

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor



Congresso Nacional de Pediatria



Síndrome do Ovário Poliquístico na Adolescência

Raquel Coelho

Síndrome do ovário poliquístico

Caracterizado por disfunção ovárica e hiperandrogenismo

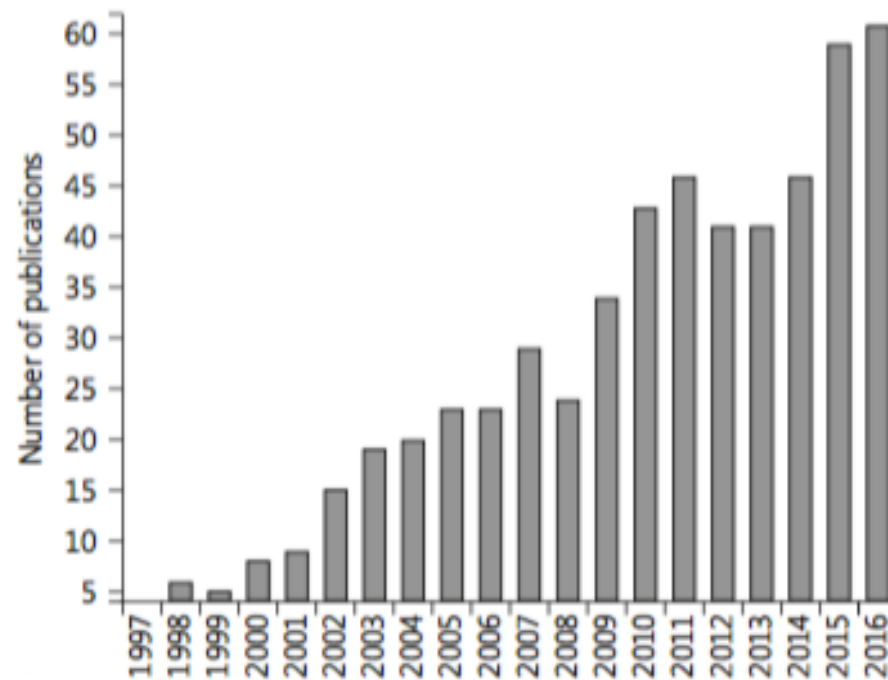
Manifesta-se tipicamente na adolescência

Heterogeneidade clínica e bioquímica

Causa mais frequente de infertilidade na mulher jovem

Risco aumentado de síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença cardiovascular e carcinoma endometrial

Síndrome do ovário poliquístico



Thomson Reuters, 2017

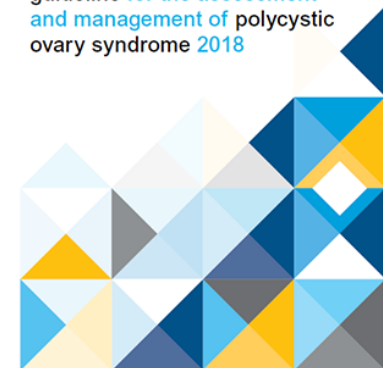
Síndrome do ovário poliquístico

**An International Consortium Update:
Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of
Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence
2017**

**HORMONE
RESEARCH IN
PÆDIATRICS**

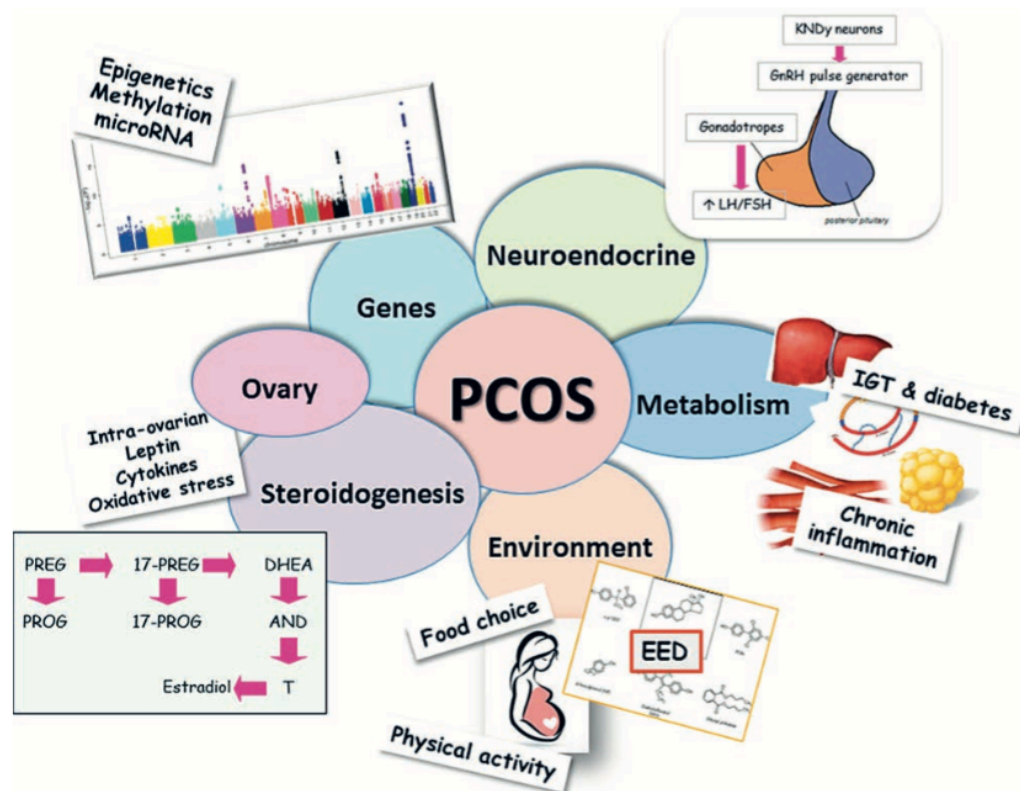
**International evidence-based
guideline for the assessment
and management of polycystic
ovary syndrome 2018**

International evidence-based
guideline for the assessment
and management of polycystic
ovary syndrome 2018



Etiologia

Complexa, multifatorial e não totalmente esclarecida



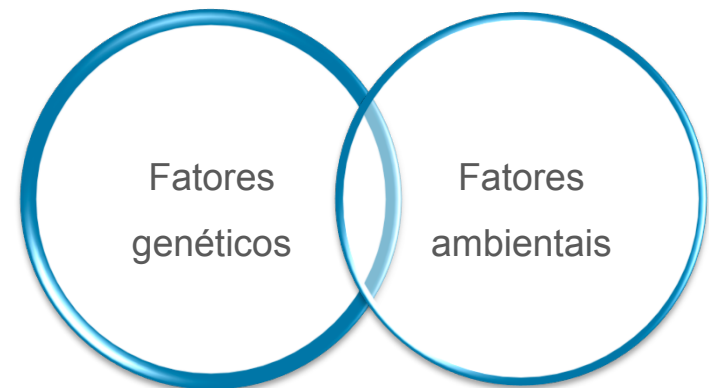
Etiologia

Mimetiza transmissão autossômica dominante com penetrância variável

Mãe com SOP em 25% casos

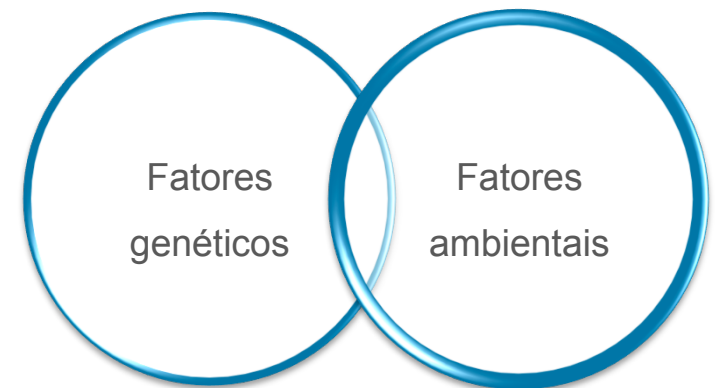
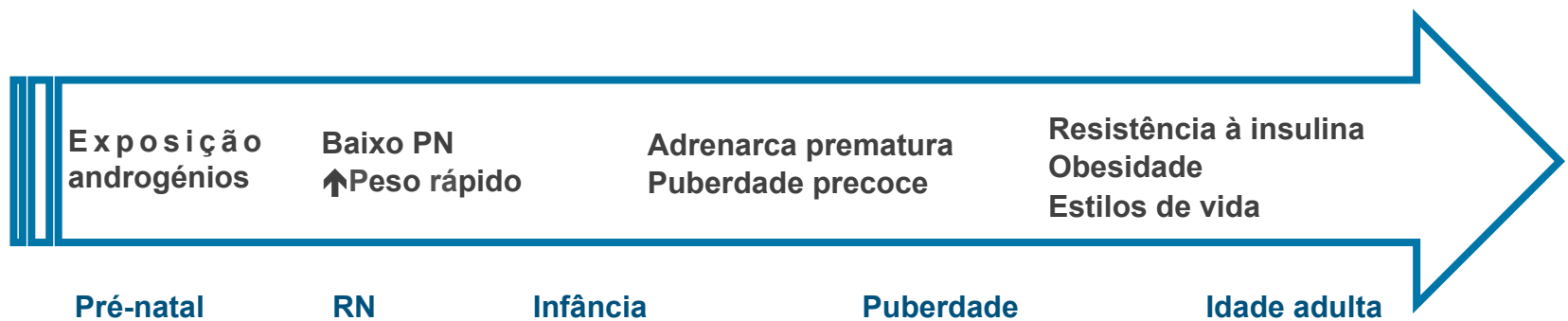
Hiperandrogenismo em 50% das irmãs → 50% com SOP

Prevalência ↑ de síndrome metabólico em familiares 1º grau

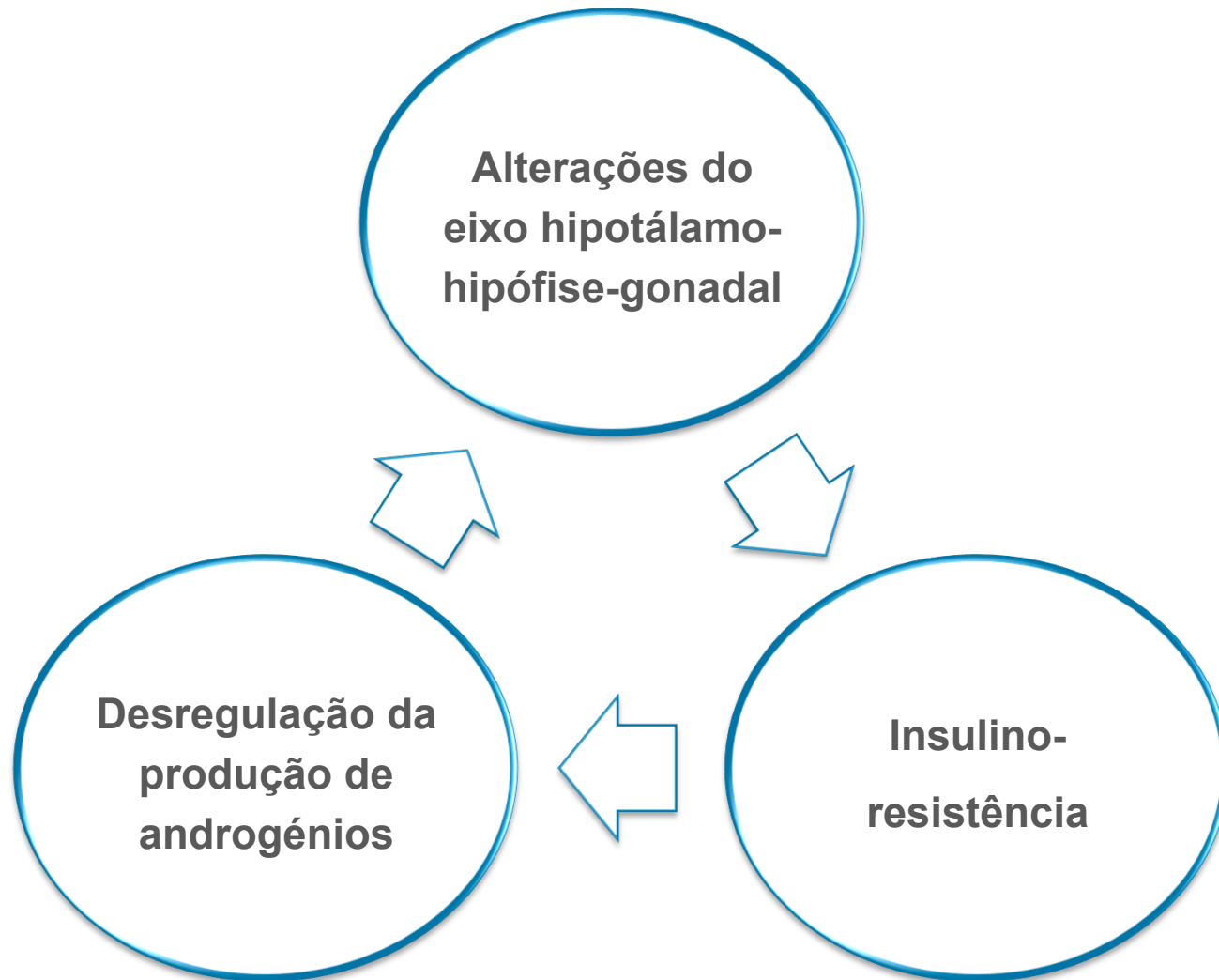


Etiologia

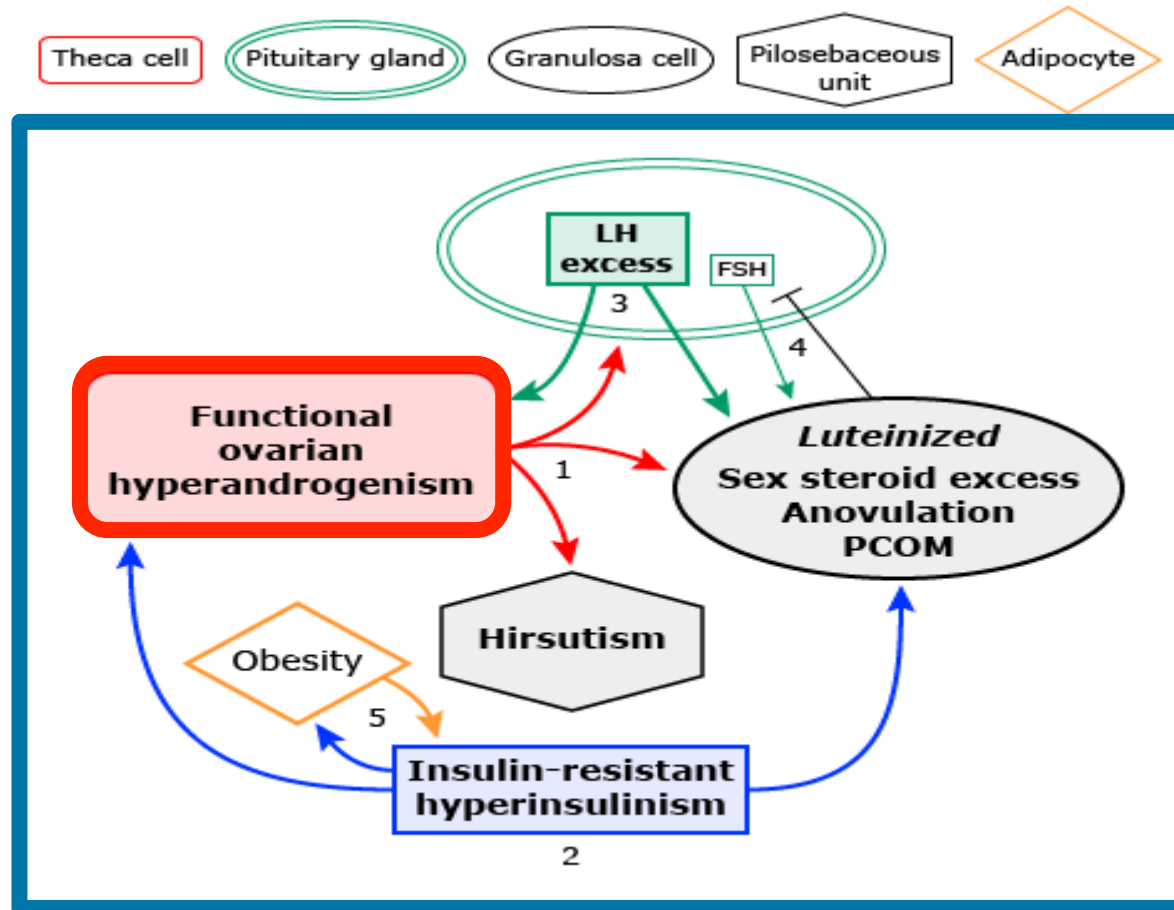
Fatores de risco identificados:



Fisiopatologia



Fisiopatologia

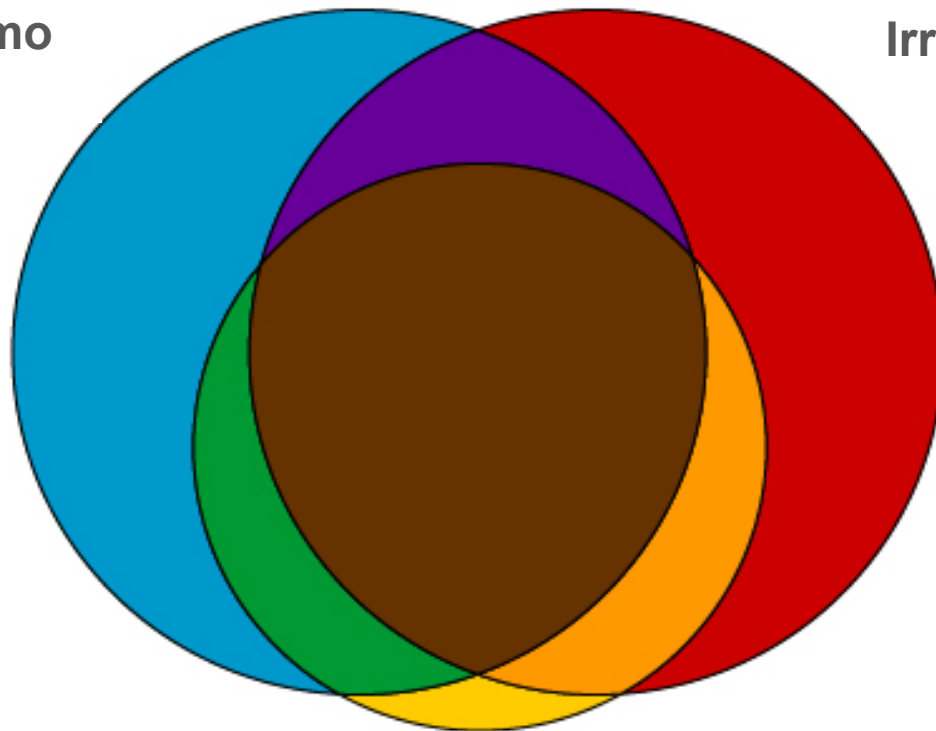


Pathogenesis of PCOS: the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr reviews 2016

Quadro clínico

**Hirsutismo
Acne**

**Irregularidade
menstrual**

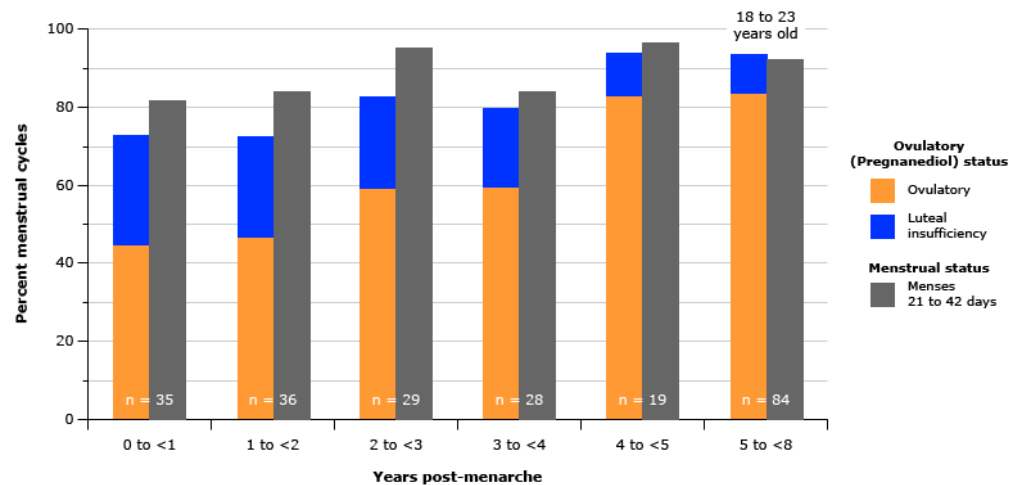


Obesidade

Irregularidade menstrual

Reflete a disfunção ovárica

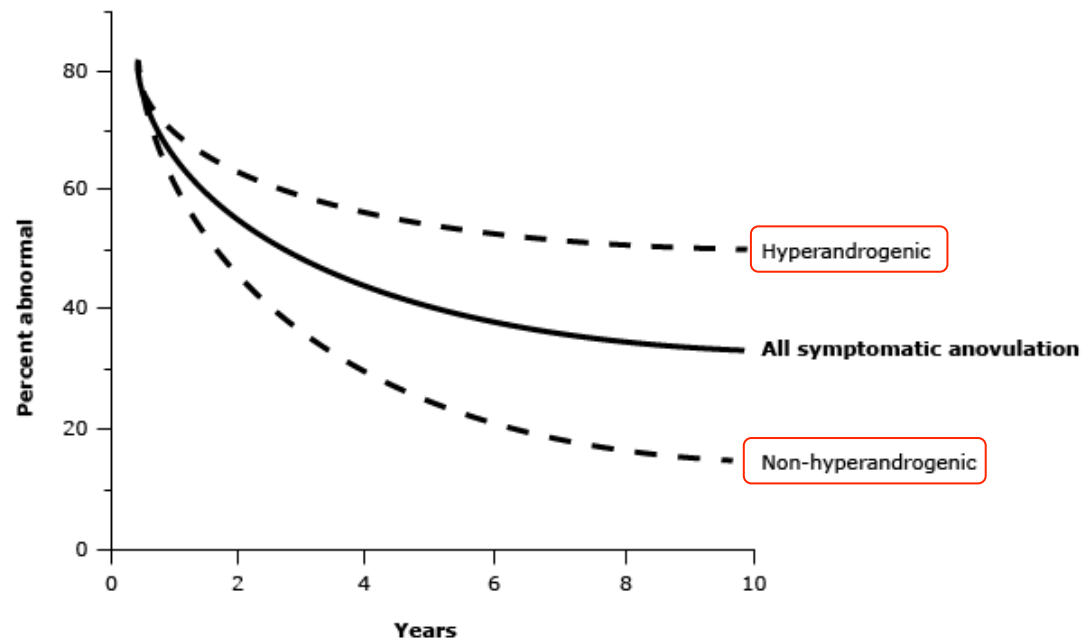
Normal no 1º ano após a menarca



The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatrics 2015

Irregularidade menstrual

Persistência de irregularidade menstrual na adolescente com sintomas anovulatórios



The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatrics 2015

Irregularidade menstrual

Definição controversa durante a adolescência

Oligomenorreia:

Entre 1 a 3 anos após menarca: ciclo menstrual >45 dias

>3 anos após menarca: ciclo menstrual >35 dias ou <8 ciclos/ano

Amenorreia 1^a: Ausência de menarca aos 15 anos ou 3 anos após telarca

Amenorreia 2^a: >90 dias sem hemorragia menstrual

Hemorragia uterina disfuncional: ciclo menstrual <21 dias ou >7 dias duração

Irregularidade menstrual

Casos transitórios ocorrem por anovulação fisiológica da puberdade

SOP é a causa mais frequente dos casos persistentes

Se <2 anos duração → considerar “risco de SOP” e manter seguimento regular

Antecipar a investigação se necessário tratamento

Hirsutismo

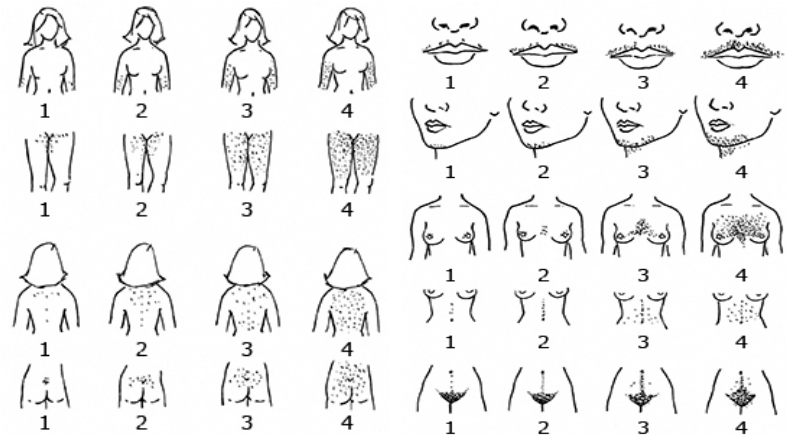
Hirsutismo se score ≥ 8

Variações étnicas e raciais

Impacto na qualidade de vida

Progressivo

Score Ferriman-Gallwey Modificado



SOP é a causa mais frequente na adolescência

70-90% dos casos associados a hiperandrogenemia; > probabilidade se coexistir irregularidade menstrual

Acne

Frequente na adolescência

Isoladamente não deve ser considerado critério de diagnóstico de SOP

Inflamatório moderado/grave,
persistente ou má resposta à
terapia tópica



Investigar
hiperandrogenemia

Score na adolescência	Lesões comedonais	Lesões inflamatórias
Ligeiro	1-10	1-10
Moderado	11-25	11-25
Grave	>25	>25



Avaliação laboratorial

Testosterona total e/ou livre ↑- melhor evidência de hiperandrogenismo

Testosterona total

Ideal: fase folicular precoce, 8AM

>55 ng/dL – consistente com hiperandrogenismo

Testosterona livre é isoladamente o parâmetro mais sensível

Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)

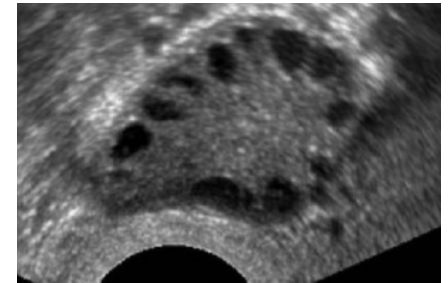
↓ pela obesidade e excesso de androgénios

DHEAS

Pode estar elevado no SOP; útil para avaliar hiperandrogenismo adrenal

Morfologia poliquística do ovário

Caracteriza-se por aumento volume dos ovários com espessamento do estroma e múltiplos folículos pequenos periféricos



Critérios ecográficos no adulto

Volume ovárico $\geq 10\text{mL}$

≥ 12 folículos antrais (diâm 2-9mm) em cada ovário

Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update 2003

30-50% das adolescentes normais cumprem os critérios



Na adolescente, aumento volume ovárico se $>12\text{mL}$

The diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. Horm Res Pediatr 2015

Morfologia poliquística do ovário

Na adolescente sem hiperandrogenismo/oligo-anovulação não é indicativa de SOP

Não deve ser usada como critério de diagnóstico de SOP nos primeiros 8 anos após a menarca

A persistência de aumento do volume ovárico e irregularidade menstrual é preditiva do desenvolvimento de SOP

Diagnóstico

National Institute of Health Criteria (1990)	Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial Anovulação crónica
Critérios de Roterdão (2003)	2 de 3: Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial Anovulação crónica Ovários poliquísticos
Androgen Excess and PCOS Society (2006-2009)	Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenemia Disfunção ovárica: oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos

Exclusão de outras causas

Diagnóstico

Adolescente:

Ciclos anovulatórios típicos e frequentes

Sinais de hiperandrogenismo menos fiáveis

Testosterona mais elevada nos ciclos anovulatórios

Morfologia poliquística dos ovários normal



Critérios específicos na adolescência

Diagnóstico

International Consortium Update. Horm Res Paediatr 2017

Critérios de diagnóstico de SOP na adolescência

Required	Optional ^a	Not recommended ^b	Comments
1. Irregular menses/ oligomenorrhea 2. Evidence of hyperandrogenism: a. Biochemical b. Clinical (e.g., progressive hirsutism)	1. PCOM 2. Severe cystic acne	1. Obesity 2. Insulin resistance 3. Hyperinsulinemia 4. Biomarkers (e.g., AMH, T/DHT ratio) 5. Acanthosis nigricans	1. Must generally be 2 years post-menarche 2. Must rule out other disorders of hyperandrogenism (e.g., NC-CAH, Cushing syndrome)

PCOS; polycystic ovary syndrome; PCOM, polycystic ovarian morphology; AMH, anti-Müllerian hormone; T/DHT, testosterone to dihydrotestosterone; NC-CAH, non-classical congenital adrenal hyperplasia. ^a These criteria are often used in concert with the required criteria, but should not be used independently as diagnostic features. ^b These criteria have been associated with PCOS but are not diagnostic.

Diagnóstico

International Consortium Update. Horm Res Paediatr 2017

Critérios de diagnóstico de SOP na adolescência

Required	Optional ^a	Not recommended ^b	Comments
1. Irregular menses/ oligomenorrhea 2. Evidence of hyperandrogenism: a. Biochemical b. Clinical (e.g., progressive hirsutism)	1. PCOM 2. Severe cystic acne	1. Obesity 2. Insulin resistance 3. Hyperinsulinemia 4. Biomarkers (e.g., AMH, T/DHT ratio) 5. Acanthosis nigricans	1. Must generally be 2 years post-menarche 2. Must rule out other disorders of hyperandrogenism (e.g., NC-CAH, Cushing syndrome)

PCOS; polycystic ovary syndrome; PCOM, polycystic ovarian morphology; AMH, anti-Müllerian hormone; T/DHT, testosterone to dihydrotestosterone; NC-CAH, non-classical congenital adrenal hyperplasia. ^a These criteria are often used in concert with the required criteria, but should not be used independently as diagnostic features. ^b These criteria have been associated with PCOS but are not diagnostic.

Diagnóstico

International Consortium Update. Horm Res Paediatr 2017

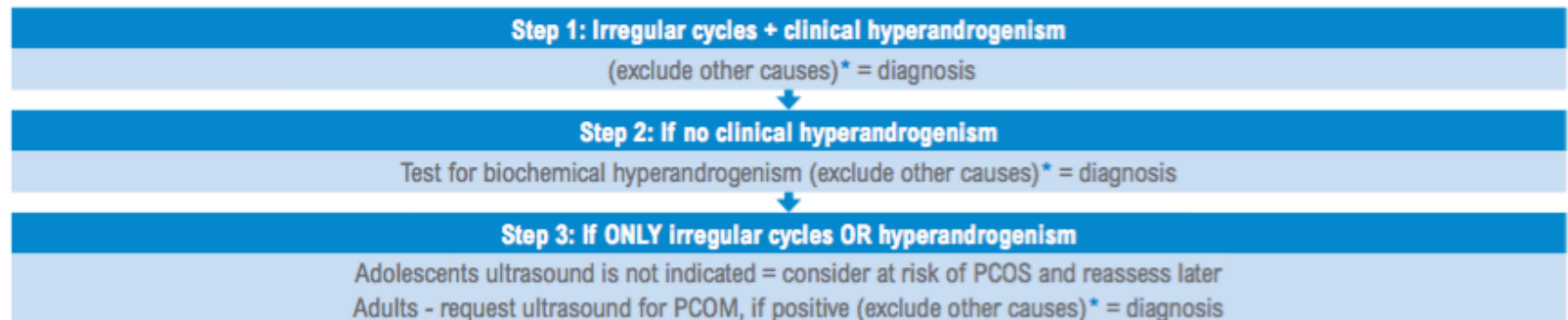
Critérios de diagnóstico de SOP na adolescência

Required	Optional ^a	Not recommended ^b	Comments
1. Irregular menses/ oligomenorrhea 2. Evidence of hyperandrogenism: a. Biochemical b. Clinical (e.g., progressive hirsutism)	1. PCOM 2. Severe cystic acne	1. Obesity 2. Insulin resistance 3. Hyperinsulinemia 4. Biomarkers (e.g., AMH, T/DHT ratio) 5. Acanthosis nigricans	1. Must generally be 2 years post-menarche 2. Must rule out other disorders of hyperandrogenism (e.g., NC-CAH, Cushing syndrome)

PCOS; polycystic ovary syndrome; PCOM, polycystic ovarian morphology; AMH, anti-Müllerian hormone; T/DHT, testosterone to dihydrotestosterone; NC-CAH, non-classical congenital adrenal hyperplasia. ^a These criteria are often used in concert with the required criteria, but should not be used independently as diagnostic features. ^b These criteria have been associated with PCOS but are not diagnostic.

Diagnóstico

Screening, diagnostic assessment, risk assessment and life-stage



* Exclusion of other causes requires TSH, Prolactin levels, FSH and if clinical status indicates other causes need to be excluded (e.g. CAH, Cushings, adrenal tumours etc)

International evidence-based
guideline for the assessment
and management of polycystic
ovary syndrome 2018

Diagnóstico diferencial

SOP é diagnóstico de exclusão

Anovulação fisiológica frequente

Restantes diagnósticos raros

Importante excluir:

- ✓ Fármacos
- ✓ HCSR NC
- ✓ Hipotireoidismo
- ✓ Hiperprolactinemia
- ✓ S Cushing
- ✓ Tumor

Causas de hiperandrogenismo na adolescente

Physiologic adolescent anovulation
Functional gonadal hyperandrogenism
PCOS: primary functional ovarian hyperandrogenism (common form of polycystic ovary syndrome)
Secondary functional ovarian hyperandrogenism
Virilizing congenital adrenal hyperplasia
Adrenal rests of the ovary
Syndromes of severe insulin resistance
Acromegaly
Epilepsy ± valproic acid therapy
Ovarian steroidogenic blocks
Disorders of sex development
Pregnancy-related hyperandrogenism
Functional adrenal hyperandrogenism
PCOS: primary functional adrenal hyperandrogenism (uncommon form of polycystic ovary syndrome)
Virilizing congenital adrenal hyperplasia
Other glucocorticoid-suppressible functional adrenal hyperandrogenism
Prolactin excess
Cortisone reductase deficiency (and apparent cortisone reductase deficiency)
Dehydroepiandrosterone sulfotransferase deficiency, apparent
Glucocorticoid-nonsuppressible functional adrenal hyperandrogenism
Cushing syndrome
Glucocorticoid resistance
Peripheral androgen overproduction
Obesity
Idiopathic hyperandrogenism
Portohepatic shunting
Virilizing tumors (adrenal or ovarian)
Androgenic drugs (eg, exogenous androgenic steroids or valproic acid)

Diagnóstico diferencial

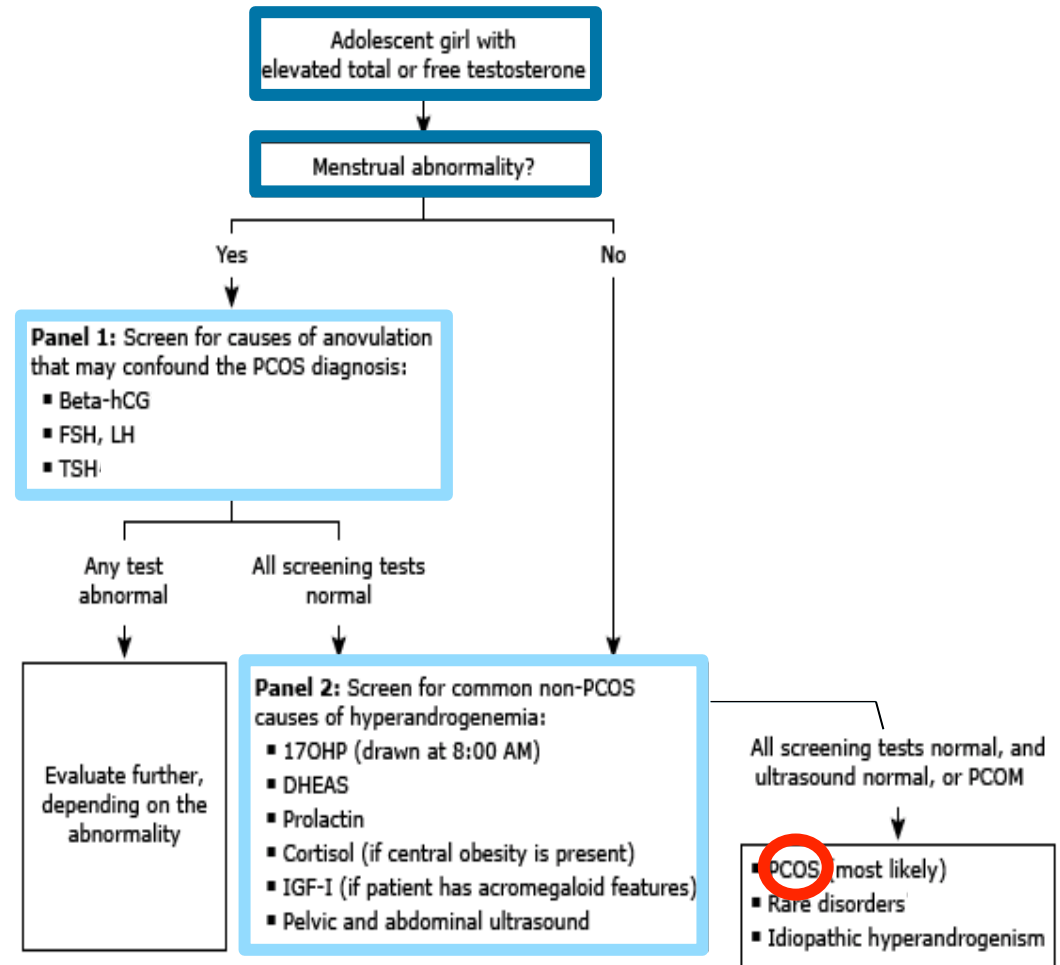
SOP é diagnóstico de exclusão

Anovulação fisiológica frequente

Restantes diagnósticos raros

Importante excluir:

- ✓ Fármacos
- ✓ HCSR NC
- ✓ Hipotireoidismo
- ✓ Hiperprolactinemia
- ✓ S Cushing
- ✓ Tumor



Abordagem

Vigilância peso/IMC, perímetro abdominal e tensão arterial

Hábitos tabágicos



Rastreio de alterações sono, depressão, ansiedade e perturbação do comportamento alimentar

Rastreio de alteração da tolerância à glicose, diabetes tipo 2 e dislipidemia

Necessidade de reavaliação seriada

Tratamento

Sintomático e individualizado!

Principais aspetos a tratar:

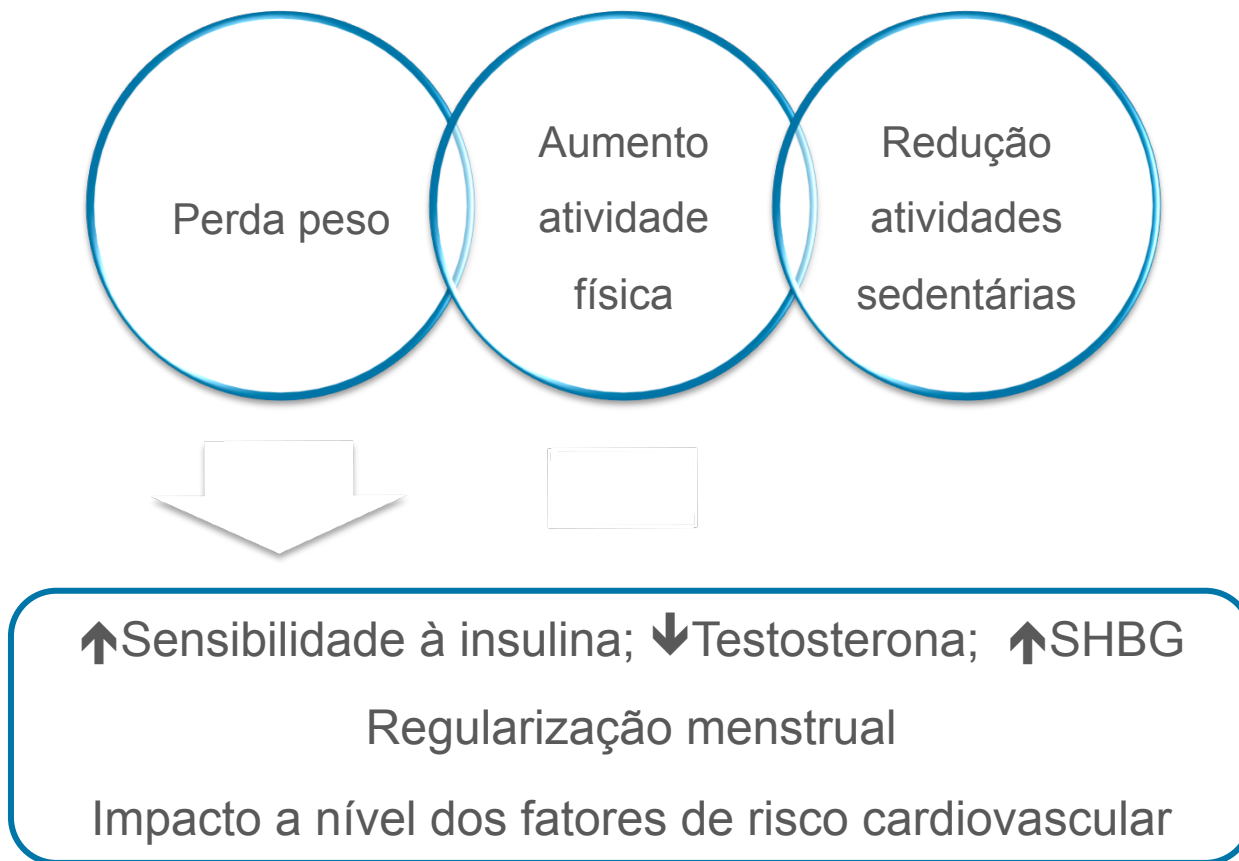
Manifestações cutâneas do hiperandrogenismo

Irregularidade menstrual

Obesidade e insulinoresistência

Tratamento

Intervenção no estilo de vida



Tratamento

Terapêutica tópica/cosmética

Hirsutismo

Fotoepilação - Tratamento de 1ª linha no hirsutismo localizado

Laser diodo e alexandrite mais eficazes

Eflornitina (Vaniqa®) - Tratamento do hirsutismo facial

Adjuvante da fotoepilação nos casos resistentes

Monoterapia se fotoepilação não indicada

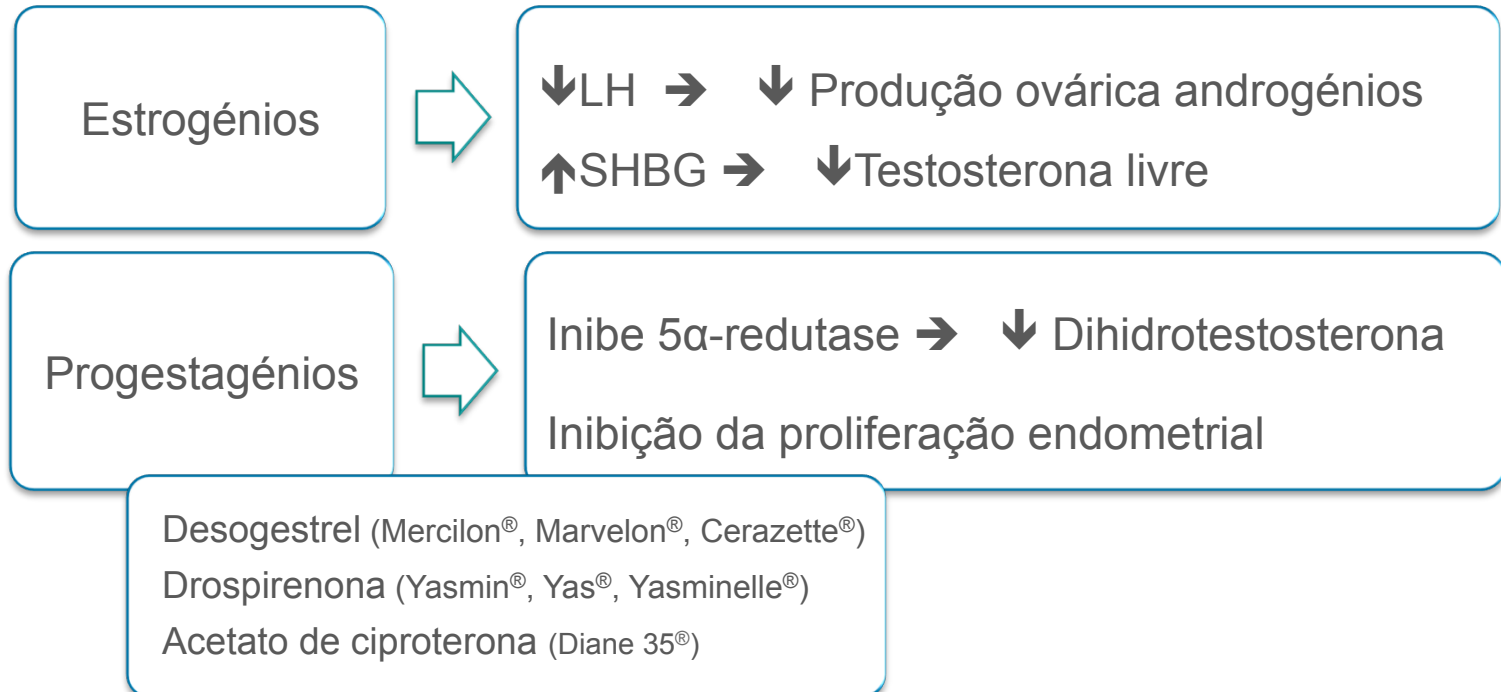
Aplicação facial, camada fina, 2x/dia

Tratamento

Anticonceptivos orais combinados

Tratamento de 1ª linha na maioria das adolescentes

Melhoria hirsutismo e regularidade menstrual



Tratamento

Anticonceptivos orais combinados

Benefícios superam os riscos na maioria das mulheres com SOP

Sem diferença na eficácia e risco entre os vários progestativos e quando utilizados em combinação com estrogénio 20-30µg/dia

Efeitos adversos: tensão mamária, cefaleia, ↑ risco tromboembolismo venoso, ↑ resistência à insulina, dislipidemia

CI: gravidez, HTA não controlada, disfunção hepática, doença valvular cardíaca complicada, enxaqueca com aura ou sintomas neurológicos focais, tromboembolismo

Tratamento

Metformina



Inibe a gliconeogenese e glicogenólise

↓ Produção de androgénios

↑ Sensibilidade à insulina

Indicação formal apenas na intolerância à glicose e diabetes tipo 2

Maior benefício nas adolescentes com excesso de peso/obesidade

Mais eficaz se associada a intervenção nos estilos de vida

Efeitos adversos: sintomas GI; acidose láctica

Queixas GI relacionadas com a dose e autolimitadas → Início com 500 mg e
↑ gradual

Tratamento

Anti-androgénios

Redução do hirsutismo e regularização menstrual

Maior eficácia associados a ACO ou metformina

Todos mostram equivalência semelhante na redução do hirsutismo e requerem uso simultâneo de anticonceptivo

Considerar no tratamento do hirsutismo se ACO e terapêutica cosmética ineficazes após 6 meses ou quando ACO estão contraindicados

Tratamento

Anti-androgénios

	Mecanismo de ação	Dose	Efeitos adversos
Espironolactona	Antagonista aldosterona e receptores androgénios	25-200 mg/dia	Irregularidade menstrual, cefaleias, hipotensão Feminização fetos masculinos
Acetato de ciproterona	Competição com DHT Inibe 5-alfa redutase	50-100 mg/dia	Disfunção hepática, irregularidade menstrual, náuseas Feminização fetos masculinos
Flutamida	Antagonista receptores androgénios	62-250 mg/dia	Hepatotoxicidade dose-dependente (ausente até 1mg/kg/dia) Feminização fetos masculinos
Finasteride	Inibe 5-alfa redutase	1-5 mg/dia	Disfunção hepática (rara) Feminização fetos masculinos

Tratamento

Progestativos em monoterapia

Principal alternativa para regularização do ciclo menstrual se ACO combinados contraindicados

Não são tão eficazes em aumentar a SHBG

Tratamento

Estilos vida + ACO + Metformina

Adolescentes com excesso peso/obesidade se ACO e estilos de vida insuficientes
Maior benefício se fatores de risco para diabetes e/ou intolerância à glicose

Estilos vida + Metformina

Maior benefício se excesso peso/obesidade ou fatores de risco para diabetes ou alteração da tolerância à glicose

ACO + Anti-androgénios

Evidência no SOP limitada
Se ACO e terapêutica tópica/cosmética ineficazes após 6m

Abordagem



Rastreio de síndrome metabólica e diabetes nos familiares em 1º grau, particularmente se obesos

Rastreio de SOP nas familiares do sexo feminino

Comentários

Doença com heterogeneidade clínica e laboratorial

Diagnóstico baseia-se na irregularidade menstrual e evidência de hiperandrogenismo que persistem mais de 2 anos após a menarca

O hirsutismo é o melhor marcador clínico de hiperandrogenismo

Diagnóstico de exclusão

O tratamento é sintomático sendo a intervenção nos estilos de vida e os ACO opções de 1ª linha