poderão interferir direta ou indiretamente no eixo C-H-H-O. Dependendo da intensidade desta interferência, a paciente poderá ter a sua função ovulatória suprimida. Portanto, a anovulação em si poderá resultar de um simples distúrbio funcional temporário do eixo, ou traduzir uma manifestação paralela de outras patologias, algumas graves, que podem colocar em risco a vida da paciente, tais como

tumores cerebrais, tumores hipofisários, carcinoma da supra-renal ou do ovário e a síndrome plurimetabólica ou simplesmente metabólica.

Uma vez estabelecida a anovulação, qualquer que seja a causa, na presença de quantidades basais ou pouco aumentadas de LH e de uma população folicular adequada, a resposta ovariana será invariavelmente a mesma: torna-se policístico e passa a produzir maiores quantidades de androgênios, pois este é o selo da anovulação crônica.

Como explicar estas alterações ovarianas? Sabemos que o perfil hormonal das anovuladoras crônicas revelam quase sempre o FSH pouco diminuído ou normal, LH um pouco aumentado ou normal (consequentemente a relação LH/FSH poderá encontrar-se elevada, tipo 2:1 ou 3:1 - o que não tem a menor importância clínica e nem é condição "sine qua non" para se fazer o diagnóstico), a androstanediona, testosterona e estrona pouco elevadas e a SHBG baixa.

Os baixos níveis de FSH estimularão um crescimento limitado de uma série de folículos primários, medindo de 2 a 6 mm de diâmetro, que não chegarão nunca ao estágio de folículo maduro. Estes folículos se acumularão abaixo da albugínia, dando ao ovário um aspecto policístico. Tais folículos permanecerão subcapsulares por um certo período, até que entrem em atresia. À medida que estes folículos regridem, novos irão crescer, substituindo os anteriores, mantendo assim o aspecto policístico dos ovários. As células da teca destes folículos atrésicos serão reincorporados ao estroma de onde se originaram e sob o estímulo tônico do LH e potencializado pela hiperinsulinemia freqüentemente associada ao quadro, continuarão secretando os esteroides

que são próprios deste compartimento, ou sejam, androstenediona e testosterona. Estes androgênios exercerão efeitos intra-ovarianos, provocando o espessamento da albugínia e acelerando a atresia folicular. Exercerão também, efeitos extra-ovarianos, como as manifestações clínicas de hiperandrôgenismo, a diminuição da SHBG permitindo maiores quantidades de androgênios e estrogênios livres, a conversão periférica em estrogênios que, por sua vez, irão interferir nos mecanismos de feedback aumentando a sensibilidade da resposta do LH ao GnRH e inibindo o FSH (juntamente com a inibina dos diversos folículos subcapsulares). O FSH baixo, não conseguirá promover o crescimento folicular aos estágios mais avançados, capazes de produzir o pico pré-ovulatório de estradiol, perpetuando assim, o estado anovulatório (mantendo o “steady state”). Por outro lado, o estímulo crônico e às vezes aumentado de LH provocará uma hiperplasia do estroma ovariano, que resultará no aumento de volume do mesmo. O resultado morfológico final será ovários bilateralmente aumentados (o tamanho será proporcional ao tempo de duração do estado anovulatório e à quantidade do LH circulante), hipertecose, superfície lisa e brilhante, ausência de corpo lúteo e espessamento da cápsula.

Portanto, falar de anovulação crônica é falar de ovários policísticos. Em outras palavras, ovários policísticos resultam de um estado anovulatório crônico, seja por alteração dos mecanismos de retro controle do eixo C-H-H-O, ou por qualquer distúrbio ou patologia que nele possa interferir. Melhor ainda, anovulação é fator desencadeante, ovário policístico é consequência.

Se levantarmos a literatura, veremos que a presença de ovários policísticos foi relatada em praticamente todas as patologias associadas a

anovulação, tais como tumores funcionantes no ovário contralateral, adenomas e carcinomas da supra-renal, síndrome de Cushing, hiperplasia congênita da supra-renal, síndromes de galactorreia e amenorreia, prolactinomas, hiperprolactinemia (atualmente agrupadas sob o rótulo de estados hiperprolactinêmicos), adenoma hipofisário secretor de LH, obesidade, hipotireoidismo, epilepsia de lobo temporal e distúrbios emocionais. Acontece que na maioria destas patologias, o aspecto dos ovários é fator secundário, ninguém os procura, pois a atenção estará voltada para os sinais e sintomas de cada caso, sem nos preocupar se os ovários estão policísticos ou se o endométrio está hiperplásico. Perceberam que Stein e Leventhal poderiam ter descrito a “Síndrome do endométrio em proliferação persistente” se, nestas mesmas pacientes, tivessem tomado como base o aspecto histológico do endométrio em vez do ovário? Torna-se evidente que “ovários policísticos” não é uma síndrome bem definida, como foi inicialmente descrita. Na verdade esta síndrome não existe, pois é tão somente a expressão morfológica dos ovários nas situações de anovulação crônica, assim como o endométrio nestes casos, obrigatoriamente estará em proliferação persistente ou hiperplásico, ou quem sabe, já transformado em adenocarcinoma.

Quanto mais nos aprofundarmos nos mecanismos que regulam o eixo C-H-H-O, mais causas de “ovários policísticos” iremos descobrir. Hoje fala-se muito em formas de manifestação tardia da hiperplasia congênita da supra-renal como causa de hirsutismo, associada a ovários policísticos. Ora, esta patologia sempre existiu. Quem sabe se entre as sete pacientes originalmente descritas por Stein e Leventhal não estariam incluídas alguns destes casos, pois a sua identificação somente tornou-se possível depois que os avanços nas

técnicas laboratoriais conseguiram dosar a 17-OH progesterona sérica. Também fatores neurológicos podem interferir na modulação do GnRH e contribuir para o desenvolvimento de ovários policísticos. Pacientes com epilepsia de lobo temporal apresentam alta incidência de distúrbios reprodutivos, com uma ocorrência de ovários policísticos em 20% dos casos. Este fato se deve à proximidade do lobo temporal com a amígdala, que é parte distinta do sistema límbico e tem extensas e diretas conexões neuronais com os núcleos ventromedial e pré-ótico hipotalâmicos, que estão envolvidos na secreção pulsátil do GnRH.

Como estamos avançando cada vez mais nos conhecimentos da fisiologia reprodutiva, começam a ser descritos vários defeitos enzimáticos que podem ocorrer nas diversas etapas da esteroidogênese da supra-renal e ovário, associadas a ovários policísticos. Eis alguns: deficiência da 3β hidroxisteroide dehidrogenase, deficiência da 17-ceto redutase ovariana, alterações do citocromo P 450c 17- α e elevação da 5α redutase. É óbvio que, se a paciente apresenta os ovários policísticos é porque não está ovulando e se não está ovulando, as diversas etapas da esteroidogênese e, por conseguinte, suas enzimas poderão estar alteradas. É procurar e achar. Por fim citemos a relação íntima dos quadros de resistência periférica à insulina, provocando um hiperinsulinismo e alterações dos IGFs e IGFbps que deságuam num hiperandrôgenismo com ou sem “acantosis nigricans”, levando à anovulação crônica e conseqüentemente aos ovários policísticos. Será esta a causa definitiva, a chave para desvendar o mistério dos ovários policísticos? Claro que não. A etiologia dos ovários policísticos jamais será conhecida, simplesmente porque não existe uma causa única. Todas as situações que

levam a anovulação, levam também aos ovários policísticos, desde que hajam quantidades fisiológicas de gonadotrofinas e uma população folicular adequada.

Então como fica a famosa “síndrome dos ovários policísticos” ou de “Stein e Leventhal”?

Embora descrita inicialmente como “doença esclerocística do ovário” em 1844 por Chereaux, coube a Irving F. Stein e Michael L. Leventhal, em 1935 o mérito da delimitação de um quadro clínico razoavelmente homogêneo (infertilidade, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo, obesidade) e com características macroscópicas e histopatológicas dos ovários típicas, que eram imprescindíveis na comprovação diagnóstica. Para fechar o quadro de uma síndrome, mostraram os resultados favoráveis mediante uma conduta cirúrgica uniforme (ressecção em cunha de um terço ou metade de ambos os ovários). Estes autores relataram sete casos de pacientes amenorreicas, nas quais foram encontrados aumento bilateral dos ovários por meio da pneumopelvigrafia. A ressecção cuneiforme bilateral dos ovários restaurou os ciclos menstruais normais nas sete pacientes e duas delas engravidaram. Foi Jo Vincent Meigs quem, em 1949, empregou pela primeira vez o termo “síndrome de Stein e Leventhal”.

Convenhamos que naquela época, muito pouco se conhecia da fisiologia reprodutiva. Sabia-se que a atividade ovariana era comandada pela hipófise, através da ação gonadotrófica exercida pelo prolan A e prolan B, descritos simultaneamente por Ascheim e Zondeck e por Smith e Engle, em 1927. A dosagem biológica da atividade estrogênica foi descrita por Allen e Doisy, em

1923 e a descoberta da progesterona por Allen e Corner ocorreu em 1929. O isolamento do estradiol foi conseguido somente em 1936, por McCorquodale, Thayer e Doisy. Era natural, portanto, que na ausência dos modernos conhecimentos da regulação do eixo C-H-H-O, os autores se fixassem nos aspectos histopatológicos dos ovários, onde alterações bem definidas se achavam invariavelmente presentes, tais como: aumento bilateral de volume, superfície lisa, apresentando múltiplos cistos subcapsulares representados por folículos em graus variados de desenvolvimento, com diâmetros entre 2 e 6 mm, ausência ou raridade de estigmas de ovulação (corpos lúteos e albicans), espessamento da túnica albugínea, luteinização da teca interna dos folículos e hiperplasia do estroma ovariano. Diante destes achados, Stein e Leventhal concluíram textualmente: “Acreditamos que um acúmulo mecânico da córtex por cistos, interfere com o progresso dos folículos de Graaf para a superfície do ovário. Este fator mecânico pode ser responsável pelos sintomas de amenorréia e esterilidade”.

O período posterior a 1935 foi marcado pelo conhecimento do metabolismo intermediário dos esteroides e pela purificação dos hormônios hipofisários. Nas duas últimas décadas, os bioquímicos se envolveram cada vez mais com as interações dos hormônios esteroides, os componentes intracelulares e biomoleculares e os neurofisiologistas se aprofundaram nos conhecimentos sobre o controle hipotalâmico da atividade hipofisária. É óbvio pois, que a visão atual do quadro dos ovários policísticos seja bem diferente daquela inicialmente imaginada. Acho instigante empregar expressões agressivas, para sensibilizar os colegas para estas mudanças, que são tão claras que só não enxerga quem não quer. A este respeito, o saudoso Jean

Claude Nahoun, primeiro editor da revista Femina, acrescentou o seguinte subtítulo ao meu texto – “Deixemos o ovário em paz” : - “Apologético discurso, onde se ensina a pôr ordem na casa, a não complicar o óbvio e a não ver o que não existe. Os ovários, sensibilizados, agradecem”(FEMINA 1986; 14: 227-236).

Ovários policísticos ocorrem com muita freqüência. Isto é uma realidade. Síndrome dos ovários policísticos não passa de uma fantasia. Se algum autor tiver a pretensão de achar que descobriu finalmente a causa desta “enigmática” síndrome, ele estará descrevendo a sua síndrome particular, e deverá guardá-la somente para si. Venho insistindo nesta visão há mais de 40 anos e já fui muito criticado. Felizmente, percebemos agora que as coisas estão mudando. Citemos apenas três das maiores figuras da endocrinologia mundial. Leon Speroff : - “Porque há muitas causas de anovulação, há muitas causas de ovários policísticos”. - “Em outras palavras, o ovário policístico é o resultado de um distúrbio funcional, não um defeito central ou local específico”.– “Não perca de vista o fato de que o ovário policístico é um sinal, não uma doença”. – “Insistir em um critério endócrino ou clínico para o diagnóstico de ovários policísticos resulta na inclusão de uma coleção de pacientes que representam um segmento focalizado, isolado do largo espectro clínico do qual estas pacientes pertencem” (referindo se à ênfase que tem sido dada à resistência periférica à insulina). Ainda Speroff, – “Não somente é muitas vezes impossível, como é geralmente desnecessário definir a etiologia precisa. Independente da natureza inicial do problema, o resultado clínico final da disfunção é previsível e facilmente diagnosticado e controlado”. Rogerio Lobo : - “A anovulação crônica e o hiperandrogenismo são a marca registrada do

ovário policístico (e as únicas facetas para o diagnóstico)”. Geoffrey P. Redmond, editor do livro “Androgenic disorders”, onde encontra-se a maior revisão da literatura mundial sobre ovários policísticos, com 501 referencias bibliográficas : – “Doença policística do ovário é um termo anatômico e refere-se a uma anormalidade da estrutura dos ovários. Contudo, as pacientes que se apresentam com ela, o fazem devido a alterações fisiológicas”.

Pelo o exposto, fica muito claro que ovário policístico é a expressão morfológica da anovulação crônica, portanto, não poderá haver anovulação crônica sem ovários policísticos, nem ovários policísticos sem anovulação crônica. Isto é uma equação matemática. Qualquer situação que leve à anovulação levará também à formação de ovários policísticos. Os ovários são funcionalmente normais, eles estão apenas respondendo aos estímulos externos e internos que os regulam. O que entristece e me deixa estarecido, é ver publicados em revistas conceituadas, trabalhos como este: “Asymptomatic Polycystic Ovaries not associated with infertility” (Fertil Steril 2003; 80: 966-75.). Coerente com o inusitado título, vejam a conclusão do mesmo: “Mulheres assintomáticas com PCO tem um tempo médio para engravidar semelhantes àquelas mulheres com ovários normais e elas não são menos férteis do que as mulheres com ovários normais”. O que é isto? Onde está o conselho editorial da revista que aceita um disparate deste quilate? Ou será que eles estão precisando de uma reciclagem? Uma conclusão desta simplesmente aniquila todos os conhecimentos acumulados da fisiopatologia da reprodução. Teremos que começar tudo de novo.

Diagnóstico

Sempre que se discute ovários policísticos, esbarra-se na sua definição como uma síndrome. Em 1935 era aceitável considerá-los como uma síndrome, pois havia um quadro clínico bem definido, representado pela anovulação, amenorréia ou oligomenorréia, infertilidade, hirsutismo (hiperandrogenismo) e freqüentemente associados a obesidade. Havia uma explicação (errada, é bem verdade) para justificar o seu aparecimento, qual seja o espessamento da cápsula ovariana. Havia inclusive uma comprovação histopatológica. E, para caracterizá-la como uma síndrome, apresentava resultados terapêuticos favoráveis mediante uma conduta uniforme: a ressecção cuneiforme dos ovários.

Hoje é inconcebível persistir com a denominação “Síndrome dos ovários policísticos“. Ela foi uma síndrome, nos velhos tempos. Atualmente ela é referida como “anovulação hiperandrogênica“. Não há nem necessidade de mencionar ovários policísticos, pois isto é pleonasma. Numa definição mais objetiva, a “Síndrome dos ovários policísticos” é identificada pela Organização Mundial de Saúde (WHO) como disfunção ovulatória tipo 2 ou anovulação normoestrogênica.

Os critérios para o diagnóstico emitida na “Conferência de Consenso do NIH (EUA) em 1990, foram:

1. Irregularidade menstrual.
2. Excesso clínico e/ou laboratorial de androgênios.
3. Exclusão de outras patologias.

Resistência à insulina, hiperinsulinemia, relação LH/FSH aumentada, imagem ultrassonográfica de microcistos, não são imprescindíveis para o diagnóstico. Observou-se neste consenso, baixo grau de concordância entre os debatedores. Nenhum critério foi considerado por mais de 64% dos 58 participantes. Se os “experts” não se entendem, imaginem os não iniciados!!!

Em janeiro de 2004 foi publicado no Fertility and Sterility (VOL 81, Nº 1, PAG 19) uma revisão do Consenso do NIH de 1990 e conhecido como o “Consenso de Rotterdam”. Pelo consenso de Rotterdam, para concluirmos pela SOP, são necessários 2 dos 3 critérios seguintes:

1 – Oligo ou anovulação.

2 – Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo.

3 – Ovários policísticos .

Exclusão de outras etiologias (hiperplasia supra-renal congênita, tumores secretores de androgênios, síndrome de Cushing).

A novidade foi a inclusão da comprovação do ovário policístico pela ultrassonografia (como se eles pudessem existir em pacientes ovulatórias). Isto me cheira a lobby da imageologia.

Observação pessoal: Perceberam como eles estão se aproximando da “Visão unitária da fisiopatologia ovariana”. Quem sabe, no próximo consenso, daqui à uns 14 anos, não chegarão lá!

Na minha ótica, este consenso trata-se de um insulto à inteligência e ao raciocínio lógico. Alias, interpreto um consenso como o resultado de uma meta-

análise de opiniões emitidas por indivíduos que se situam num amplo espectro entre iluminados e oligofrênicos. O resultado jamais será uma obra prima.

Realmente, é muito difícil definir uma síndrome que não existe. De qualquer maneira, já considero estes critérios um grande avanço, apesar de estar dizendo a mesma coisa há 45 anos. Mas também, quem vai dar crédito à fala de um “mineirinho”?

Se não considerarmos mais os ovários policísticos como uma síndrome, como iremos diagnosticar uma síndrome que não existe? Essa é a causa de tanta confusão. De início devo dizer que não me preocupo com o diagnóstico dos ovários policísticos. Se me perguntarem quantos casos encontrei nestes mais de quarenta anos de intensa atividade clínica, simplesmente não saberei responder. Não tenho a menor idéia, pois nunca os procurei. O que procuro é a causa da anovulação.

Diagnosticar a anovulação crônica, é extremamente simples. Em pacientes amenorreicas, o que já fala por si só de uma anovulação (afastada uma gravidez), o teste positivo do progestogênio fechará o diagnóstico de anovulação e, implicitamente, de ovários policísticos. Mas isto não é o suficiente. O teste não aponta a etiologia. A investigação terá que considerar as diversas causas de anovulação e procurar identificá-las.

Nas pacientes oligomenorreicas ou com outros distúrbios menstruais, a história menstrual e a temperatura basal serão mais do que suficientes para confirmar o estado anovulatório. Seria indispensável comprovar a presença dos ovários policísticos através da ultra-sonografia ou qualquer outro método de imagem? Claro que não. Para que? Confirmar o óbvio? O pior é que já tem

autores preconizando a dopplerfluxometria do estroma ovariano como método de diagnóstico complementar. Vai gostar de complicar! E os inúmeros laudos que recebemos de “ovários micropolicísticos” em pacientes ovulatórias, ou então de ovário policístico unilateral, como se houvesse uma sinalização de trânsito na bifurcação da aorta encaminhando as gonadotrofinas somente para um dos ovários? Aí o problema já não é da paciente, é do ultrassonografista.

Na realidade, acho até perigoso para a paciente diagnosticar ovários policísticos, pois ela estaria correndo o risco de ser submetida a uma ressecção em cunha dos seus ovários, ou a uma moderninha cauterização laparoscópica à laser ou procedimentos afins, desnecessários na imensa maioria das vezes, além de dispendiosos. Sem falar na enorme retirada ou destruição de folículos primordiais saudáveis, que certamente reduzirá o potencial reprodutivo da paciente além do risco de uma antecipação da menopausa. E o que é pior, ser operada, ignorando-se um adenoma hipofisário, um tumor da supra-renal, uma síndrome de Cushing, uma resistência periférica à insulina, uma obesidade, uma epilepsia de lobo temporal ou qualquer outro distúrbio da fisiologia reprodutiva.

As dosagens de FSH e LH ou a sua relação nas pacientes que sangram após o teste do progestogênio, são exames totalmente dispensáveis. Não irá confirmar nem modificar nada, sem considerar o fato de que se encontram normais em 30 a 40% dos casos. A conduta clínica será exatamente a mesma, estando alterada ou não a relação. Então para que dosá-los? O mesmo vale para as dosagens dos androgênios, que estarão sempre dentro dos limites normais ou ligeiramente aumentados. O que é lógico, pois o estímulo crônico do LH sobre o estroma ovariano e células da teca, fará com que os seus

esteroides sejam produzidos em maiores quantidades. Não foi atoa que Greenblatt chamou o ovário policístico de "ovário androgênico".

Muito curioso é o fato do Consenso de Rotterdam assinalar textualmente aquilo que venho dizendo há décadas. Vejamos:

Com referência a dosagem do LH – “Baseado nos dados citados, o consenso sente que a medida dos níveis do LH sérico não deve ser considerada necessária para o diagnóstico clínico da SOP”.

Com referência às dosagens dos androgênios – “As limitações em definir excesso de androgênios pelos níveis circulantes são, em parte, devidas à inacurácia e inabilidade dos métodos de laboratório. Dosar somente a testosterona total pode não ser um marcador sensível do excesso de androgênios. Uma pequena fração de pacientes com SOP poder Ter elevações isoladas de DHEAS. Alguns acham que a medida da testosterona total e DHEAS tem algum valor na detecção de um tumor secretor de androgênios, contudo, dados mais recentes sugerem que o melhor preditor destas neoplasias é a apresentação clínica”. – *Como costume dizer, a dosagem está literalmente na cara!*

Para arrematar, o consenso desova esta pérola:- “Participantes do workshop sentem que o ovário policístico deve agora ser considerado como um possível critério para a SOP”. *Quer dizer, antes, podia haver síndrome dos ovários policísticos sem ovários policísticos.* Essa é brava!

O ponto fundamental da questão não é diagnosticar a anovulação nem o ovário policístico. É diagnosticar a causa da anovulação, que como vimos, são

inúmeras. Só assim, poderemos instituir um tratamento racional, etiológico, elegante, preciso e coerente. A ênfase que vem sendo dada à resistência insulínica e suas conseqüências cardiovasculares tardias somente reforça esta conduta. Isto implicará basicamente na propedêutica das amenorréias. Teremos que identificar em qual nível do eixo C-H-H-O encontra-se o distúrbio ou qual órgão que direta ou indiretamente está interferindo na função deste eixo. Gostaria apenas de chamar a atenção para um aspecto prático com relação ao teste do progestogênio e a riqueza de informações que ele nos fornece. Nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, existe uma população folicular ovariana adequada, mas não existe gonadotrofinas suficientes para induzir o seu crescimento, portanto não haverá produção estrogênica, nem a conseqüente proliferação do endométrio. A paciente por conseguinte não sangrará após o teste e seus ovários não estarão policísticos. Nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico existem níveis elevados de gonadotrofinas, mas não existem folículos, ou se existem, eles não respondem às gonadotrofinas (síndrome de Savage ou dos ovários resistentes), portanto, não havendo produção de estrogênios, nem proliferação do endométrio. A paciente também não sangrará após o teste e seus ovários não poderão estar policísticos. Nos casos de anovulação crônica normogonadotrófica (por feedback inadequado), que representam a imensa maioria dos casos de anovulação crônica, existem gonadotrofinas, às vezes com uma relação alterada, não importa. Existe também uma população folicular adequada, com produção tônica de estrogênios, o que fatalmente fará o endométrio proliferar e a paciente menstruar após o progestogênio. Seus ovários obviamente estarão policísticos. Não há outra saída. Se existem gonadotrofinas capazes de induzir

o crescimento parcial de folículos, mas não há estímulo suficiente para promover a seleção do folículo dominante e conseqüentemente a produção do pico ovulatório do LH, eles inevitavelmente se acumularão na região subcapsular dos ovários. Este é um ponto chave na compreensão do quadro. Ovários policísticos são tão somente a expressão morfológica da anovulação crônica. O importante não é diagnosticá-los, mas sim, identificar a causa da anovulação ou da amenorréia e tratar, de acordo com a etiologia, a queixa da paciente. Dentro deste raciocínio, a resistência periférica à insulina, pela sua freqüência e por suas implicações cardiovasculares tardias, deverá ser sempre considerada, mas ela está para os ovários policísticos, assim como o diabetes está para a candidíase vaginal, ou seja, a hiperinsulinemia não provoca necessariamente a anovulação (ovários policísticos), nem o diabetes provoca necessariamente a candidíase.

A American Diabetes Association (ADA) não recomenda um “screening” para a resistência à insulina pela dosagem da insulina ou outros marcadores da resistência insulínica. As dúvidas sobre a utilidade destes exames baseiam-se na variabilidade dos mesmos, à falha de valor preditivo dos níveis da insulina em jejum e à associação não muito clara entre hiperinsulismo e outras seqüelas metabólicas. Tem sido recomendado fazer a triagem da resistência insulínica pelos níveis em jejum de insulina e glicose. A relação glicose / insulina abaixo de 4,5 seria consistente com resistência insulínica. Contudo, os níveis de glicose e insulina de jejum são influenciados pela função das células beta do pâncreas e à medida que a secreção de insulina falha em compensar o grau de resistência insulínica existente, os testes de triagem baseados nos níveis de insulina perdem a sua sensibilidade. Portanto, um nível de insulina de

jejum “normal” não é totalmente tranquilizador, ele pode simplesmente significar uma falência das células beta. Reserve o teste para os casos de hiperandrogenismo severo e acanthosis nigricans. Estas mudanças na função das células beta ao longo do tempo, dão peso ao teste de tolerância à glicose como método diagnóstico preferencial para o metabolismo da glicose na população com ovários policísticos e o consenso de Rotterdam ratifica esta posição.