

# Complicações gestacionais e perinatais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Juliana de Souza Carneiro<sup>1</sup>, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva<sup>1</sup>

## RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina frequente em mulheres em idade reprodutiva. O quadro clínico é manifesto por anovulação crônica hiperandrogênica, acompanhada muitas vezes de infertilidade; além disso, essa condição está associada ao aumento de distúrbios do metabolismo glicídico e a diversos outros riscos em longo prazo. Uma vez gestante, a mulher portadora de SOP apresenta risco aumentado em 2,8 vezes para o diabetes gestacional, em 2,0 a 4,0 vezes para o desenvolvimento de síndromes hipertensivas da gestação e em 2,3 vezes para internação em UTI neonatal. Independentemente do excesso de peso, que é comumente associado à síndrome e que certamente potencializa o risco de complicações, a SOP por si só promove alterações que cursam com a elevação dessas complicações. Esta é uma revisão narrativa sobre as potenciais complicações gestacionais relacionadas à SOP e compila a literatura mais atual sobre o tema.

## INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada pela presença de anovulação crônica, manifesta clinicamente por irregularidade menstrual, associada ao hiperandrogenismo, seja ele clínico ou laboratorial (*Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004*).<sup>(1,2)</sup>

Do ponto de vista fisiopatológico, a formação dos microcistos na periferia ovariana ocorre por uma desregulação no padrão de secreção de gonadotrofinas hipofisárias, caracterizada por excesso de liberação de hormônio luteinizante,<sup>(3)</sup> o que acaba promovendo hiperestimulação sobre as células da teca, produtoras de androgênios, em nível suprafisiológico, daí o quadro clínico de hiperandrogenismo. Já do ponto de vista metabólico, o hiperandrogenismo pode levar a alterações que implicam aumento do risco de doença cardiovascular (DCV), com maior acúmulo de gordura em região abdominal (obesidade centrípeta ou central). Essa obesidade central cursa com acúmulo de gordura em vísceras e piora da resistência à insulina (RI), estando esses dois processos diretamente relacionados à ocorrência de DCV.

Além da predisposição à DCV, há forte associação de SOP com obesidade. Em uma metanálise de Lim *et al.*, o risco relativo de sobrepeso em mulheres com SOP foi de 1,95 (1,52-2,5), o de obesidade em geral foi de 2,77 (1,88-4,10) e o de obesidade central foi de 1,73 (1,31-2,30), em relação às mulheres sem a síndrome, com prevalência de sobrepeso ou obesidade nessa população da ordem de 61%.<sup>(4)</sup>

Apesar dessa forte associação com a obesidade, que já determina o incremento de risco de diabetes, a presença de SOP por si só já aumenta o risco

## Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Gestação; Desfechos gestacionais; Diabetes gestacional; Hipertensão gestacional

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

## Como citar:

Carneiro JS, Rosa e Silva AC. Complicações gestacionais e perinatais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Femina*. 2021;49(9):530-6.

\*Este texto faz parte do fascículo "Síndrome dos ovários policísticos" da "Série Orientações e Recomendações Febrasgo".

de distúrbios do metabolismo glicídico, independentemente da presença ou não de excesso de peso.<sup>(5)</sup>

Considerando todas essas alterações metabólicas descritas para mulheres com SOP, é possível imaginar que há impacto dessa doença durante o período gestacional, uma vez que a própria gravidez pode desencadear doenças como diabetes e alterações dos níveis pressóricos. E de fato a literatura evidencia um risco relativo de complicações maternas aumentado nessas gestantes com SOP, que ocorre independentemente do fenótipo apresentado por ela e da intensidade das manifestações.<sup>(6)</sup> Apesar disso, a presença de hiperandrogenismo piora o prognóstico gestacional.<sup>(6,7)</sup> Segundo Palomba *et al.*, a presença de hiperandrogenismo no fenótipo de mulheres com SOP está associada com um aumento quatro vezes maior de eventos adversos na gestação em relação àquelas sem hiperandrogenismo.<sup>(8)</sup>

Segundo o estudo de Sun *et al.*, o excesso de androgênios pode causar impacto direto nas primeiras fases da gravidez. Em modelos animais, o excesso de androgênios maternos diminui o tamanho da placenta, afeta a habilidade da placenta em nutrir o feto, altera a esteroidogênese placentária e leva a uma desregulação do metabolismo lipídico na prole do sexo feminino durante a vida adulta.<sup>(9)</sup>

Em estudo de Palomba *et al.*,<sup>(10)</sup> gestantes com SOP, mesmo em gestações não complicadas, apresentam mudanças histológicas, tais como vilite/intervilites crônicas e aumento da espessura das paredes arteriais dos vilos, que são compatíveis com dano microvascular e inflamação local. Outras alterações subclínicas como inflamação crônica leve<sup>(11)</sup> e comprometimento endotelial,<sup>(12)</sup> que também são encontradas em mulheres não gestantes com SOP, podem estar entre os fatores que propiciam o aparecimento de complicações gestacionais. Esse padrão anormal de inflamação crônica leve

associada a alterações vasculares estruturais e funcionais subclínicas leva a um estado hipóxico, com modificações fisiológicas anormais e remodelação de vasos espirais e conseqüente redução do grau de invasão do trofoblasto e placentação anormal.<sup>(13)</sup>

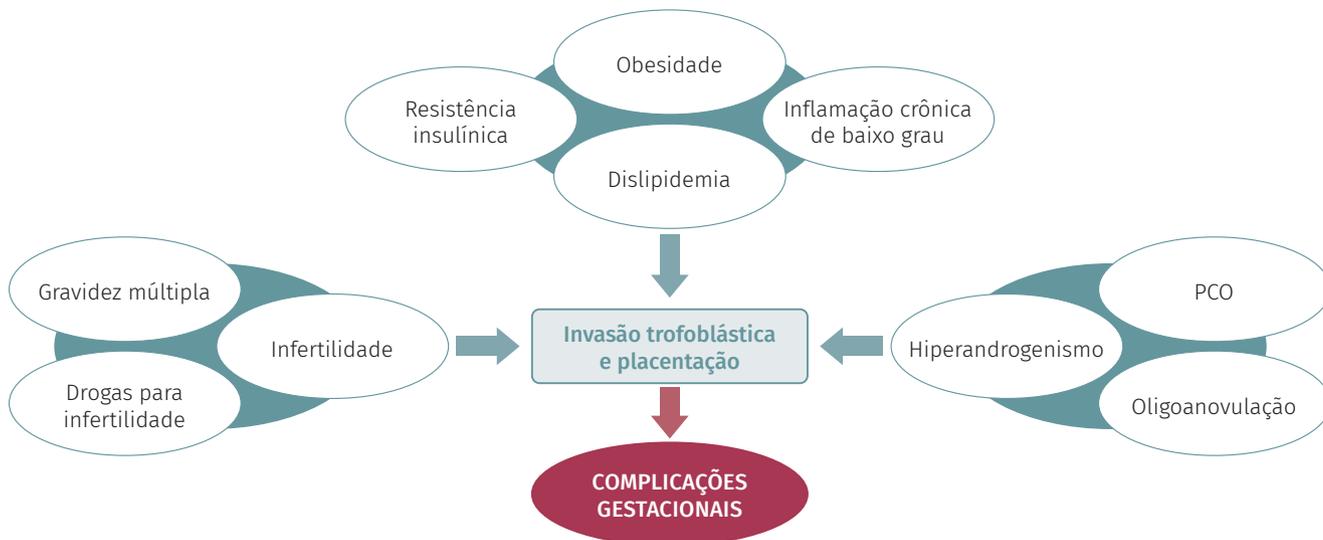
Além disso, a RI, frequentemente presente em mulheres com SOP, e a dislipidemia também têm sido descritas em associação com a SOP e podem ter papel crucial no aumento de risco de complicações gestacionais nessas mulheres.<sup>(14)</sup> A figura 1 compila os principais fatores possivelmente envolvidos na fisiopatologia das complicações gestacionais em mulheres com SOP.

A *Endocrine Society*, em sua publicação contendo uma recomendação de boas práticas clínicas para o diagnóstico e tratamento da SOP, sugere que as pacientes devem ser aconselhadas quanto aos riscos gestacionais e orientadas, quando indicado, sobre perda de peso e mudança de estilo de vida no período pré-concepcional, ou quando a paciente já chega gestante, no início da gestação; essas são as melhores medidas para a redução da incidência de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) e outras complicações.<sup>(16)</sup>

Este capítulo visa compilar a evidência disponível até o momento referente ao impacto da SOP na gestação, apresentando as potenciais complicações ocorridas nessa população de mulheres.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa sobre a literatura disponível até julho de 2020 sobre as potenciais complicações decorrentes da presença de SOP em gestantes. A busca de literatura foi realizada na plataforma PubMed, por meio da busca dos MeSH Terms: *Polycystic ovary syndrome AND Pregnancy outcomes NOT Reproductive techniques*; portanto, foram excluídos desta análise estudos



Fonte: Modificada de Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015;21(5):575-92.<sup>(15)</sup>

**Figura 1.** Causas potenciais de aumento de risco para complicações gestacionais em mulheres com SOP

que tinham como população-alvo mulheres com SOP submetidas a procedimentos de reprodução assistida, pois esse não era o escopo desta revisão.

A pesquisa gerou 252 artigos, dos quais 97 foram selecionados para leitura na íntegra e 12 foram incluídos na revisão. Desses, cinco eram metanálises, as quais eram compostas basicamente de coortes, estudos de caso-controle e estudos observacionais. Além desses 12 artigos advindos da busca, outros 32 foram selecionados para leitura a partir das referências bibliográficas dos artigos previamente incluídos, totalizando 44 artigos.

Para fins didáticos, os resultados da revisão serão apresentados separadamente como complicações maternas e complicações fetais e perinatais.

## RESULTADOS

### Complicações maternas

#### Abortamento espontâneo

A literatura ainda é controversa na questão da SOP como sendo causa de aumento de risco para abortamento espontâneo.

Há duas metanálises que abordaram esse tema, ambas compostas de estudos observacionais, e mostraram associação significativa entre SOP e aborto. No estudo de Bahri Khomami *et al.*, foram incluídos 21 estudos com mais de 3 mil pacientes com SOP e quase 22 mil controles, em que se verificou um aumento de quase 60% na taxa de abortos em mulheres com a doença (*odds ratio* [OR]: 1,59, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,11-2,28).<sup>(17)</sup> Esses resultados foram confirmados por Yu *et al.*,<sup>(18)</sup> e o último consenso de SOP,<sup>(19)</sup> datado de agosto de 2018, também considera o aborto como sendo mais prevalente em pacientes com SOP, principalmente aquelas com obesidade associada.

Alguns fatores podem ter maior impacto sobre a ocorrência dos abortos; segundo Bahri Khomami *et al.*,<sup>(17)</sup> a exclusão de gestantes usuárias de metformina evidenciou ainda mais a associação dos abortos com o distúrbio do metabolismo glicídico. Tian *et al.*<sup>(20)</sup> demonstraram um risco de aborto espontâneo oito vezes maior em mulheres com RI do que em mulheres sem esse distúrbio metabólico, não havendo diferença entre mulheres com e sem SOP portadoras de RI, indicando que a hiperinsulinemia em si consiste em fator de risco para o aborto. Esses resultados foram corroborados pelos dados de Al-Blate,<sup>(21)</sup> que verificou uma redução de 36% para 8,9% na taxa de abortos precoces em mulheres com SOP que mantiveram o uso de metformina durante a gestação.

Parece haver também um impacto do hiperandrogenismo sobre as taxas de aborto,<sup>(22)</sup> sendo a ocorrência em mulheres com SOP mais frequente quando o excesso de androgênios está presente no fenótipo.

Porém, faltam ainda evidências consistentes sobre essa questão de aumento do risco de aborto em mulheres com SOP. Dois estudos (duas coortes) falharam em demonstrar uma associação entre SOP e aborto espon-

tâneo.<sup>(22,23)</sup> A maior dificuldade desses estudos é atribuir exclusivamente à presença de SOP os desfechos estudados, uma vez que há muitas comorbidades e alterações metabólicas associadas à doença.

### Diabetes

Entre todas as complicações gestacionais possíveis em mulheres com SOP, o aumento da prevalência de diabetes diagnosticado durante a gestação é o que apresenta melhor grau de evidência. Os estudos mostram um aumento de quase três vezes na prevalência de DMG em mulheres com SOP (IC de 95%: 2,82-2,94),<sup>(18,24-26)</sup> embora haja controvérsias em relação ao impacto da obesidade nessa prevalência. Metanálises que avaliam o aumento de morbidades em gestantes com SOP indicam que o índice de massa corporal (IMC), o fenótipo hiperandrogênico e os níveis de insulina prévios à gestação aumentam a prevalência de diabetes nessa população de pacientes.

Entretanto, essas associações não aparecem de forma clara em todos os estudos. No seguimento de uma coorte prospectiva com 738 pacientes (144 com SOP e 594 gestantes saudáveis), verificou-se que o desenvolvimento de DMG nas pacientes com SOP ocorreu independentemente de IMC, idade, modo de concepção (espontâneo ou por meio de reprodução assistida) e idade, excluindo-se gestações múltiplas.<sup>(27)</sup> Também uma coorte retrospectiva sueca com 3.787 pacientes com SOP e 1.191.336 pacientes controles sem SOP identificou aumento de 2,32 vezes na prevalência de diabetes (já ajustado para confundidores, inclusive IMC), em que o papel do excesso de peso não ficou bem estabelecido. Vale ressaltar que, entre mulheres que desenvolveram DMG, as pacientes com SOP tiveram mais frequentemente outras complicações associadas ao diabetes do que pacientes sem SOP,<sup>(28,29)</sup> indicando uma base fisiopatológica diretamente ligada à SOP que não somente o distúrbio do metabolismo glicídico.

O mecanismo pelo qual o DMG ocorre mais frequentemente em mulheres com SOP não está completamente esclarecido, porém alguns fatores relacionados à doença (SOP) são apontados como os fatores predisponentes. Além do sobrepeso e da obesidade pré-gestacional, que é comum nessa população de mulheres, essas gestantes costumam ter ganho de peso mais significativo ao longo da gravidez, em comparação a gestantes sem SOP de mesmo IMC.<sup>(30)</sup>

A piora na sensibilidade periférica à ação da insulina durante a gestação é fisiológica, como uma resposta à produção de hormônio lactogênio placentário pelo trofoblasto. Entretanto, em mulheres com SOP essa resistência à ação da insulina piora de maneira muito significativa e é acompanhada do aumento dos níveis androgênicos, que também é fisiológico durante a gestação, mas é muito mais acentuado em mulheres portadoras da SOP.<sup>(7)</sup> O fenótipo hiperandrogênico em si tem sido associado ao desenvolvimento de DMG mais frequentemente do que os outros fenótipos da SOP.<sup>(8)</sup>

O desenvolvimento de outras complicações em gestantes com DMG também é comum, sendo mais prevalente em gestantes portadoras de SOP. Em estudo publicado por Aktun *et al.*,<sup>(31)</sup> entre 1.360 gestantes diagnosticadas com DMG, 150 eram portadoras de SOP; ao parear essas gestantes para DMG sem SOP (N = 160 gestantes), esses autores encontraram risco aumentado para hipertensão gestacional – HG (risco 2,4 vezes maior), pré-eclâmpsia – PE (risco 2 vezes maior) e hipoglicemia neonatal (risco 3,2 vezes maior) nas gestantes com DMG associado a SOP, em comparação com aquelas sem a síndrome. Em contrapartida, não encontraram diferença na incidência de parto cesáreo, prematuridade, polidrâmnio, oligoidrâmnio, macrossomia, síndrome do desconforto respiratório e taquipneia transitória do recém-nascido.

### Desordens hipertensivas: HG e PE

A associação de desordens hipertensivas na gestação com a preexistência de SOP está bem documentada na literatura. Todas as cinco metanálises analisadas sobre complicações gestacionais de pacientes com SOP indicaram um aumento significativo de HG e PE nessas gestantes. O risco para esses distúrbios estão aumentados entre 2,58 e 4,07 vezes para HG e em 1,87 a 4,23 para PE,<sup>(17,18,24-26)</sup> mesmo considerando todos os ajustes para amostras heterogêneas.

Vários são os mecanismos aventados para o desencadeamento de síndromes hipertensivas nas mulheres com SOP. Sabe-se que a elevação de insulina na gravidez é fisiológica, entretanto um estudo de Lorentzen *et al.*<sup>(32)</sup> evidenciou que gestantes que desenvolvem HG/PE têm níveis insulínêmicos muito mais elevados do que gestantes não complicadas, indicando um papel importante da RI hiperinsulinêmica no desenvolvimento de hipertensão na gestação.<sup>(33)</sup> Também a hiperinsulinemia pode acarretar aumento da reabsorção renal de sódio e estimulação do sistema nervoso simpático<sup>(34)</sup> e levar à piora da função endotelial.<sup>(35)</sup>

Soma-se a essas alterações o hiperandrogenismo. Segundo estudo de Schobel *et al.*,<sup>(36)</sup> a testosterona livre poderia mediar mudanças hemodinâmicas que favoreceriam um *status* simpático e uma hiperatividade vascular, o que leva ao desenvolvimento da PE. Inclusive, o aumento dos níveis androgênicos tem sido associado à incidência e à extensão de alterações microscópicas na invasão trofoblástica precoce e na placentação.<sup>(10,30,37)</sup>

Além dessas alterações hormonais favorecendo o desenvolvimento da hipertensão, a presença de SOP já foi associada a vilite/intervilites crônicas e aumento da espessura das paredes arteriais dos vilos, que são compatíveis com dano microvascular e inflamação local;<sup>(10)</sup> essas alterações histológicas foram descritas inclusive em placentas de mulheres com SOP que não apresentaram complicações durante a gestação,<sup>(10)</sup> sugerindo que isso seja consequência da própria SOP. Essas alterações acarretam um estado de hipoxemia local com remodela-

ção de vasos, comprometendo a invasão trofoblástica e o desenvolvimento placentário.<sup>(13)</sup>

Outras alterações subclínicas, como inflamação crônica leve<sup>(11)</sup> e comprometimento endotelial,<sup>(12)</sup> que também são encontradas em mulheres não gestantes com SOP, podem estar entre os fatores que propiciam o aparecimento de complicações gestacionais nessas mulheres.

Há, entretanto, estudos observacionais que falharam em confirmar a associação entre SOP e hipertensão na gestação.<sup>(38,39)</sup>

### Via de parto

A literatura não é conclusiva em apontar para um aumento da taxa de cesárea em gestantes portadoras de SOP. Entre as cinco metanálises incluídas neste capítulo, três apontaram para uma maior taxa de cesáreas nessas pacientes;<sup>(17,18,26)</sup> as outras duas, mais antigas, não conseguiram comprovar essa associação.<sup>(24,25)</sup> Nesses últimos dois estudos, após ajuste para variáveis de confusão, não houve aumento significativo na taxa de cesáreas em mulheres com SOP, sendo o resultado inicial provavelmente influenciado pelo IMC e pela prevalência de macrossomia fetal.

### Outras complicações gestacionais

A literatura ainda é escassa na comprovação da associação da SOP com alterações como oligoidrâmnio e polidrâmnio,<sup>(18)</sup> rotura prematura de membranas,<sup>(18)</sup> aumento da ocorrência de gestação múltipla,<sup>(24)</sup> apesar de serem comuns os tratamentos de reprodução assistida nessas pacientes por causa da anovulação.<sup>(17)</sup>

### Complicações fetais e neonatais

De maneira geral, todos os impactos metabólicos e clínicos apresentados acima teriam potencial para interferir no desenvolvimento e no crescimento fetal, bem como na sua vitalidade durante a vida intrauterina. De acordo com Barker,<sup>(40)</sup> o ambiente endócrino e nutricional desfavorável presente em gestantes com SOP (por exemplo: hiperinsulinêmico) induz uma reprogramação fetal intrauterina que afeta os sistemas neuroendócrinos reguladores de peso corporal, ingesta alimentar e metabolismo, com consequências em longo prazo na saúde da prole.

O seguimento em longo prazo tem sido feito em algumas coortes de crianças nascidas de gestantes com SOP, entretanto informações referentes ao impacto mais imediato sobre os conceptos no período intrauterino e periparto já são descritas na literatura.

### Parto pré-termo

De maneira geral, a literatura tende a mostrar um aumento das taxas de partos pré-termo associados à SOP, com aumento de risco variando de 1,52 a 2,20.<sup>(18,24-26)</sup> De modo geral, não fica claro, entretanto, se esses partos seriam espontâneos ou induzidos, exceto pelo estudo

de Wang *et al.*,<sup>(27)</sup> no qual a maior frequência de partos pré-termo esteve mais associada à realização de procedimentos de reprodução assistida. Além disso, associações como PE e gemelaridade também foram fatores confundidores em diversos estudos observacionais.<sup>(39)</sup>

### Complicações relacionadas ao peso ao nascimento

A associação entre SOP e alterações de tamanho e peso fetal é, de maneira geral, fraca ou ausente. Em estudo de metanálise realizado por Kjerulff *et al.*,<sup>(25)</sup> houve maior incidência de neonatos pequenos para a idade gestacional – PIG (RR: 0,62, IC de 95%: 1,35-5,10), no entanto essa diferença não persistiu em metanálises mais recentes.<sup>(18,24)</sup> Também não houve comprovação da associação entre SOP e o desenvolvimento de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) em nenhum dos estudos analisados.

A RCIU e a ocorrência de fetos PIG se associam a defeitos na função placentária que geram redução do suprimento sanguíneo para o feto, consequentemente comprometendo a nutrição, o crescimento e o desen-

volvimento do feto.<sup>(15)</sup> A SOP cursa com diversos fatores, conforme demonstramos anteriormente, que podem estar associados com injúria vascular no leito placentário,<sup>(12)</sup> defeitos de placentação<sup>(29)</sup> e inflamação leve de vilos,<sup>(11)</sup> por isso faz sentido fisiológico pensar que essas intercorrências gestacionais seriam mais frequentes nessas mulheres.

Ao contrário desse cenário clínico desfavorável para o crescimento fetal, devido à forte associação de SOP com diabetes, seja ele gestacional ou não, seria esperada maior prevalência de fetos grandes para a idade gestacional (GIG) e de macrosomia fetal. Como já é bem conhecido, o DMG traz repercussões no crescimento fetal para o desenvolvimento, na formação de polidrâmnio e, consequentemente, nas taxas de prematuridade e partos cirúrgicos ou instrumentados. Entretanto, a comprovação de uma associação entre SOP (neste caso ajustada por IMC) e neonatos GIG ou macrosômicos não foi demonstrada em nenhuma das metanálises encontradas.<sup>(18,24-26)</sup> A tabela 1 sumariza as principais complicações gestacionais pesquisadas e os resultados encontrados nos artigos utilizados para a confecção desta revisão.

**Tabela 1.** Principais complicações gestacionais avaliadas para pesquisa de associação com a SOP (baseada nas referências bibliográficas deste artigo)

	Boomsma <i>et al.</i> (2006) <sup>(24)</sup>	Kjerulff <i>et al.</i> (2011) <sup>(25)</sup>	Qin <i>et al.</i> (2013) <sup>(26)</sup>	Yu <i>et al.</i> (2016)** <sup>(18)</sup>	Bahri Khomami <i>et al.</i> (2019) <sup>(17)</sup>
Aborto	*	*	*	2,87 (1,65-4,98)	1,59 (1,11-2,28)
Hipertensão gestacional	3,67 (1,98-6,81)	4,07 (2,75-6,02)	3,07 (1,82-5,18)	2,46 (1,95-3,09)	2,58 (1,95-3,41)
PE	3,47 (1,95-6,17)	4,23 (2,77-6,46)	3,28 (2,06-5,22)	2,79 (2,29-3,38)	1,87 (1,55-2,25)
DMG	2,94 (1,70-5,08)	2,82 (1,94-4,11)	2,81 (1,99-3,98)	2,78 (2,27-3,40)	2,89 (2,37-3,54)
Parto pré-termo	1,75 (1,16-2,62)	2,20 (1,59-3,04)	1,34 (0,56-3,23)	1,52 (1,22-1,90)	*
Cesárea	1,56 (1,20-2,02)	1,41 (0,96-2,07)	1,08 (0,17-6,89)	1,25 (1,15-1,36)	1,39 (1,23-1,57)
Indução do trabalho de parto	*	*	*	*	2,55 (1,23-5,30)
Parto vaginal instrumentado	1,37 (0,80-2,35)	1,56 (0,93-2,63)	*	*	*
PIG	1,16 (0,31-5,12)	2,62 (1,35-5,10)	*	1,14 (0,93-1,39)	*
GIG	*	1,56 (0,92-2,64)	*	1,45 (0,96-2,20)	*
Macrossomia	1,13 (0,73-1,75)	*	*	1,2 (1,00-1,57)	*
UTI neonatal	2,31 (1,25-4,26)	2,32 (1,40-3,85)	*	*	*
Mortalidade perinatal	3,07 (1,03-9,21)	*	*	1,83 (1,06-3,16)	*
Malformações	0,70 (0,11-4,39)	*	*	0,94 (0,36-2,42)	*
Oligodrâmnio	*	*	*	0,46 (0,15-1,48)	*
Polidrâmnio	*	*	*	1,03 (0,42-2,53)	*
RCIU	*	*	*	2,02 (0,71-5,74)	*
Ruptura prematura de membranas	*	*	*	0,81 (0,22-2,97)	*
Hipoglicemia neonatal	*	*	*	2,85 (1,93-4,22)	*
SARA	*	*	*	1,24 (0,80-1,93)	*

\* Refere-se a fatores não avaliados no estudo citado. A maioria dos dados está representada em *odds ratio* com intervalo de confiança de 95% (OR, IC de 95%), exceto o estudo de Yu *et al.* (2016)\*\*, que está em risco relativo (RR, IC de 95%). PE: pré-eclâmpsia; DMG: diabetes mellitus gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; UTI: unidade de terapia intensiva; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda.

### Outras complicações fetais e perinatais

Várias outras intercorrências gestacionais vêm sendo apontadas como possíveis complicações da gestação de mulheres com SOP. O quadro 1 resume essas situações e aponta o grau de evidência atribuída a cada uma dessas condições, considerando a literatura até o momento.

Por conta de todas essas complicações descritas, parece haver maior frequência de internações em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal de crianças nascidas de gestantes com SOP.<sup>(24,26)</sup> As causas mais frequentes para essas internações são: maior incidência de prematuridade, tratamento para infertilidade, gestação múltipla, parto pré-termo iatrogênico, DMG e desordens hipertensivas.<sup>(44)</sup>

Além disso, dado o microambiente intrauterino adverso em que ficaram essas crianças, há uma preocupação de que possa haver repercussões em longo prazo nos filhos de mulheres com SOP, implicando disfunções reprodutivas e metabólicas. Considerando que há necessidade de seguimento prolongado dessas crianças, o que dificulta a obtenção de dados, a literatura é ainda bem escassa e não permite conclusões mais definitivas. O que se tem é baseado em revisões não sistemáticas e sugere maior frequência de internações durante a infância e a adolescência e maior prevalência de distúrbios metabólicos, de doenças do sistema nervoso central e de asma.<sup>(43)</sup>

### CONCLUSÃO

Mulheres portadoras de SOP devem ser orientadas quanto aos riscos gestacionais associados a essa síndrome. O aconselhamento e a avaliação pré-concepcionais são desejáveis, avaliando-se o excesso de peso e a presença de distúrbios do metabolismo glicídico (intolerância à glicose e diabetes pré-gestacional), recomendando-se, quando aplicável, redução do peso antes da gestação e mudanças nos hábitos de vida (alimentação saudável e atividade física) para melhora do padrão metabólico, preferencialmente, antes da concepção. Uma vez gestante, o médico obstetra que acompanha a paciente deve manter vigilância mais rigorosa para potenciais intercorrências associadas, bem como realizar o rastreamento para identificação precoce de complicações para evitar desfechos indesejáveis, principalmente DMG, síndromes hipertensivas e complicações neonatais.

### REFERÊNCIAS

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
2. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. *Polycystic ovary Syndrome.* Oxford (UK): Blackwell; 1992.

**Quadro 1.** Possíveis complicações fetais e neonatais de gestações de mulheres portadoras da SOP e o grau de evidência científica disponível de cada condição

Complicações fetais e neonatais	Nível de evidência	Tipo de estudo disponível	Desfecho
Aspiração meconial	B	Observacional (coorte de base populacional)	Maior risco de aspiração meconial OR: 2,02, IC de 95%: 1,13-3,61 (Roos <i>et al.</i> , 2011 <sup>(41)</sup> )
Mortalidade perinatal	A	Metanálise	Maior risco de mortalidade perinatal OR: 1,83, IC de 95%: 1,06-3,16 (Yu <i>et al.</i> , 2016 <sup>(18)</sup> ). Não foram detectados vieses. OR: 3,07, IC de 95%: 1,03-9,21 (ajustado por gestações múltiplas). Causas de mortalidade perinatal incluíram: malformações letais, insuficiência cervical, sepse e descolamento prematuro da placenta.
Natimorto	B	Observacional (coorte de base populacional retrospectivo)	A ocorrência de natimorto foi de 3,3% na SOP, em comparação com 1,6% em grupos controle (p < 0,001). (Hart <i>et al.</i> , 2015 <sup>(42)</sup> )
Baixo Apgar de 5 minutos	B	Observacional (coorte de base populacional retrospectivo)	Maior frequência de baixo Apgar de 5 minutos em nascituros de gestantes SOP (4,2% versus 1,8%, p < 0,001), o qual continuou mais elevado após ajustes para fatores de risco gestacional e nascimento pré-termo (OR: 1,46, IC de 95%: 1,10-1,93). (Doherty <i>et al.</i> , 2015 <sup>(43)</sup> ) Aumento da incidência de Apgar de 5 minutos baixo (<7) (OR: 1,41, IC de 95%: 1,09-1,83). (Roos <i>et al.</i> , 2011 <sup>(41)</sup> )
Hipoglicemia neonatal	A	Metanálise	Maior risco de hipoglicemia perinatal (RR: 2,85, IC de 95%: 1,93-4,22; p < 0,001). (Yu <i>et al.</i> , 2016 <sup>(18)</sup> )
SARA	A	Metanálise	NÃO houve associação entre SOP e síndrome do desconforto respiratório (RR: 1,24; IC de 95%: 0,80-1,93; p = 0,336). (Yu <i>et al.</i> , 2016 <sup>(18)</sup> )
Malformações congênitas	A	Metanálise	Não foi observada associação entre malformações congênitas e SOP. Alguns estudos observacionais procuraram descrever algumas associações, mas sem confirmação estatística. (Boomsma <i>et al.</i> , 2006 <sup>(24)</sup> )

SARA: síndrome da angústia respiratória aguda.

3. Fritz MA, Speroff L. Anovulação crônica e síndrome do ovário policístico. In: Anovulação crônica e síndrome do ovário policístico. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. p. 507-44.
4. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
5. Acién P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acién M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72(1):32-40.
6. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2396-403.
7. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, et al. Changes in androgens and insulin sensitivity indexes throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationships with adverse outcomes. *J Ovarian Res*. 2010;3:23.
8. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1805-11.
9. Sun M, Maliqueo M, Benrick A, Johansson J, Shao R, Hou L, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(11):E1373-85.
10. Palomba S, Russo T, Falbo A, Di Cello A, Tolino A, Tucci L, et al. Macroscopic and microscopic findings of the placenta in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2838-47.
11. Orio FJ, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):2-5.
12. Orio FJ, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4588-93.
13. Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand? *Placenta*. 2012;33 Suppl 2:e16-22.
14. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015;7:745-63.
15. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-92.
16. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
17. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes*. 2019;20(5):659-74.
18. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e4863.
19. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust*. 2011;195(6):S65-112.
20. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1430-3.
21. Al-Biate MAS. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(3):266-9.
22. Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2134-9.
23. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1176-83.
24. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83.
25. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):558.e1-558.e6.
26. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:56.
27. Wang Y, Zhao X, Zhao H, Ding H, Tan J, Chen J, et al. Risks for gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension are increased in polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int*. 2013;2013:182582.
28. Palomba S, Falbo A, Russo T, Rivoli L, Orio M, Cosco AG, et al. The risk of a persistent glucose metabolism impairment after gestational diabetes mellitus is increased in patients with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2012;35(4):861-7.
29. Palomba S, Marotta R, Di Cello A, Russo T, Falbo A, Orio F, et al. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):898-904.
30. Palomba S, Falbo A, Chioffi G, Orio F, Tolino A, Colao A, et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2942-51.
31. Aktun HL, Yorgunlar B, Acet M, Aygun BK, Karaca N. The effects of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):139-42.
32. Lorentzen B, Birkeland KI, Endresen MJ, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(1):22-7.
33. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-8.
34. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473-86.
35. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev*. 2001;22(1):36-52.
36. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med*. 1996;335(20):1480-5.
37. Palomba S, Russo T, Falbo A, Di Cello A, Amendola G, Mazza R, et al. Decidual endovascular trophoblast invasion in women with polycystic ovary syndrome: an experimental case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2441-9.
38. Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):31-6.
39. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(2):226-9.
40. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(9):364-8.
41. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: Population based cohort study. *BMJ*. 2011;343(7828):1-9.
42. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):911-9.
43. Doherty DA, Newnham JP, Bower C, Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1397-406.
44. McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)*. 2017;13(3):89-97.