

ROBERPAULO FERREIRA BARBOZA FILHO

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E
HIPERPROLACTINEMIA: ENTIDADES DISTINTAS**

Dissertação de Mestrado
apresentada à Faculdade de
Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília como
requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Saúde

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari
Roxo da Motta

BRASÍLIA
2006

1 - INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) constitui a endocrinopatia mais freqüente entre mulheres em idade reprodutiva (DUNAIF et al., 1992; CARMINA & LOBO, 1999; SAALOMON 1999). Está comumente associada à obesidade, irregularidade menstrual, infertilidade, hirsutismo e resistência à insulina, embora nem todas as características estejam presentes em mulheres com diagnóstico da SOP (SHARMA & ATIOMO, 2003). Foi descrita inicialmente em 1935, por Stein e Leventhal, que observaram em um grupo de pacientes uma síndrome caracterizada por irregularidade menstrual, história de esterilidade, presença de hirsutismo e obesidade (STEIN & LEVENTHAL, 1935). Há relatos, no entanto, de citação prévia feita por Chereau, em 1845, que descreveu modificações macroscópicas na cápsula que reveste o ovário, associada a espessamento (GOLDZEHER, 1981).

Em 1964, Stein demonstrou que mulheres portadoras de SOP poderiam retornar à ciclicidade menstrual, por meio de ressecção em cunha dos ovários dessas pacientes. A análise histológica dessas peças ressecadas demonstrou presença de múltiplos cistos foliculares, apresentando algumas características atrésicas (GOLDZEHER, 1981).

Estudos demonstraram, posteriormente, amplo espectro de patologias em mulheres com disfunções endócrinas com características semelhantes às descritas por Stein e Leventhal, o que levou a Yen propor o uso da terminologia “síndrome dos ovários policísticos” para condições primárias, não associadas a outras patologias, e “síndrome semelhante aos ovários policísticos (SOP-like)” para casos de ovários policísticos associados a outras endocrinopatias (YEN, 1980).

1.1 - DEFINIÇÃO

Uma exata definição para a SOP ainda não foi estabelecida. Existem diferentes correntes que estabeleceram determinados critérios incluídos em suas definições. Ginecologistas da Europa adotam, em sua definição, a presença de alterações ultrassonográficas nos critérios diagnósticos, associadas a manifestações como irregularidade menstrual, sinais e/ou sintomas de hiperandrogenismo e obesidade (BALEN, 1999; SHARMA & ATIOMO, 2003). Já autores norte-americanos adotam, como critérios diagnósticos, história de irregularidade menstrual, associada a sinais e/ou sintomas de hiperandrogenismo, sem levar em consideração características ultrassonográficas (ZAWADZKY & DUNAIF, 1992; SHARMA & ATIOMO, 2003).

Na tentativa de estabelecer um ponto comum entre as duas definições, um encontro entre a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e a Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) (FAUSER et al., 2004) considerou a SOP uma disfunção ovariana primária (exclusão de outras etiologias de disfunção ovariana), associada a, no mínimo, dois dos seguintes critérios:

1. Oligomenorréia e/ou anovulação;
2. Sinais clínicos e laboratoriais de hiperandrogenismo;
3. Presença de ovários policísticos, à ultrassonografia.

No Brasil, de acordo com as recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a SOP constitui um diagnóstico de exclusão, sendo considerados, para tanto, características eminentemente clínicas (MORAES et al., 2002):

1. Irregularidade menstrual;

2. Sinais clínicos e laboratoriais de hiperandrogenismo: hirsutismo, acne, aumento dos níveis séricos de testosterona total/livre ou androstenediona;
3. Exclusão de outras causas de anovulação ou hiperandrogenismo.

Entretanto, tais recomendações foram adotadas baseadas em relatos de casos (nível de recomendação e força de evidência C) e consensos ou opiniões de especialistas (nível de recomendação e força de evidência D).

1.2 - CRITÉRIOS ULTRASSONOGRÁFICOS

Considerando os critérios ultrassonográficos, a definição de SOP consiste em (BALEN et al., 2003):

1. Presença de 12 ou mais folículos em ovários, apresentando diâmetro entre 2 e 9 mm (podendo ser observado em apenas um ovário);
2. Volume ovariano aumentado (maior que 10 cm³).

A presente caracterização substitui o critério utilizado anteriormente, que considerava um mínimo de 10 folículos (diâmetro entre 2 e 8 mm), associada à presença de *struma* ovariano denso (ADAMS et al., 1986).

Outra alteração diz respeito ao tipo de ecografia utilizado, não fazendo distinção entre a via abdominal ou transvaginal (não há maior sensibilidade por esta via), com limitação para pacientes extremamente obesas (FARQUHARA et al., 1994).

1.3 - HIPERANDROGENISMO

Conforme critérios estabelecidos na definição de SOP, os sinais de hiperandrogenismo podem ser clínicos ou laboratoriais.

Os sinais clínicos de hiperandrogenismo incluem a presença de hirsutismo (índice de Ferriman & Gallwey >8). Encontramos, porém, diferenças raciais na frequência de hirsutismo, com relatos de maior frequência em mulheres do sudeste asiático (WIJEYARANTE et al., 2002) e de menor frequência no leste asiático (CARMINA et al., 1992). Acne e alopecia também são consideradas indícios de hiperandrogenismo sendo essa última, no entanto, não muito representativo de hiperandrogenismo (FUTTERWEIT et al., 1988).

Como sinais laboratoriais de hiperandrogenismo podemos observar, em pacientes com SOP, elevação nos níveis séricos de LH, androstenediona, testosterona total e livre, bem como elevação de SDHEA. Os níveis de insulina também podem encontrar-se elevados, em virtude da resistência à insulina associada e conseqüente hiperinsulinemia (DUNAIF, 1997).

1.4 - PREVALÊNCIA

Uma das dificuldades existentes para determinar a real prevalência de SOP diz respeito à falta de uniformidade nos critérios diagnósticos, sendo observados diferentes valores, conforme o critério adotado (BAKO et al., 2005, HART et al., 2005).

Em estudo de Knochenhauer et al. (1998) foi observada prevalência de 4%, sendo que em mulheres brancas o valor encontrado foi de 4,7%, e de 3,4% em mulheres negras Chrousos et al.(1993) descrevem prevalência entre 5 e 7 % da população feminina. Foi

descrita alta prevalência de 23% sem, no entanto, serem observadas modificações evidentes no sistema endócrino (POLSON et al., 1988). Em estudo utilizando o exame de ultrassonografia como critério único para o diagnóstico da SOP, a prevalência observada 26% (ADAMS et al., 1986).

Em revisão proposta por Sharma & Atiomo (2003) observou-se prevalência de 5 -8%, valores semelhantes aos encontrados por Asuncion et al. (2000) (6,5%), em estudo realizado na Espanha.

1.5 - SOP E RESISTÊNCIA À INSULINA

Recentes estudos têm demonstrado relação entre SOP e resistência à insulina. Embora não seja considerada como critério diagnóstico para SOP, a resistência insulínica parece estar relacionada com a exacerbação do hiperandrogenismo presente em muitas pacientes com SOP (NESTLER & JAKUBOWICZ 1997, VELASQUEZ et al., 1994, ARSLANIAN et al., 2002). Nestler (1998) e Pugeat e Ducluzeau (1999) demonstraram que pacientes obesas, com peso normal e mesmo magras, com diagnóstico de SOP, apresentavam, em algum grau, resistência insulínica relacionada à SOP, sendo que as obesas apresentavam ainda o excesso de tecido adiposo como um segundo fator que contribuiria para o aumento da resistência insulínica.

A hiperinsulinemia presente na tentativa de compensar a resistência insulínica constitui papel importante na fisiopatologia da SOP, por estimular a produção ovariana de testosterona, reduzir os níveis circulantes de SHBG e inibir a ovulação (PANADIS et al., 1999; LEGRO et al., 2005).

Os mecanismos celulares e moleculares que explicariam a resistência insulínica na SOP vêm sendo exaustivamente estudados. Evidências comprovam que a maior alteração

responsável pela resistência à insulina apresentada pelas pacientes com SOP seria uma redução na sensibilidade da insulina, ocasionada por alterações em receptores, além de, em menor grau, diminuição da responsividade à insulina (DUNAIF, 1997). Haveria também uma alteração ou suscetibilidade genética, independente de outros fatores como obesidade, distribuição de gordura ou níveis de esteróides sexuais circulantes (FRANKS, 1995; DUNAIF, 1997).

A associação entre SOP e obesidade parece provocar alterações no metabolismo da glicose com piora do hiperandrogenismo e anovulação. Lord & Wilkin (2002) observaram que a localização e a distribuição de gordura desempenham papel importante nesse mecanismo, sendo a obesidade andróide considerada fator de risco para outras comorbidades, quando comparada à obesidade ginecóide. Pacientes com relação cintura/quadril elevada ou com aumento na circunferência abdominal apresentam, com maior frequência, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência insulínica e mesmo diabetes tipo 2 (LORD & WILKIN, 2002).

A insulina atua em diversos sítios provocando elevação de andrógenos endógenos. O excesso de insulina circulante observado em pacientes com SOP aumentaria a produção de andrógenos pelas células da teca, em resposta ao estímulo do LH (BERGH et al., 1993), além de aumentar a atividade da enzima citocromo P450c17 α , importante para a biossíntese ovariana e adrenal de esteróides sexuais (ROSENFELD et al., 1990; LA MARCA et al., 2000).

As principais alterações envolvidas nesse mecanismo estão resumidas na figura 1. Observamos a ação da resistência à insulina e hiperinsulinemia, levando à diminuição de SHBG e IGFBP circulantes, o que levaria ao aumento dos níveis de testosterona livre, estradiol e IGF-I. A hiperinsulinemia atuaria ainda na hipófise, aumentando a sensibilidade dos gonadotrofos ao estímulo do GnRH, com conseqüente aumento do pulso e da amplitude do LH, levando às alterações ovarianas, com elevação dos níveis de testosterona e

androstenediona. Observamos ainda a relação com modificações no receptor de insulina, que acarretaria alterações no citocromo P450c17, contribuindo para a deficiência no transporte de glicose e aumento da hiperinsulinemia, bem como para a ação direta nos ovários e adrenal, com elevação dos níveis de testosterona e androstenediona (ovários) e DHEA e SDHEA (adrenal).

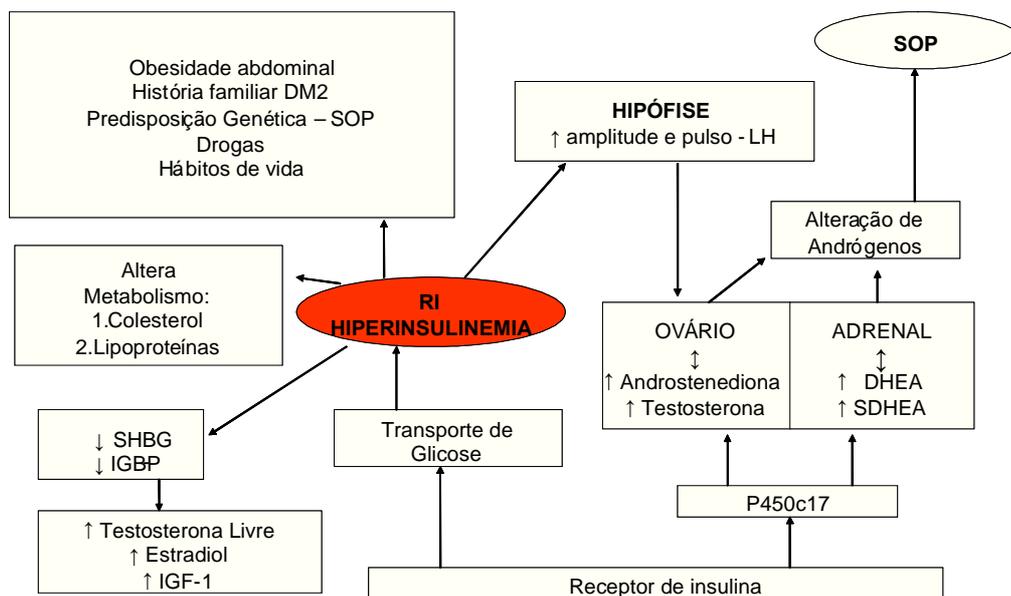


Figura 1. SOP e resistência à insulina: mecanismos fisiopatogênicos

Modificado de Yarak et al., 2005.

1.6 - TRATAMENTO

O tratamento da SOP deve ser direcionado às principais manifestações da doença: obesidade, anovulação, infertilidade e hiperandrogenismo.

Para o controle da obesidade é necessário acompanhamento nutricional, com orientação nutricional e atividade física.

A resistência à insulina, por desempenhar importante papel na fisiopatologia da SOP, deve ser tratada com a utilização de sensibilizadores da insulina. A metformina, uma biguanida, atua facilitando a ação da insulina e também promove a restauração da ciclicidade menstrual, fertilidade, além de auxiliar na perda ponderal (VELASQUEZ et al. 1994; VELASQUEZ et al. 1997). As tiazolidionas atuam no receptor PPAR gama, expressos, sobretudo, no tecido adiposo, regulando genes envolvidos na diferenciação do adipócito, na captação e no armazenamento dos ácidos graxos e na captação da glicose (YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005). Como exemplo desse grupo de drogas temos a pioglitazona, a rosiglitazona e a troglitazona, sendo esta última retirada do mercado em função de sua hepatotoxicidade. Coimbra et al. (2005) observaram, em estudo com utilização de pioglitazona no tratamento de pacientes obesas com ovários policísticos e resistência à insulina, melhora da irregularidade menstrual, *acantose nigricans* e níveis séricos de insulina e glicose. No entanto, alguns efeitos adversos como ganho ponderal, aumento na circunferência abdominal e no índice de massa corporal (IMC) também foram descritos pelo mesmo grupo.

Em pacientes que desejam engravidar, a indução da ovulação pode ser feita com o uso isolado da metformina e, nos casos resistentes, a associação entre a metformina e o citrato de clomifeno pode ser utilizada. Em casos de resistência ao clomifeno, gonadotrofinas podem ser utilizadas, atentando-se sempre para a possibilidade de hiperestimulação ovariana e risco de gestação múltipla (WANDERLEY, 1997).

A utilização da bromocriptina como tratamento da SOP apresenta resultados controversos (MOTTA et al.,1989), sendo reportada em alguns trabalhos como uma opção para regularização dos ciclos menstruais (SPRUCE et al.,1984, DEWAILLY et al.,1982, COELINGH BENNINK & VAN DER STEEG, 1983). No entanto, encontramos na literatura trabalhos que não apresentam os mesmos resultados (CROSIGNANI et al.,1978; MCBAIN &

PEPPEREL,1982; COELINGH BENNINK & VAN DER STEEG,1983; BUVAT et al.,1986; STEINGOLD et al., 1986; MURDOCH et al.,1987; PARZANEZHAD et al.,2004) (maiores detalhes no item 1.10 - BROMOCRIPTINA NO TRATAMENTO DA SOP)

1.7 - CONTROLE DOPAMINÉRGICO DA SECREÇÃO DO LH

Existem evidências anatômicas e bioquímicas de que a secreção do LH pode ser influenciada pelo sistema dopaminérgico hipotalâmico, apesar da dopamina não apresentar ação direta sobre o gonadotrofo (revisão, MOTTA et al.,1999). A ação da dopamina sobre a secreção de LH se faz via ação hipotalâmica sobre o GnRH (MIYACHI et al.,1973; MCNEILL & SLADEK JR, 1978).

O retrocontrole positivo sobre a secreção do LH que ocorre durante a infusão aguda de estradiol e aquele negativo após a sua administração crônica pode ser mediado pela ação do estradiol sobre os neurônios dopaminérgicos (LÖFSTRÖM et al.,1977; CRAMER et al.,1979).

Em mulheres normais, a estimulação dopaminérgica com a dopamina ou seus agonistas foi descrita causar diminuição do LH somente na fase folicular precoce (KLETZKY & SHAUGOLD, 1986; LACHELIN et al.,1977; LEBLANC et al.,1976), enquanto outros descrevem esse efeito somente na fase periovulatória (JUDD et al.,1978). Por outro lado, o uso da bromocriptina, um agonista da dopamina, não alterou os níveis de LH em nenhuma das fases do ciclo menstrual (SMITH et al.,1984), mesmo em tratamento em longo prazo (DEL POZO et al.,1975; SCHULZ et al.,1978). Um efeito estimulatório da bromocriptina no LH foi descrito na fase luteal (MARTIN et al.,1981).

Uma das características da SOP é o nível elevado do LH, e isso poderia refletir em uma redução da atividade inibitória da dopamina sobre a secreção de GnRH. A infusão de dopamina em doses farmacológicas (quatro $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) nas pacientes com SOP diminuiu a secreção de LH de modo mais intenso do que em mulheres normais (QUIGLEY et al.,1981). No entanto, outros autores (BARNES et al.,1986) não reproduziram esse efeito utilizando a mesma metodologia ou mesmo doses consideradas mais fisiológicas de dopamina (0,5 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$). Uma possível explicação para essa discrepância seria o fato dessas pacientes apresentarem níveis de LH basais inferiores às das outras, já que a magnitude de resposta do LH à dopamina correlaciona-se positivamente com os níveis de LH (JUDD et al.,1978).

Outra evidência de que a deficiência central de dopamina não estaria envolvida nos níveis elevados LH nas pacientes com SOP seria que o bloqueio da dopamina com a metoclopramida não altera os níveis de LH em pacientes com SOP ou mulheres normais (JUDD et al.,1978). Além disso, as respostas da prolactina e do TSH à infusão de dopamina são semelhantes nesses dois grupos (JUDD et al.,1978).

1.8 - PROLACTINA

A prolactina é um hormônio polipeptídico heterogêneo, produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior e apresenta três formas circulantes: (a) a monomérica composta por 199 aminoácidos, com peso molecular de aproximadamente 23 kDa, (b) a dimerica com peso molecular aproximado de 45 kDa (*big prolactin*) e (c) a de alto peso molecular, com aproximadamente 160 kDa de peso molecular (*big big prolactin*). Essa terceira forma é conhecida como macroprolactina (FRASES & LUN, 1990; SINHA, 1995). Em torno de 90% da forma circulante encontrada em indivíduos normais é representada pela

forma monomérica e os 10% restantes são representados pelas formas de maior peso molecular (*big prolactin* e *big big prolactin*) (FRASES & LUN, 1990; VIEIRA, 2002).

A secreção da prolactina ocorre por mecanismo de controle positivo (TRH) e negativo (dopamina), a partir do hipotálamo. Em concentrações fisiológicas, o efeito inibitório da dopamina se sobrepõe ao estimulador exercido pelo TRH. Condições que podem influenciar a secreção da prolactina incluem, de forma estimulatória, gravidez, amamentação, estresse e uso de antagonistas da dopamina. Já como forma inibitória da secreção da prolactina, temos a dopamina, o uso de agonistas dopaminérgicos (como a bromocriptina e a cabergolina) e a própria prolactina que exerce um efeito de retroalimentação negativo sobre sua secreção.

1.9 - ASSOCIAÇÃO DE SOP E HIPERPROLACTINEMIA

Desde que a hiperprolactinemia causa anovulação crônica e imagens de ovários policísticos em exames de ecografia, muitos investigadores passaram a fazer relação entre SOP e hiperprolactinemia (BRACERO & ZACUR, 2001). Várias revisões de literatura mostram essa associação, com variação entre 17% e 50% (BUVAT et al., 1986), 17% e 43% (PARSANESZHAD et al., 2004) e 3 e 67% (ZACUR & FOSTER, 1992).

Devido a isso, alguns pesquisadores examinaram a possibilidade de que os níveis elevados de LH fossem por uma deficiência de dopamina nas pacientes com SOP (BRACERO & ZACUR, 2001). No entanto, estudos clínicos sugerem que existe uma independência na secreção de LH e prolactina nessas pacientes, pois o bloqueio dopaminérgico aumenta os níveis de prolactina sem alterar os níveis de LH (BARNES & LOBO, 1985). Mulheres com SOP recebendo agonista da dopamina não apresentam alterações na secreção de LH (STEINGOLD et al., 1986).

Os vários consensos sobre SOP alertam da necessidade de se fazer diagnóstico das causas de hiperprolactinemia quando está associada à SOP (FAUSER et al., 2004). Apesar disso, alguns autores preconizam a indução da ovulação com clomifene nas mulheres com SOP e hiperprolactinemia e só após a falha desse tratamento que se iniciaria o agonista dopaminérgico (BRACERO & ZACUR, 2001). No entanto, há um consenso para o uso de agonista da dopamina para tratamento de estados hiperprolactinêmicos (VILAR et al., 2005). O mesmo não ocorre quando se utiliza a bromocriptina, um agonista da dopamina, no tratamento da SOP, em que resultados são conflitantes conforme revisão a seguir.

1.10 - BROMOCRIPTINA NO TRATAMENTO DA SOP

A bromocriptina é um agonista da dopamina que tem comprovada ação nos estados de hiperprolactinemia, independente da sua causa. Seu mecanismo de ação envolve a ligação específica nos receptores D2 da dopamina, encontrados nas células lactotróficas normais da hipófise e nos tumores secretores de prolactina e/ou de hormônio de crescimento.

Os estudos que utilizaram a bromocriptina no tratamento da SOP tiveram a premissa de que essas pacientes teriam níveis elevados de prolactina devido a uma deficiência de dopamina, como descrito acima. Como revisado por Motta et al. (1989) os resultados desses estudos foram conflitantes, provavelmente devido à seleção inadequada das pacientes com SOP. Isto é, muitos autores utilizaram a bromocriptina em pacientes com ovários policísticos devido à hiperprolactinemia e outros a utilizaram em pacientes com SOP e prolactina normal. A análise dos trabalhos publicados será feita a seguir.

1) Estudos comparando com placebo

Crosignani et al. (1978) trataram com bromocriptina (2,5 mg duas vezes ao dia) 14 mulheres com amenorréia e níveis normais de prolactina, por 4 a 17 semanas, e um outro grupo, com placebo, de 19 mulheres com as mesmas características, por 4 a 12 semanas. Cerca da metade das pacientes em ambos os grupos tiveram pelo menos um episódio de sangramento menstrual durante o tratamento. Contudo, não houve diferença no padrão menstrual e ovulatório entre os grupos tratados com placebo e bromocriptina.

McBain & Pepperell (1982) utilizaram por três meses bromocriptina em um grupo de 50 mulheres inférteis e compararam o índice de gravidez com aquele obtido com o placebo. Quatro mulheres engravidaram usando bromocriptina e quatro usando placebo, o que não demonstrou ser a bromocriptina superior ao placebo.

Coelingh Bennink & van der Steeg (1983) estudaram um grupo de 29 pacientes com amenorréia pós-pílula anticoncepcional e níveis normais de prolactina, sem outra causa para a anovulação. Dessas, 13 receberam bromocriptina (3 mg/dia) por 12 semanas ou até o segundo sangramento transvaginal, enquanto nas 16 restantes foi administrado placebo por 9 a 12 semanas. A menstruação ocorreu em 4 mulheres usando bromocriptina e em 9 das que usaram o placebo. Esses resultados mostram que bromocriptina não tem efeito na restauração da menstruação em mulheres normoprolactinêmicas com amenorréia pós-pílula.

Buvat et al. (1986) estudaram um grupo de mulheres com SOP, sem hiperprolactinemia, comparando o uso de bromocriptina com o placebo, por pelo menos seis meses. A melhora da função ovulatória ocorreu em 53% das que usaram a bromocriptina e em 40% no grupo placebo, o que não foi significativo. Este estudo também não comprovou que a bromocriptina melhorou os níveis de LH basal e após estímulo com o GnRH, que a resposta da prolactina ao teste do TRH é maior nas pacientes com SOP em relação às mulheres

normais e que ele pode ser preditivo de resposta à bromocriptina. A única alteração significativa que esses autores encontraram em relação ao placebo foi a diminuição dos níveis de prolactina nas pacientes que utilizaram bromocriptina.

Murdoch et al. (1987) trataram 22 mulheres com SOP, em que foram usados critérios restritos para o diagnóstico, sendo que 11 usaram bromocriptina e 11 usaram placebo, por um ano. Das sete pacientes usando bromocriptina que chegaram ao final da observação, duas melhoraram do hirsutismo, mas nenhuma melhorou dos ciclos anovulatórios. Por outro lado, das nove mulheres usando placebo que chegaram ao final do estudo, três melhoraram do hirsutismo e nenhuma teve melhora dos ciclos menstruais. Esses resultados não mostraram que a resposta da bromocriptina no tratamento da SOP tenha sido superior à do placebo. Além do mais, uma paciente, que tinha níveis pouco elevados de prolactina e cefaléia, melhorou com a utilização da bromocriptina.

Falaschi et al. (1986) estudaram um grupo de 12 pacientes com diagnóstico de SOP, tratadas com bromocriptina por um período de três meses (2,5 mg, duas vezes ao dia). As pacientes foram divididas em dois grupos: seis pacientes hiperprolactinêmicas e seis pacientes normoprolactinêmicas. Os níveis de LH sofreram redução em ambos os grupos, sem, no entanto, diferença na resposta apresentada pelos grupos. Também não se observou diferença nas respostas do LH ao estímulo com o GnRH entre os grupos.

Steingold et al. (1986) usaram bromocriptina em dois grupos de sete mulheres com SOP, um grupo recebendo 5 mg/dia por dois meses e outro recebendo 10 mg/dia por um mês, e em 10 mulheres com ciclos ovulatórios normais como controles. Os níveis de prolactina foram normais e iguais para todos os grupos. Observaram que a secreção de gonadotrofinas não se alterou com o uso de bromocriptina em qualquer um dos grupos.

Prelevic et al. (1987) estudaram um grupo de 17 pacientes com SOP e um grupo controle, com seis pacientes sem alterações menstruais, com uso de bromocriptina e L-dopa,

sendo a L-dopa administrada para 13 pacientes com SOP, a bromocriptina para 16 pacientes com SOP e 12 pacientes utilizaram as duas medicações. No grupo controle, três pacientes usaram L-dopa e cinco bromocriptina. O grupo com SOP foi estratificado de acordo com os níveis de prolactina: oito hiperprolactinêmicas, sendo que nessas pacientes a radiografia simples lateral e tomografia não computadorizada de sela foram normais; e nove normoprolactinêmicas. A L-dopa e a bromocriptina diminuíram o LH agudamente com maior intensidade nas pacientes hiperprolactinêmicas do que nas normoprolactinêmicas e controles.

El Tabbakh et al. (1987) encontraram diminuição dos níveis de SDHEA em pacientes com ovários policísticos durante tratamento com bromocriptina em relação ao placebo. No entanto, das 20 pacientes analisadas, somente nove tinham níveis de prolactina normais, e sete tinham galactorrêia e amenorréia. Provavelmente, seus resultados tiveram o viés de tratar pacientes com tumor de hipófise e não com a SOP.

Parzanezhad et al. (2004) trataram 100 pacientes com SOP, prolactina normal e resistentes ao clomifene. Um grupo recebeu bromocriptina (7,5 mg/dia) continuamente e clomifene do 5º ao 9º dia do ciclo e o grupo controle placebo e clomifene. Após 3 e 6 meses de tratamento a única diferença entre os dois grupos foi a diminuição nos níveis de prolactina durante o uso de bromocriptina, mostrando que esse agonista não tem efeito nas mulheres com SOP e prolactina normal. Observaram, no entanto, que ocorreu desenvolvimento folicular em 25,5% das mulheres com bromocriptina e em 15,1% das com placebo, resultado não significativo ($p=0,29$), mostrando que as mulheres com SOP podem ter ovulação espontânea.

2) Estudos sem comparação com placebo

Corenblum & Taylor (1980) utilizaram a bromocriptina (2,5 mg, 2 vezes ao dia) em 14 mulheres com amenorréia normoprolactinêmicas, com tomografia selar normal, mas em todas havia galactorréia. Após oito semanas de tratamento, os ciclos menstruais retornaram em 9 pacientes, e nessas a resposta da prolactina ao estímulo com TRH foi maior que nas 5 pacientes que não responderam ao tratamento. Os autores sugeriram que o teste seria preditivo de resposta à bromocriptina.

Peillon et al. (1982) estudaram 21 mulheres com anovulação crônica tratadas com o uso de baixas doses de bromocriptina (1,25 mg, 2 vezes ao dia), por três meses. As pacientes não tinham hiperprolactinemia ($12,1 \pm 0,9$ ng/ml vs. $9,2 \pm 0,7$ ng/ml), mas a resposta da prolactina ao estímulo com o TRH foi maior que no grupo controle ($114,5 \pm 7$ ng/ml vs. $55,8 \pm 9$ ng/ml). Quinze pacientes tiveram ciclos ovulatórios, e 5 dessas engravidaram.

Dewailly et al. (1982) trataram 23 mulheres com SOP com 5 mg de bromocriptina e obtiveram ciclicidade menstrual em 16 delas, mas somente 7 ovularam. Esses autores propuseram que as pacientes com SOP deveriam ser estratificadas em dois grupos: responsivas e não responsivas à bromocriptina.

Spruce et al. (1984) estudaram um grupo de 20 pacientes com SOP, normoprolactinêmicas, tratadas com bromocriptina (7,5 mg/dia). A medicação foi administrada por período superior a um ano, com avaliação bioquímica a cada três meses. Em 12 pacientes, foi observada redução significativa nos níveis de LH e testosterona, na relação LH/FSH, além da melhora da irregularidade menstrual. Em 11 pacientes observou-se melhora no hirsutismo. Com esses resultados, postularam a hipótese de que as pacientes com diagnóstico de SOP, tratadas com bromocriptina, apresentam melhora na hipersecreção de LH e regularização do ciclo menstrual.

Pehrson et al. (1986) trataram 34 mulheres com SOP usando a bromocriptina, (5 mg/dia) e obtiveram ciclicidade menstrual em 24 delas.

Chapman et al. (1987) estudaram o efeito da bromocriptina na pulsatilidade do LH, em um grupo de pacientes com SOP. A bromocriptina foi administrada na dose de 10 mg/dia, por um período de um ano. Em dez pacientes que completaram o estudo, observou-se aumento na frequência menstrual, sem, no entanto, presença de ciclos ovulatórios. Houve, também, redução nos níveis de testosterona e LH. Os níveis de androstenediona e estradiol não sofreram redução significativa. Apesar da redução nos níveis de LH, não foi observada alteração na pulsatilidade do LH.

Polson et al. (1987) trataram com bromocriptina 23 mulheres inférteis portadoras da SOP, que não haviam respondido ao tratamento com citrato de clomifene. Vinte tinham níveis normais de prolactina e quatro (20%) desenvolveram ciclos ovulatórios regulares. Três que tinham hiperprolactinemia ovularam regularmente com a bromocriptina. Não ocorreram alterações nas secreções de LH, testosterona e androstenediona. Os autores concluíram que o uso da bromocriptina só teria indicação nas mulheres com SOP hiperprolactinêmicas, e que não haveria uma clara indicação para as mulheres com SOP normoprolactinêmicas, mesmo resistentes ao clomifene.

3) Estudos de Caso.

Thorner et al. (1975) publicaram as primeiras observações do uso de bromocriptina em mulheres inférteis. Ocorreram 13 gravidezes em 12 mulheres tratadas com o fármaco. Os níveis de prolactina só foram normais em três pacientes. As outras pacientes tinham tumor de hipófise. Desse trabalho inicial, surgiu o interesse no uso da bromocriptina para tratar infertilidade e, por extensão, a SOP.

Blum et al. (1981a) reportaram um caso de paciente hipertensa, obesa, com sinais de hirsutismo e irregularidade menstrual que, após testes de estímulo, foi constatada origem ovariana para o distúrbio endocrinológico da paciente (SOP). A paciente foi tratada, inicialmente, com espironolactona e, posteriormente, com bromocriptina, e evoluiu com normalização dos níveis pressóricos e regularização dos ciclos menstruais, além de melhora do hirsutismo. No entanto, havia pequena elevação nos níveis de prolactina (28 ng/ml, com valor normal de 10 a 15 ng/ml) e não fizeram estudo de imagem da região selar.

Esse mesmo grupo (BLUM et al.,1981b) publicou dois outros casos de SOP tratados com sucesso com a bromocriptina (15 a 20 mg/dia), associado à espironolactona. Ocorreu melhora do hirsutismo em ambas que pode ser devido ao uso do antiandrogênio, e uma delas engravidou. No entanto, ambas tinham níveis de prolactina elevados para o método (10 a 14 ng/ml): 29 ng/ml e 23 ng/ml, respectivamente.

Ito et al. (1987) descreveram um caso de paciente com SOP, normoprolactinêmica, que foi tratada com ressecção em cunha dos ovários. Devido a hipertensão arterial, foi tratada com bromocriptina, 5 mg/dia, o que normalizou a sua pressão arterial. A medicação foi mantida por 14 meses, ocorrendo normalização nos níveis pressóricos e restauração dos ciclos ovulatórios. Esse caso é difícil de ser considerado como sucesso de tratamento da SOP pela bromocriptina, pois a própria ressecção em cunha de ovários restaura a ciclicidade menstrual.

2 - OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos deste trabalho foram:

- 1- Analisar pacientes com SOP, diagnosticadas com os critérios atualmente aceitos, e avaliar os seus níveis de prolactina.
- 2- Nas pacientes com níveis de prolactina elevados, pesquisar outras causas para o aumento da prolactina que não a SOP.
- 3- Comparar os níveis de prolactina das portadoras de SOP com um grupo controle com resistência à insulina sem SOP, objetivando a definir se as mulheres com SOP, sem outras causas de hiperprolactinemia, possuem níveis mais elevados de prolactina do que as controles.

3 - MÉTODOS

3.1 - TIPO DE ESTUDO

Estudo analítico, retrospectivo, transversal, caso controle, envolvendo pacientes portadoras de SOP; e pacientes sem SOP com resistência à insulina, com idade média de $27,1 \pm 7,6$ anos, acompanhadas no Ambulatório de Ginecologia Endocrinológica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005.

3.2 - VARIÁVEIS INVESTIGADAS

Os seguintes parâmetros clínicos foram observados: índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal circunferência do quadril, presença de acantose nigricans, hirsutismo e acne.

Os parâmetros laboratoriais avaliados foram: prolactina, LH, FSH, relação LH/FSH, TSH, insulina, glicemia, índice de HOMA-IR, HOMA- β , colesterol total e triglicerídeos.

3.3 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

A altura das pacientes foi medida em posição supina, descalças, em um estadiômetro montado em balança Filizola. O peso foi medido na mesma balança com a roupa normalmente

utilizada pelas pacientes. O IMC foi calculado dividindo o peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros.

A circunferência abdominal foi medida usando fita métrica posicionada na altura da cicatriz umbilical e a circunferência do quadril foi medida sobre os trocânteres.

A presença de acantose nigricans, hirsutismo e acne foi realizada por inspeção e, no caso da acne, interrogada também sobre sua presença anteriormente.

3.4 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A colheita de sangue foi realizada pela manhã, entre 7 e 9 horas, após um jejum noturno de 12 horas. O sangue obtido era centrifugado a 3000 rpm e o soro guardado a - 20 C até a realização do ensaio, com exceção das dosagens de glicose, triglicerídeos e colesterol que foram realizadas no mesmo dia.

As análises de insulina, FSH, LH, prolactina foram realizadas pelo método de quimioluminescência, usando reagentes Immulite 2000 DPC, fornecido pela Medlab (São Paulo). O TSH foi dosado pelo método de quimioluminescência, usando reagente ADVIA Centaur, fornecido pela Bayer (São Paulo).

Os valores de referência foram: prolactina inferior a 27 ng/ml; FSH entre 4 a 13 mUI/ml e o LH entre 1 a 18 mUI/ml, para a fase folicular do ciclo; insulina inferior a 14,8 µUI/ml; TSH entre 0,35 e 4,5 µUI/ml.

A glicemia, o colesterol total e os triglicerídeos foram dosados por técnicas enzimáticas colorimétricas, usando reagente ADVIA 1650, fornecido pela Bayer (São Paulo).

Os valores de referência para glicemia foram de 70 a 100 mg/dl, para colesterol total níveis inferiores a 200 mg/dl e para triglicerídeos níveis inferiores a 150 mg/dl.

O índice de HOMA-IR (sigla do inglês Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance), que define o nível de resistência à insulina, foi calculado pela seguinte fórmula (MATTHEWS et al.,1985):

$$HOMA-IR = [insulina\ de\ jejum\ (\mu U/ml) \times\ glicose\ (mmol/l)] / 22,5$$

O índice de HOMA- β que define a função da célula beta, foi calculado pela fórmula:

$$HOMA-BETA = 20 \times insulina\ (\mu U/ml) / (glicemia\ (mmol/l) - 3,5)$$

Para a conversão dos níveis de glicose de mg/dl para mmol/l, multiplicou-se os valores fornecidos (em mg/dl) pela constante 0,05551.

3.5 - AVALIAÇÃO POR IMAGEM

A avaliação por imagem foi realizada pela ecografia pélvica, sendo o exame realizado por diferentes médicos ecografistas.

A ressonância nuclear magnética da região selar foi realizada, quando necessária, utilizando o meio de contraste gadolíneo.

3.6 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados, no grupo de pacientes com diagnóstico de SOP:

- Ciclos menstruais irregulares (oligomenorréicos e/ou amenorréicos);
- Presença de hirsutismo (índice de Ferriman & Gallwey >8) e/ou acne (presença ou história);
- Ecografia pélvica evidenciando presença de ovários policísticos (10 ou mais cistos foliculares, com diâmetro variando entre 2 e 10 mm e por estroma denso);

Os critérios de exclusão para as pacientes com SOP foram:

- Regularidade menstrual;
- Presença de doença hepática, renal e neoplasias;
- Ausência de hirsutismo e/ou acne;
- Ecografia pélvica não evidenciando ovários policísticos;
- Não ter sido dosada a prolactina;
- Hiperplasia adrenal congênita.

No grupo controle, sem SOP e com resistência à insulina, os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- Ciclos menstruais regulares;
- Circunferência abdominal (medida da cintura) igual ou superior a 80 cm;
- IMC igual ou superior a 25.

Como critérios de exclusão, foram considerados:

- Menopausa;

- Ciclos menstruais irregulares;
- Circunferência abdominal inferior a 80 cm;
- IMC inferior a 25;
- Não ter sido dosada a prolactina

3.7 - POPULAÇÃO ALVO

Foram selecionadas, por meio de revisão sistemática de prontuários, 100 pacientes portadoras de SOP. Dezoito pacientes foram excluídas por não apresentarem dosagens de prolactina nos registros de prontuários.

Um segundo grupo, também selecionado por revisão de prontuários, constituído por 50 pacientes sem diagnóstico de SOP, apresentando critérios de resistência à insulina, acompanhadas no mesmo ambulatório e período, foi selecionado como grupo controle. Desse, oito foram excluídas por não apresentarem dosagens de prolactina nos registros.

As dosagens basais de 17 hidroxiprogesterona ($1,5 \pm 1,2$ ng/dL) das pacientes com SOP foram normais e nenhuma delas tinha hiperplasia adrenal congênita.

3.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo teste t de Student, para comparação entre as médias obtidas. Um nível de significância de $p < 0,05$ foi adotado.

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão, para todas variáveis estudadas.

3.9 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo obedeceu às recomendações estabelecidas para pesquisa em seres humanos da Declaração de Helsinki (2000). Desde que foi um estudo retrospectivo de dados colhidos em prontuários, não se procedeu a consulta livre e informada das pacientes.

4 - RESULTADOS

4.1 - CARACTERÍSTICAS AMOSTRAIS

As 82 pacientes portadoras da SOP constituíram o grupo 1 que foi estratificado de acordo com os níveis de prolactina: grupo 2, 13 (16%) pacientes com prolactina maior que 27 ng/ml e que na investigação foram constatadas as seguintes causas para a hiperprolactinemia: 9 (69%) tinham tumor de hipófise, diagnosticado pela ressonância magnética da região selar, e melhoraram com o uso da cabergolina (0,5 mg, 2 vezes por semana); três (23%) usavam medicamentos e com a retirada dos mesmos normalizaram a prolactina, sendo que duas usavam anticoncepcional hormonal oral e uma fazia uso de buspirona e tianeptina. A última paciente (8%) tinha macroprolactina que não necessitou de tratamento específico. O grupo 3 constitui as 69 (84%) pacientes com prolactina menor que 27 ng/ml e que representa o grupo com a SOP. As 42 pacientes sem SOP com resistência à insulina constituíram o grupo controle.

As características clínicas das pacientes estão apresentadas na tabela 1 e aquelas das pacientes que constituem o grupo 2 encontram-se no ANEXO 1.

4.1.1 - IDADE

Conforme podemos observar na tabela 1, a média das idades das pacientes do grupo controle foi significativamente maior em relação aos grupos 1 ($p = 0,01$), 2 ($p = 0,01$) e 3 ($p = 0,02$), mas não se observou diferença significativa entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,21$).

4.1.2 -MENARCA

Conforme apresentado na tabela 1, não se observou significância estatística na idade da menarca entre os grupos avaliados: grupo 1 *versus* grupos 2 ($p = 0,325$), 3 ($p = 0,432$) e grupo controle ($p = 0,24$); grupo 2 *versus* grupos 3 ($p = 0,29$) e controle ($p = 0,19$); e grupo 3 *versus* controle ($p = 0,30$).

4.1.3 – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

A análise estatística do índice de massa corporal (IMC) demonstrou diferença significativa entre os grupos controle *versus* 1 ($p = 0,0003$), 2 ($p = 0,006$) e 3 ($p = 0,0008$). A diferença em relação aos outros grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,156$) e 3 ($p = 0,382$); bem como grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,128$) (tabela 1).

4.1.4 - MEDIDA DA CINTURA

A análise estatística das medidas da cintura demonstrou diferença significativa entre os grupos 1 *versus* controle ($p < 0,05$), mas não foi em relação aos outros grupos: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,336$) e 3 ($p = 0,451$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,31$) e grupo controle ($p = 0,06$); grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,06$) (tabela 1).

4.1.5 - MEDIDA DO QUADRIL

A comparação das medidas do quadril demonstrou significância estatística entre os grupos controle *versus* 1 ($p < 0,005$), 2 ($p < 0,01$) e 3 ($p < 0,01$). No entanto, não observamos diferenças significativas entre os grupos 1 *versus* 2 ($p = 0,149$) e 3 ($p = 0,36$), e entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,11$) (tabela 1).

4.1.6 - RELAÇÃO CINTURA/QUADRIL

A comparação da relação cintura/quadril foi significativamente maior entre os grupos controle e 1 ($p < 0,01$), e 3 ($p < 0,003$), mas não o foi em relação ao grupo 2 ($p = 0,38$). A comparação entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,09$), e 3 ($p = 0,28$), além do grupo 2 com o 3 ($p = 0,06$) não demonstrou significância estatística (tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos (grupo 1), com (grupo 2) e sem (grupo 3) hiperprolactinemia, e com resistência à insulina (controle).

	Grupo 1 n = 82	Grupo 2 n = 13	Grupo 3 n = 69	Controle n = 42
Idade (anos)	25.6 ± 6.7	24.2 ± 6.2	26.0 ± 6.8	29.2 ± 8.2 *
Menarca (anos)	12.0 ± 1.4	11.8 ± 1.4	12.1 ± 1.4	12.2 ± 1.2
IMC	26.1 ± 4.7	24.1 ± 4.5	26.3 ± 4.7	30.1 ± 5.1 [†]
Cintura (cm)	85.8 ± 9.9	84.2 ± 8.2	86.1 ± 10.3	90.9 ± 16.9 [‡]
Quadril (cm)	98.6 ± 10.9	93.8 ± 10.4	99.4 ± 10.9	106.3 ± 14.9 [§]
Cintura/quadril	0.8 ± 0.04	0.9 ± 0.05	0.8 ± 0.03	0.9±0.04

* controle Vs. grupo 1 (p = 0.01), 2 (p = 0.01), 3 (p = 0.02)

[†] controle Vs. grupo 1 (p = 0.0003), 2 (p = 0.006), 3 (p = 0.0008)

[‡] controle Vs. grupo 1 (p < 0.05)

[§] controle Vs. grupo 1 (p = 0.005), 2 (p < 0,01) e 3 (p < 0,01)

^{||} controle Vs. grupo 1 (p < 0.01) e 3 (p < 0.003)

4.1.7 - COMORBIDADES

As seguintes comorbidades foram constatadas, nas pacientes estudadas: hipotireoidismo primário em oito pacientes, sendo que cinco dessas pertenciam ao grupo 1 (uma no grupo 2 e quatro no grupo 3) e as outras três ao grupo controle, em reposição de L-tiroxina e apresentando níveis de TSH normais. A hipertensão arterial foi constatada em dez pacientes no grupo 1 e dezenove no grupo controle, em uso regular de medicação e clinicamente compensadas, o que não interferiu nas dosagens hormonais realizadas.

4.2 - PARÂMETROS LABORATORIAIS

Na tabela 2 apresentamos as características laboratoriais dos grupos estudados.

Tabela 2. Características laboratoriais das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos (grupo 1), com (grupo 2) e sem (grupo 3) hiperprolactinemia, e daquelas com resistência à insulina (controle).

	Grupo 1 n = 82	Grupo 2 n = 13	Grupo 3 n = 69	Controle n = 42
Prolactina (ng/ml)	26.6 ± 62.5*	103.9 ± 136.0 [†]	12.1 ± 5.5	11.8 ± 4.9
LH (mUI/ml)	12.7 ± 15.2	11.1 ± 8.5 [‡]	13.0 ± 16.0	6.2 ± 4.4 [§]
FSH (mUI/ml)	6.2 ± 13.7	4.1 ± 2.5	7.2 ± 14.7	4.92 ± 3.0
LH/ FSH	2.3 ± 1.8	2.9 ± 2.3	2.2 ± 1.8	1.4 ± 1.2
TSH (μUI/ml)	2,5±1,6	2,7±0,9	2,5±1,7	2,1±0,9 ^{††}
Glicemia (mg/dl)	85.4 ± 7.8	83.2 ± 3.6	85.8 ± 8.3	88.6 ± 8.5 [¶]
Insulina (μUI/ml)	12.5 ± 11.2	10.0 ± 11.8	12.9 ± 11.2	12.7 ± 9.4
HOMA-IR	2.7 ± 2.4	2.0 ± 2.1**	3.5 ± 5.5	3.2 ± 2.0
HOMA β	211.6 ± 170.2	176.4 ± 210.1	229.5 ± 171.9	218.3 ± 145.8
Colesterol (mg/dl)	179,3±32,6	169,5±37,5	181,1±31,7	184,7±34,9
Triglicerídeos (mg/dl)	114,5±52,9	106,2±46,8	116±54,2	109,2±62,9

* grupo 1 Vs grupos 3 (p < 0.02) e controle (p < 0.01)

[†] grupo 2 Vs grupos 1 (p < 0.04), 3 (p < 0.01) e controle (p < 0.01)

[‡] grupo 2 Vs 3 (p = 0.02)

[§] controle Vs grupo 1 (p < 0.001) e 3 (p < 0.002)

^{||} controle Vs grupo 1 (p = 0.01), 2 (p = 0.04) e 3 (p = 0.02)

[¶] controle Vs grupo 1 (p = 0.02) e 2 (p < 0.01)

** grupo 2 Vs controle (p = 0.04)

4.2.1 - PROLACTINA

Conforme apresentado na tabela 1, os níveis de prolactina foram significativamente maiores no grupo 2 em relação aos grupos 1 ($p < 0,04$), 3 ($p < 0,01$) e grupo controle ($p < 0,01$). O mesmo ocorreu entre o grupo 1 e os grupos 3 ($p < 0,02$) e grupo controle ($p < 0,01$). Contudo, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos 3 e controle ($p = 0,394$).

4.2.2 - LH

A comparação dos níveis de LH demonstrou significância estatística entre o grupo controle e os grupos 1 ($p < 0,001$) e 3 ($p < 0,002$). Ocorreu, também, diferença significativa entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,02$). No entanto, não se observou diferença significativa entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,31$) e 3 ($p = 0,462$), bem como entre os grupos 2 e controle ($p = 0,061$) (tabela 2).

4.2.3 - FSH

A comparação dos níveis de FSH entre os grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,07$), 3 ($p = 0,432$) e grupo controle ($p = 0,14$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,06$) e grupo controle ($p = 0,24$); e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,12$) (tabela 2).

4.2.4 - RELAÇÃO LH/FSH

Observamos significância estatística quando comparamos o grupo controle *versus* 1 ($p = 0,01$), 2 ($p = 0,04$) e 3 ($p = 0,02$). A comparação da relação LH/FSH entre os grupos 1 e 2 não apresentou significância estatística ($p = 0,21$); o mesmo ocorrendo com a comparação entre o grupo 1 *versus* 3 ($p = 0,38$), 2 *versus* 3 ($p = 0,18$).

4.2.5 - TSH

A comparação entre os grupos controle e 1 ($p = 0,04$), e 2 ($p = 0,03$) apresentou significância estatística. Já para as comparações entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,28$), e entre os grupos 3 e controle ($p = 0,08$) não houve diferença significativa.

4.2.6 - GLICEMIA

Observa-se na tabela 2, que ocorreu maior nível de glicemia, de maneira significativa, entre os grupos 1 e controle ($p = 0,02$), grupo 2 *versus* grupo controle ($p < 0,01$). Para os grupos 1 *versus* 2 ($p = 0,07$) e 3 ($p = 0,39$), assim como grupo 2 *versus* grupo 3 ($p = 0,053$) e 3 *versus* grupo controle ($p = 0,054$), não se observou significância estatística.

4.2.7 - INSULINA

A comparação dos níveis de insulina entre os grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,27$), 3 ($p = 0,405$) e grupo controle ($p = 0,45$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,232$) e grupo controle ($p = 0,25$); e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,455$) (tabela 2).

4.2.8 - HOMA-IR

A comparação do HOMA IR entre os grupos 2 e controle apresentou significância estatística ($p = 0,04$). Para os demais grupos, não foi observada significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,12$), 3 ($p = 0,15$), grupo controle ($p = 0,14$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,05$) e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,34$) (tabela 2).

4.2.9 - HOMA β

A comparação do HOMA β entre os grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,29$), 3 ($p = 0,27$) e grupo controle ($p = 0,41$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,21$) e grupo controle ($p = 0,26$); e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,36$) (tabela 2).

4.2.10 - COLESTEROL TOTAL

A comparação dos níveis de colesterol total entre os grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,21$), 3 ($p = 0,37$) e grupo controle ($p = 0,21$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,17$) e grupo controle ($p = 0,12$); e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,30$) (tabela 2).

4.2.11 - TRIGLICERÍDEOS

A comparação dos níveis de triglicerídeos entre os grupos não apresentou significância estatística: grupo 1 *versus* 2 ($p = 0,30$), 3 ($p = 0,43$) e grupo controle ($p = 0,32$); grupo 2 *versus* 3 ($p = 0,27$) e grupo controle ($p = 0,43$); e grupo 3 *versus* grupo controle ($p = 0,28$) (tabela 2).

5 - DISCUSSÃO

Os presentes dados mostram que pacientes com história compatível com SOP, mas com níveis elevados de prolactina devem ser investigadas para outras causas de hiperprolactinemia, tais como tumor de hipófise, uso de medicamentos ou macroprolactina. Isso porque a hiperprolactinemia não faz parte do quadro laboratorial da SOP, como demonstra o fato dos níveis de prolactina nas pacientes com SOP primária serem semelhantes àqueles do grupo controle com resistência à insulina.

Esses resultados estão de acordo com outros de que os níveis de prolactina em portadoras de SOP são semelhantes àqueles de mulheres normais. Venturoli et al. (1987) encontraram níveis de prolactina de $12,5 \pm 7,1$ ng/ml em mulheres com SOP e de $12,6 \pm 6,1$ ng/ml em mulheres normais. Buvat et al. (1986) demonstraram em mulheres com SOP, sem hiperprolactinemia, que os níveis de prolactina estariam dentro dos limites normais para o método utilizado para a dosagem de prolactina: $10,4 \pm 9,8$ ng/ml e $7,5 \pm 5,3$ ng/ml nas pacientes com SOP e 9 ± 5 ng/ml para o método. O mesmo resultado foi apresentado por Parzanezhad et al. (2004) que descreveram prolactina de $276,4 \pm 85,5$ mUI/ml e $272,9 \pm 79,6$ mUI/ml nas mulheres com SOP, com valores normais para o método de 80 a 500 mUI/ml.

Os nossos resultados também estão de acordo com outros estudos que mostraram níveis basais de prolactina similares entre mulheres com ovários policísticos e controles normais (SZILAGYI et al.,1993; LAATIKAINEN & TULENHEIMO, 1985; MURDOCH et al.,1986). Também está de acordo com esses nossos dados, a observação de que a secreção de prolactina nas pacientes com SOP foi semelhante às mulheres normais (VENTUROLI et al.,1987). Esses autores examinaram a secreção de prolactina em portadoras de SOP, com prolactina normal, com colheita de sangue a cada 20 minutos, por 24 horas e não mostraram diferenças entre a média dos valores e comportamento da pulsatilidade na secreção de

prolactina entre as mulheres com SOP e mulheres normais. Isso confirma que a secreção da prolactina na SOP é normal, excluindo a possibilidade de que a função lactotrofa destas pacientes esteja alterada.

Os nossos dados, contudo, não estão de acordo com outros autores que descrevem que as mulheres com SOP teriam níveis mais elevados de prolactina. Bahceci et al. (2004) apresentaram níveis de prolactina nas portadoras de SOP significativamente maiores do que nas controles normais ($18,4 \pm 8,4$ e $14,0 \pm 4,0$ ng/ml, respectivamente) ($p < 0,03$). Esse mesmo grupo associa a resistência à insulina presente nas mulheres com SOP aos seus maiores níveis de prolactina (BAHCECI et al., 2003). No entanto, os autores não fazem relato de investigação para outras causas de hiperprolactinemia nos eventuais casos de prolactina elevada, como no presente estudo.

Em várias outras casuísticas foram descritas freqüências da associação entre SOP e hiperprolactinemia de 7% (FRANKS, 1989), 13% (LUNDE, 1981), 17% (LUCIANO et al., 1984), 22% (CARMINA et al., 1984), 28% (WORSTMAN & HIRSCHOWITZ, 1980), 30% (DUIGNAN, 1976; BUVAT et al., 1982). Alterações na função lactotrofa nas pacientes com SOP foram sugeridas por vários autores (PEILLON et al., 1979; ALGER et al., 1980; CORENBLUM & TAYLOR, 1980; 1982; BUVAT et al., 1982; 1985; CARMINA et al., 1984; SHOUBE & LOBO, 1985). Foi descrita que a resposta da prolactina ao TRH estaria aumentada na SOP (CORENBLUM & TAYLOR, 1982) e poderia ser preditivo da resposta ao tratamento com bromocriptina nas pacientes com essa entidade (CORENBLUM & TAYLOR, 1980; PEILLON et al., 1979). Além do mais, a resposta da prolactina ao TRH seria bloqueada pelo tratamento com antagonistas da dopamina como a metoclopramida (ALGER et al., 1980) ou sulpiride (BUVAT et al., 1985). No entanto, essas alterações não foram comprovadas por outros (BUVAT et al., 1986).

De acordo com os nossos dados, podemos inferir que a associação descrita por esses autores teria o viés de não terem pesquisado de maneira sistemática a origem desta hiperprolactinemia, principalmente pela falta de recursos de imagem como a ressonância magnética que é capaz de detectar microadenoma de até 3 mm, como foi utilizada na investigação de nossas pacientes.

De fato, trabalhos que descrevem associação entre SOP e hiperprolactinemia, ou não realizaram exames de imagem para investigação de possíveis causas tumorais (SEPALA & HIRVONEN, 1975; HAMORI et al., 1987), ou foram realizados antes da disponibilidade de exames de imagem mais sofisticados, tais como tomografia computadorizada de alta resolução ou ressonância nuclear magnética (FRANKS et al.,1975). Como exemplos, a imagem obtida de radiografia simples da região selar foi normal (ANEXO 3), mas a tomografia computadorizada da mesma região mostrou um tumor de hipófise (ANEXO 4). A ressonância magnética da região selar (ANEXO 5) apresenta um microadenoma que provavelmente não seria detectado com outro método de imagem.

As várias observações que mostram os níveis basais de prolactina mais elevados em mulheres com SOP, em relação aos controles normais (PAOLETTI et al.,1995), poderiam ser explicadas pela análise da casuística apresentada neste presente trabalho. Isso porque observamos um aumento nos níveis basais de prolactina no grupo total de mulheres com SOP (grupo 1), o que estaria de acordo com os dados anteriormente publicados de que essas mulheres teriam níveis mais elevados de prolactina do que aquelas normais. Porém, quando separamos as pacientes com história compatível com SOP, mas com hiperprolactinemia de causas bem definidas (grupo 2), daquelas com normoprolactinemia (grupo 3), essas últimas apresentam valores semelhantes àqueles observados no grupo controle com resistência à insulina.

Provavelmente, o início da confusão entre níveis elevados de prolactina e SOP originou-se com a publicação do clássico trabalho de Forbes et al (1954), que descreveram a associação de galactorréia, amenorréia e ovários policísticos. Outros autores confirmaram essas observações descrevendo a associação de galactorréia e ovários policísticos em algumas mulheres inférteis (LAVRIC, 1969; THORNER et al.,1974).

Essa confusão tem como base fisiopatológica o fato de que mulheres com anovulação crônica, de outras etiologias, apresentam imagem, à ultrassonografia, de arquitetura ovariana multicística (Anexo 2) (YEN, 1980; HULL, 1987 FRANK, 1995; MOTTA & CASULARI, 1999; 2000). Além disso, algumas mulheres com prolactinoma apresentam hirsutismo associado à amenorréia (THORNER et al.,1974; FRANKS et al.,1977; FRANKS, 1989), como ocorre nas mulheres com SOP.

Nesse sentido, Yen (1980) propôs que a denominação *síndrome dos ovários policísticos* deveria ser utilizada somente nas condições em que não se observasse outra causa associada à anovulação crônica que provocasse imagem de ovários policísticos à ultrassonografia. Já o termo *síndrome semelhante aos ovários policísticos* deveria ser utilizado para os casos em que outras condições estivessem causando anovulação crônica (YEN, 1980).

Essas causas seriam amplas, conforme revisões de Motta & Casulari (1999 e 2000), associadas ou não à hiperprolactinemia. As condições associadas à elevação da prolactina envolvem tumores parasselares (craniofaringeoma, meningioma, astrocitoma) devido à compressão da haste hipofisária que ocasiona diminuição do aporte de dopamina para a hipófise. Tumores de hipófise secretores de prolactina (prolactinoma, acromegalia) e tumores que provocam aumento da prolactina devido à compressão dos lactotrofos normais (síndrome de Cushing, tumor não funcionante ou secretor de gonadotrofinas), bem como a síndrome da sela vazia, associam-se com ovários policísticos (MOTTA & CASULARI, 1999; 2000). O

uso de medicamentos que causam hiperprolactinemia também se associa com ovários policísticos (MOTTA & CASULARI, 1999; 2000; VILAR ET AL., 2005).

As causas de anovulação crônica levando a imagem ultrassonográfica de ovários policísticos não associadas à elevação dos níveis de prolactina incluem hipo ou hipersecreção da tireóide, pâncreas, adrenal e ovários (para discussão detalhada, consultar MOTTA & CASULARI, 1999; 2000).

A primeira das teorias para explicar a hiperprolactinemia associada à SOP seria a dos lactotrofos “estrogeinizados”. Isto é, a produção excessiva de estrogênio, principalmente estrona, de precursores androgênicos que estão elevados na SOP, teria efeito de retroalimentação positiva sobre a produção de prolactina (FALASCHI et al., 1980; 1986; MCKENNA, 1988). A adequada “estrogenização” da hipófise seria comprovada pela elevação dos níveis de LH após uso de clomifene (GREENBLATT & MAHESH, 1976), o que não ocorreria na hiperprolactinemia idiopática, em que os níveis de estrogênio são baixos e as pacientes não respondem ao clomifene (LAVRIC, 1969). No entanto, essa teoria da “estrogenização” da hipófise na SOP teria a dificuldade de que nem toda paciente com SOP apresentaria hiperprolactinemia, o que poderia ser explicado por diferença de sensibilidade individual aos estrogênios (FALASCHI et al., 1980).

Os trabalhos que pesquisaram diferenças de respostas a secretagogos da prolactina já mostravam respostas diferentes entre a SOP e os estados hiperprolactinêmicos. Por exemplo, Falaschi et al. (1980) mostraram que a resposta da prolactina ao TRH e ao haloperidol (um antagonista da dopamina) foi semelhante nas pacientes com SOP sem hiperprolactinemia e o controle de mulheres normais, mas a resposta foi bloqueada nas pacientes com galactorréia e amenorréia, que os autores definiam como hiperprolactinemia idiopática por terem imagem radiográfica normal da sela turca. Esses resultados já sugeriam que a SOP e os estados de hiperprolactinemia são condições distintas.

A segunda teoria para explicar a hiperprolactinemia associada à SOP seria de que essas pacientes teriam hiperprolactinemia transitória, possivelmente associada ao estresse agudo no momento da colheita do sangue (MURDOCH et al., 1986). Isso porque, quando foi utilizado repouso prévio à colheita de sangue e repetição da dosagem sérica, somente 2/62 (MURDOCH et al., 1986) e 5/72 (MINAKAMI et al., 1988) tiveram confirmados elevados níveis circulantes de prolactina. Segundo esses autores, essa frequência de hiperprolactinemia seria semelhante à esperada para a população com alterações menstruais. Esse fato confirma os dados apresentados neste presente trabalho de que as mulheres com SOP não teriam níveis elevados de prolactina em relação às controles com resistência à insulina.

A terceira teoria para explicar a hiperprolactinemia associada à SOP seria a de que essas pacientes teriam deficiência de dopamina de origem hipotalâmica e várias evidências foram elencadas para justificar essa situação (LEBLANC et al., 1976; QUIGLEY et al., 1981; FRANKS, 1989). No entanto, a relação entre diminuição da atividade dopaminérgica como causa da hiperprolactinemia na SOP apresenta resultados discrepantes.

Evidências para uma atividade dopaminérgica diminuída na SOP, como explicação para os níveis elevados de prolactina associados, incluiriam a resposta aumentada dos níveis de prolactina ao antagonista da dopamina, metoclopramida, nas pacientes portadoras de SOP, em relação às controles normais (BARNES et al., 1986). Também incluiria menor nível basal de LH e maior sensibilidade ao GnRH exógeno em pacientes com SOP, hiperprolactinêmicas, em relação às normoprolactinêmicas (BUVAT, 1985). Outra possível evidência seria que a infusão de dopamina em doses farmacológicas (4 μ /kg/min.) em pacientes com SOP diminuiria a secreção de LH de modo mais intenso que em mulheres normais (QUIGLEY et al., 1981). Entretanto, esses últimos dados não foram comprovados, com a utilização da mesma metodologia, por outros autores (BARNES et al., 1986). Mesmo a infusão de dopamina em doses consideradas fisiológicas, isto é, concentração sangüínea de dopamina

semelhante àquela encontrada no sistema porta-hipofisário, (0,5 ng/kg/min.) não demonstrou diferenças nas respostas do LH em mulheres com SOP e controles normais (BARNES et al., 1986).

Evidências de que a dopamina poderia estar ou não envolvida na fisiopatologia dos ovários policísticos são apresentadas nos trabalhos que utilizaram a bromocriptina no tratamento da SOP, conforme revisado na Introdução deste trabalho. A bromocriptina é um agonista da dopamina utilizado amplamente no tratamento de hiperprolactinemias. No entanto, o uso da bromocriptina como tratamento da SOP apresenta resultados conflitantes (MOTTA et al.,1989). Os poucos estudos duplo-cego, randomizados, com uso de placebo não demonstraram que a bromocriptina apresentaria efeito superior ao placebo no tratamento da SOP (CROSIGNANI et al.,1978; MCBAIN & PEPPERELL,1982; COELINGH BENNINK & VAN DER STEEG,1983; BUVAT et al.,1986; STEINGOLD et al., 1986; MURDOCH ET AL.,1987; PARZANEZHAD et al.,2004). Esses dados estão de acordo com os descritos no presente trabalho, pois se as pacientes com SOP não respondem ao tratamento com bromocriptina, elas não teriam alterações na secreção de dopamina hipotalâmica que ocasionaria a hiperprolactinemia. O único trabalho que encontrou diferença entre a bromocriptina e o placebo utilizou grande parte dos pacientes com hiperprolactinemia (EL THABAKH et al., 1987), e essas pacientes não teriam SOP, conforme discutido no presente trabalho. Um estudo não controlado com placebo não mostrou efeito da bromocriptina em mulheres com SOP sem hiperprolactinemia, mas teve efeito nas com hiperprolactinemia (POLSON et al.,1987).

Apesar disso, outros estudos não controlados (SPRUCE et al.,1984, DEWAILLY et al.,1982, COELINGH BENNINK & VAN DER STEEG, 1983) ou descrições de casos (THORNER 1975; ITO et al.,1987; BLUM et al.,1981a;1981b) demonstraram retorno da ciclicidade menstrual em pacientes portadoras de SOP tratadas com bromocriptina.

Uma outra possibilidade para explicar a associação de SOP com hiperprolactinemia, seria a presença da macroprolactina (VILAR et al., 2005). Em nossas pacientes com SOP e hiperprolactinemia, observamos uma que apresentava macroprolactina como causa da elevação nos níveis de prolactina. Essa é uma causa que freqüentemente não é investigada. Suliman et al. (2003), em estudo retrospectivo, demonstraram que parte das pacientes com diagnóstico de hiperprolactinemia é submetida à investigação inadequada. Em sua série de pacientes, observaram que, daquelas com diagnóstico de hiperprolactinemia causada por macroprolactina, 87% receberam tratamento de forma desnecessária, com agonistas dopaminérgicos. Escobar-Morreale (2004), em estudo retrospectivo de 109 pacientes com história de anovulação crônica e sinais de hiperandrogenismo, observou elevação dos níveis de prolactina em 8 pacientes. A investigação mais detalhada para a causa da hiperprolactinemia apontou a presença de macroprolactina em 4 dessas pacientes. Os presentes dados corroboram a necessidade da investigação detalhada nas pacientes com diagnóstico de SOP associada à hiperprolactinemia, atentando sempre para a presença de macroprolactina como uma das possíveis causas da elevação dos níveis de prolactina.

Em resumo, os nossos dados mostram a importância e a necessidade de se investigar sistematicamente a causa de hiperprolactinemia em mulheres com anovulação crônica, para diferenciar da SOP. Nossa investigação mostrou, em todas as mulheres com história compatível com SOP, mas com hiperprolactinemia, causas bem definidas para essa associação: tumores, medicamentos, presença de macroprolactina.

6 - CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados neste trabalho podemos concluir que:

1. Algumas das pacientes nas quais foi feito o diagnóstico da SOP, de acordo com os critérios adotados, apresentam níveis elevados de prolactina.
2. A pesquisa sistemática de outras causas para os níveis elevados de prolactina mostrou etiologia distinta da SOP, o que reforça a necessidade de investigar a causa da hiperprolactinemia com maior rigor, por meio de exame de imagem da região selar para rastrear tumor e pela identificação do uso de medicamentos e presença de macroprolactina.
3. Os níveis de prolactina das portadoras da síndrome, sem outras causas de hiperprolactinemia, são semelhantes àqueles do grupo controle com resistência à insulina, mostrando que essas pacientes não têm níveis elevados de prolactina, como descrito em outros trabalhos.
4. A associação de hiperprolactinemia com a SOP em estudos anteriores provavelmente estava ligada à pesquisa inadequada da causa dos níveis elevados de prolactina.

REFERÊNCIAS

ADAMS J, POLSON DW, FRANKS S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293:355-359.

ALGER M, VELASQUEZ-MATUTE L, MASON M, CANALES ES, ZARATE A. Polycystic ovarian disease associated with hyperprolactinemia and defective response. *Fertil Steril* 1980;34:70-71.

ARSLANIAN AS, LEWY V, DANADIAN K, SAAD R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1555-1559.

ASUNCIÓN M, CALVO RM, SAN MILLÁN JL, SANCHO J, AVILA S, ESCOBAR-MORREALE HF. A prospective study of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438.

BAHCECI M, TUZCU A, BAHECI S, TUZCU S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 2003;26:655-659.

BAHCECI M, TUZCU A, CANORUC N, TUZUN Y, KIDIR V, ASLAN C. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic

ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance.

Horm Res. 2004;62:283-287.

BAKO AU, MORAD S, ATIOMO WA. Polycystic ovary syndrome: an overview. Rev Gynaecol Practice 2005;5:115-122.

BALEN AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unveils. Lancet 1999;354:966-967.

BALEN AH, LAVEN JSE, TAN SL, DEWAILLY D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary syndrome: international consensus definition. Human Reprod Update 2003;9:505-514.

BARNES RB, LOBO RA. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:779-782.

BARNES RB, MILEIKOWSKY GN, CHA KY SPENCER CA, LOBO RA. Effects of dopamine and metoclopramide in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:506-509.

BERGH C, CARLSSON B, OLSON JH SELLESKOG U, HILLENSJO T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor 1 and insulin. Steril Fertil 1993;59:323-331.

BLUM I, BRUHIS S, KAUFMAN H. Clinical evaluation of the effects of combined treatment with bromocriptine and spironolactone in two women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1981;35:629-633.

BLUM I, KAUFMAN H, MERILUS R RUSECKI Y, CHOVERS I. Successful treatment of polycystic ovary syndrome with spironolactone or bromocriptine. *Obstet Gynecol* 1981;57:661-665.

BRACERO NB, ZACUR HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77-84.

BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M, MARCOLIN G, RACADOT A, FOURLINNIE JC, FOSSATI P. Acute effects of bromocriptine on gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1985;44:356-360.

BUVAT J, SIAME-MOUROT C, FOURLINNIEJC, LAMAIRE A, BUVAT-HERBAUT M, HERMAND E. Androgens and prolactina levels in hirsute women with either polycystic ovaries or "Borderline ovaries". *Fertil Steril* 1982;38:695-700.

BUVAT J, HERBAUT MB, MARCOLIN G RACADOT A, FOURLINNIE JC, BEUSCART R, FOSSATI P. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:119-124.

CARMINA E, ROSATO F, MAGGIORE M GAGLIANO AM, INDOVINA D, JANNI A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol* 1984;105:99-104.

CARMINA E, LOBO RA. Polycystic ovary syndrome (POCS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-1899.

CARMINA E, KOYAMA T, CHANG L, STANCZYK FZ, LOBO RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am j Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812

CHAPMAN AJ, WILSON MD, OBHRAI M, SAWERS RS, LYNCH SS, ROYSTON JP, CLAYTON RN. Effect of bromocriptine on LH pulsatility in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1987;27:571-580.

CHROUSUS GP, BRINGER J, TOLIS G. Introduction. In: Tolis G, Bringer J, Chrousus GP, editors. *Intraovarian regulators and polycystic ovarian syndrome: recent progress on clinical therapeutic aspects*. *Ann NY Acad Sci* 1993;13:687.

COELINGH BENNINK HTJ, VAN DER STEEG HJ. Failure of bromocriptine to restore the menstrual cycle in normoprolactinemic pot-pill amenorrhea. *Fertil Steril* 1983;39:328.

COIMBRA RRB, DOMINGUES L, PAPADIA C, FERRAZ EM, SANTOS AR, CASULARI LA. Pioglitazone treatment in women with obesity, insulin resistance and polycystic ovaries. Hum Reprod 12th World Congress, 2005;328-330

CORENBLUM B, TAYLOR PJ. A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. Fertil Steril 1980;34:329.

CORENBLUM B, TAYLOR PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. Fertil Steril 1982;38:549-552.

CRAMER OM, PARKER Jr CR, PORTER JC. Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood. Endocrinology 1979;104:419-422.

CROSIGNANI PG, RESCHINI E, LOMBROSO GC, AROSIO M, PERACCHI M. Comparison of placebo and bromocriptine in the treatment of patients with normoprolactinemic amenorrhea. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:773.

DEL POZO E, GOLDSTEIN M, FRISSEN H BRUN DEL RE R, EPPENBERGER U. Lack of action of prolactin suppression on the regulation of the human menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1975;123:719-725.

DEWAILLY D, BUVAT J, FOURLINNIE JC FESSATI P, LINQUETTE M. effets cliniques et biologiques de l'administration prolongée de bromocriptine dans la maladie des ovaries polykystiques. Ann Endocrinol (Paris) 1982;43:134.

DUIGNAN NM. Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(8):593-602.

DUNAIF A, GIVENS JR, HASELTINE F ET AL. *The polycystic ovary syndrome.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1992.

DUNAIF A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 1997;18:774-800.

EL TABAKH GH, LOUHLI A, AZAB I RAHMAN HA, ALEEM FA, SOUTHREN AL. A controlled clinical trial for the effect of bromocriptine on the adrenal contribution in polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:161-165.

ESCOBAR-MORREALE HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:1697-1699.

FALASCHI P, DEL POZO E, ROCCO A, TOSCANO V, PETRANGELI E, POMPEI P, FRAJESE G. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol* 1980;55:579-582.

FALASCHI P, ROCCO A, DEL POZO E. Inhibitory effect of bromocriptine treatment on luteinizing hormone secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:348-351.

FARQUHARA CM, BIRDSALL M, MANNING P, MITCHELL JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of random selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:54-59.

FAUSER B, TARLATZIS B, CHANG J, AZZIZ R, ET AL. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored POCS consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic syndrome (POCS). *Human Reprod* 2004;19:41-47.

FRANKS S, MURRAY MAF, JEQUIER AM. Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhoea. *Clin Endocrinol* 1975;4:597-607

FRANKS S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;1:87-119.

FRANKS S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:853-861.

FRASES IS, LUN ZG. Polymers of prolactina and their clinical significance. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:515-520.

FUTTERWEIT W, DUNAIF A, YEH C, KINGSLEY P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Med Acad Dermatol* 1988;19:831-836.

GOLDZEIHER JW. Polycystic ovarian disease. *Fertile Steril* 1981;35:371-394.

HAMORI M, SZENDEI G, KOVACS I, SOMOS P. The connection between hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Zentr Gynakol* 1987;109:481-486.

HART R, HICLEY M, FRANKS S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Obstet Gynaecol* 2004;1:685-706.

HULL MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynaecol Endocrinol* 1987;18:235-245

ITO M, MATSUURA K, AIKO A, MATSUI K, MATSUI K, YOSHIMURA T, OKAMURA H. Successful treatment with bromocriptine of hypertension associated with polycystic ovarian disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:279-282.

JUDD SJ, RAKOFF JS, YEN SSC. Inhibition of gonadotropin and prolactin release by dopamine: effect of estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:494-499.

KRENTZ AJ, BAILEY CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.

KLETZKY OA, SHAUGOLD GA. Variability and selectivity of anterior pituitary response to dopamine agonists: throughout the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:362-367.

KNOCHENHAUER ES, KEY TJ, KASHAR-MILLER M, WAGGONER W, BOOTS LR, AZZIZ R. prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of

the Southeastern of United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.

LA MARCA A, EGBE TO, MORGANTE G PAGLIA T, CIANCI A, DE LEO V. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P450c17 (response to human chorionic gonadotropin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:21-23.

LAATIKAINEN T, TULENHEIMO A. Prolactin pulsatility in polycystic ovarian disease. *J Endocrinol Invest.* 1985;8:157-161.

LAVRIC MC. Galactorrhea and amenorrhea with polycystic ovaries. Del Castillo syndrome or polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:814-817.

LEBLANC H, LACHELIN GC, ABU-FADIL S, YEN SS. Effect of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:668-735.

LACHELIN GC, LEBLANC H, YEN SSC. The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:728-731.

LEGRO RS, GNATUK CL, KUNSELMAN AR DUNAIF A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236-3242.

LÖFSTRÖM A, ENEROTH P, GUASTAFSSON JÁ, SKETT P. Effects of estradiol benzoate on catecholamine levels and turnover in decrease area of the median eminence and the limbic forebrain and on serum luteinizing hormone and prolactina concentrations in the ovariectomized female rat. *Endocrinology* 1977;101:159-1569.

LORD J, WILKIN T. polycystic ovary syndrome and fat distribution: the central issue? *Human Fertility* 2002;5:67-71.

LUCIANO AA, CHAPLER FK, SHERMAN BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41:719-725.

LUNDE O. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Ann Chir Gynaecol.* 1981;70:97-201.

MARTIN WH, ROGOL AD, KAISER DL THORNER MO. Dopaminergic mechanisms and luteinizing hormone (LH) secretion. II Differential effects of dopamine and bromocriptine on LH release in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:650-652.

MATTHEWS DR HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

MCBAIN JC, POPPERELL RJ. Use of bromocriptine in unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil* 1982;1:145.

MCNEILL TH, SLADECK Jr JR. fluorescence-immunocytochemistry: simultaneous localization of catecholamines and gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978;200:72-75.

MINAKAMI H, ABE N, OKA N, KIMURA K, TAMURA T, TAMADA T. Prolactin release in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Japon* 1988;35:303-310.

MIYACHI Y, MECKLENBURG RS, LIPRETT MB. In vitro studies of pituitary-median eminence unit. *Endocrinology* 1973;93:492-502.

MORAES LAM, MACIEL GAR, SILVA DE SÁ MR, MACHADO LV, MARINHO RM, BARACAT ES. Síndrome dos Ovários Policísticos. *Projeto Diretrizes (AMB & CFM)* 2002;2:347-356.

MOTTA LDC, MOTTA LACR, GAGLIARDI ART. Bromocriptina na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão. *J Bras Ginec* 1989;99:177-181.

MOTTA LDC, MOTTA LACR. Síndrome dos Ovários Policísticos. *J. Bras Ginecol* 1999;109:3-8.

MOTTA LDC, CASULARI LA. Síndrome dos ovários policísticos: fisiopatologia e tratamento. *Brasília Médica* 2000;37:31-37.

MURDOCH AP, DUNLOP W, KENDALL-TAYLOR P. Studies of prolactin in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1986;24:165-175.

MURDOCH AP, MCCLEAN KG, WATSON MJ, DUNLOP W, KENDALL TAYLOR P. Treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome with bromocriptine. *Br J Gynaecol* 1987;94:358-365.

NESTLER JE, JAKUBOWICZ DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075-4079.

NESTLER JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998;70:811-812.

PANIDIS DK, ROUSSO DH, MATALLIOTAKIS IM, KOURTIS AI, VLASSIS GD, KOUMANTAKIS. Hyperinsulinemia does not influence androgens/estrogens ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Int Fertil Women's Med* 1999;44:301-306.

PAOLETTI AM, CAGNACCI A, SOLDANI R, ORRU M, AJOSSA S, PITTORRA G, MULAS P, MELIS GB. Evidence that an altered prolactin release is consequent to abnormal ovarian activity in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64:1094-1098.

PAOLETTI AM, CAGNACCI A, DEPAU GF, ORRU M, AJOSSA S, MELIS GB. The chronic administration of cabergoline normalizes androgen secretion and improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:527-532.

PEHRSON JJ, VAITUKAITIS J, LONGCOPE C. Bromocriptine, sex steroids metabolism and menstrual patterns in the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:129-130.

PEILLON F, VINCENS M, CESSÉLIN F, DOUMITH R, MOWSZOWICZ I. Anovulatory cycles with an apparently normal level of blood prolactin. Treatment by bromocriptine. *Nouv Presse Med.* 1979;8:3269-3270.

PEILLON F, VINCENS M, CESSÉLIN F, DOUMITH R, MOWSZOWICZ I. Exaggerated prolactin response of thyrotropin-releasing hormone in women with anovulatory cycles: possible role of endogenous estrogens and effect of bromocriptine. *Fertil Steril.* 1982;37:530-5.

PERSANEZHAD ME ALBOZI S, JAHROMI BN. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Clin Endocrinol* 2004;269:125-129.

POLSON DW, MASON HD, FRANKS S. Bromocriptine treatment of women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:197-203.

POLSON DW, WADSWORTH J, ADAMS J, FRANKS J. Polycystic ovary syndrome: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.

PRELEVIC GM, WÜRZBURGER MI, PERIC LA. Acute effects of L-dopa and bromocriptine on serum PRL, LH, FSH levels in patients with hyperprolactinemic and normoprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1987;10:389-395.

PUGEAT M, DUCLUZEAU PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999;58:41-46.

QUIGLEY ME, RAKOFF JS, YEN SSC. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:231-234.

ROSENFELD RL, BARNES RB, CARA JF LUCKY AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53:785-791.

SALOMON CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risk. *Endoc Metab Clin North Am* 1999;28:247-263.

SCHULZ KD, GEIGER W, DEL POZO E KUNZIG HJ. Pattern of sexual steroids, prolactina and gonadotropin hormones during prolactina inhibition in normally cycling women. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:561-574.

SEPPALA M, HIRVONEN E. Raised serum prolactina levels associated with hirsutism and amenorrhoea. *Br Med J* 1975;4:144-145.

SHARMA A, ATIOMO W. recent developments in polycystic ovary syndrome. *Cur Obstet Gynecol* 2003;13:281-286.

SHOUPE D, LOBO RA. Prolactin response after gonadotropin-releasing hormone in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1985;43:549.

SINHA YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endoc Rev* 1995;16:354.

SINHA A, ATIOMO W. The role of metformin in the treatment of interlife women with polycystic ovary syndrome. *TOG* 2004;6:145-154.

SMITH SK, SOBOWALE O, LENTON EA COOKE ID. Effect of bromocriptine on menstrual cycle length. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:251-255.

SPRUCE BA, TAYLOR PK, DUNLOP W, ANDERSON AJ, WATSON MJ, COOK DB, GRAY C. The effect of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *Clinic Endocrinol* 1984;20:481-488.

STEIN IF, LEVENTHAL, ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.

STEINGOLD KA, LOBO RA, JUDD HL. The effect of bromocriptine on gonadotropin and steroid secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1048-1051.

SZILAGYI A, HOLE R, KECKSTEIN J, ROSSMANITH WG. Effects of ovarian surgery on the dopaminergic and opioidergic control of gonadotropin and prolactin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol*. 1993;7:159-66.

THORNER MO, MCNEILLY AS, HAGAN C, BESSER GM. Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J*. 1974;2:419-22.

THORNER MO, BESSER GM, JONES A, DACIE J, JONES AE. Bromocriptine treatment of female infertility: report of 13 pregnancies. *Br Med J* 1975;4:694-397.

VELASQUEZ E, MENDONZA SG, HAMER T SOSA F, GLUEK CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.

VELASQUEZ E, ACOSTA A, MENDONZA SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-395.

VENTUROLI S, PORCU E, FABBRI R, MAGRINI O, PARADISI R, PALLOTTI G, GAMMI L, FLAMIGNI C. Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspect in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril* 1987;48:78-85.

VIEIRA JGH. Macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:45-50.

VILAR L, NAVES LA, CASULARI LA. Hiperprolactinemia – problemas no diagnóstico. *Brasilia Med* 2005;42:1-7.

WANDERLEY MS. Hiperandrogenismo. In: Motta LDC, Wanderley MS, editors. *Fundamentos em Reprodução Humana*. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1997;47-56.

WIJEYARANTE CN, BALEN AH, BARTH J, BELCHETZ PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (POCS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002;57:343-350.

WORTSMAN J, HIRSCHOWITZ JS. Galactorrhoea and hyperprolactinemia during treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1980;55:460-463.

YARAK S, BAGATIN E, HASSUM KM, PARADA MOAB, TALARICO FILHO S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An Bras Dermatol* 2005;80:395-410.

YEN SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980;12:177-208.

YKI-JÄRVINEN. Thiazolidinediones. *N Eng J Med* 2004;351:1106-1108.

ZAWADZKY JK, DUNAIF A. A diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, Givens JR, Heseltine F, Merriam GH (eds) *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell, 1992;377-384.

ZACUR HA, FOSTER GV. Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Seminary in Reproductive Endocrinology* 1992;10:236-242.

7 - ANEXOS

Anexo 1. Características clínicas das pacientes do grupo 2 com as causas de hiperprolactinemia

Paciente	Idade (anos)	Menarca (anos)	Prolactina	Causa
1	28	12	66,02	Microadenoma
2	20	13	91,32	Microadenoma
3	20	10	139	Tumor 0,8 cm.
4	30	11	42,4	Microadenoma
5	20	13	28,6	Tumor
6	21	12	29,1	Microadenoma
10	18	15	119	Microadenoma
11	25	12	538	Tumor 2 cm
12	24	11	125	Tumor
7	35	13	37	Tianeptina, Buspirona
8	28	11	46	Anticoncepcional
9	26	10	55	Anticoncepcional
13	22	11	34,4	Macroprolactina

Anexo 2. Imagem ultrassonográfica de ovário policístico.



Anexo 3. Radiografia de sela turca não mostrando alterações em seus contornos ósseos, sugerindo ausência de tumor hipofisário.



Anexo 4. Tomografia computadorizada da região da sela turca mostrando tumor hipofisário não observado na radiografia simples da região selar



Anexo 5. Ressonância magnética da região da sela turca mostrando tumor hipofisário não seria observado na radiografia simples da região selar.

