

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2012/2013

# Síndrome do Ovário Poliquístico: Diagnóstico da Adolescência

---

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

**Aluna:** Maria Inês Domingues Palas Baptista de Sá

**Orientadora:** Dra. Teresa Borges

**Porto, Junho de 2013**

# Agradecimentos

---

Agradeço à Professora Teresa Borges pela disponibilidade demonstrada durante a realização desta revisão bibliográfica, bem como pela assertividade do tema que me propôs e sobre o qual desenvolvi particular interesse.

# Síndrome do Ovário Poliquístico: Diagnóstico da Adolescência

---

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

**Autora:** Maria Inês Domingues Palas Baptista de Sá<sup>1</sup>

**Orientadora:** Dra. Teresa Borges<sup>1,2</sup>

1 – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto - Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

2 – Serviço de Pediatria, Centro hospitalar do Porto (CHP), Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

# Lista de Abreviaturas

---

ACO: Anticonceptivos Orais

AES: Androgen Excess Society

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

DHEA: Desidroepiandrosterona

DHEAS: sulfato-desidroepiandrosterona

DM: Diabetes Mellitus

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

FSH: Hormona Foliculoestimulante

HDL: High Density Lipoprotein

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Low Density Lipoprotein

LH: Hormona Luteinizante

NHI: National Institute of Health

RM: Ressonância magnética

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuais

SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico

# Resumo

---

A Síndrome do Ovário Poliquístico é a endocrinopatia mais comum em idade fértil, estimando-se uma taxa de prevalência de 5 a 10%. As suas manifestações tornam-se evidentes ainda na infância ou em idade pré-pubertária, sendo por isso considerada uma doença de diagnóstico precoce.

O objectivo deste trabalho é realizar uma ampla revisão bibliográfica sobre o diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico na adolescência, focando pontos de maior controvérsia relativamente à etiologia/fisiopatologia, critérios de diagnóstico em idade pediátrica, bem como indicação para tratamento nesta faixa etária.

A Síndrome do Ovário Poliquístico apresenta um conjunto heterogéneo de manifestações, destacando-se o hiperandrogenismo, irregularidades menstruais, ovários poliquísticos e obesidade/resistência à insulina. Sabe-se que resulta de um excesso de produção de androgénios pelo ovário, embora a sua etiologia permaneça desconhecida. É actualmente aceite que tanto factores hereditários como ambientais contribuam para as manifestações desta patologia.

Três conjuntos de normas internacionais foram estudados e aceites no diagnóstico desta síndrome na idade adulta: os critérios do National Institute of Health, os de Roterdão e os da Androgen Excess Society. Devido ao grande espectro de manifestações que inclui, acrescido à elevada dificuldade em determinar padrões menstruais e ovários morfológicamente normais ou anormais em adolescentes, o diagnóstico precoce da Síndrome do Ovário Poliquístico permanece um desafio, sendo que até agora não existem critérios formais estabelecidos para o diagnóstico da patologia em idade pediátrica. Ainda assim, a aplicação dos critérios do National Institute of Health é a que reúne maior consenso na identificação da SOP durante a adolescência, requerendo evidência de hiperandrogenismo associado a sintomas anovulatórios de causa não identificada.

O tratamento das manifestações da Síndrome do Ovário Poliquístico na adolescência baseia-se no controlo das irregularidades menstruais e do peso, bem como no alívio sintomático das manifestações dermatológicas que caracterizam a síndrome.

**Palavras-Chaves:** Síndrome do Ovário Poliquístico, Adolescência, Diagnóstico Precoce, Hiperandrogenismo, Ovários Poliquísticos, Irregularidade Menstruais.

# Abstract

---

The Polycystic Ovary Syndrome is the most common endocrine disorder in women of reproductive age and affects an estimated 5-10% of women. Their features typically become apparent in infancy or in pre-pubertal age, and so it is considered a disease of early diagnosis.

The purpose of this paper is to review diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence, giving focus to the most controversial points about etiology/pathophysiology, diagnostic criteria and indication for treatment in this age group.

The Polycystic Ovary Syndrome is a heterogeneous syndrome that is characterized by features of hyperandrogenism, menstrual irregularities, polycystic ovaries and obesity/insulin resistance. This syndrome results from overproduction of androgens by the ovaries, however the etiology remains unknown. It is now accepted that both hereditary and environmental factors contribute to the manifestations of this pathology.

Three sets of international criteria were studied and accepted for the diagnosis of this syndrome in adult women: the National Institute of Health criteria, the Rotterdam criteria and the Androgen Excess Society criteria. Due to the large spectrum of manifestations, and the high difficulty in determining bleeding patterns and morphologically normal or abnormal ovaries in adolescents, early diagnosis of polycystic ovary syndrome remains a challenge, and so far no formal diagnostic criteria have been established for polycystic ovary syndrome in adolescents. In the absence of a consensus for this age group, the National Institute of Health criteria for the diagnosis of the syndrome are preferred in adolescents, requiring for that the following features: evidence of hyperandrogenism associated with anovulatory symptoms.

The treatment of the manifestations of polycystic ovary syndrome in adolescence is based on the control of menstrual irregularities and overweight, as well as in the symptomatic relief of dermatologic manifestations.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome, Adolescence, Early Diagnosis, Hyperandrogenism, Polycystic Ovaries, Menstrual Irregularity.

# Introdução

---

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade fértil, com uma prevalência mundial estimada nesta faixa etária de 5 a 10%.<sup>1,2</sup> Estatísticas apontam para que a SOP afecte também 15 a 20% das mulheres com infertilidade.<sup>3</sup>

Por implicar na idade adulta um aumento do risco de síndrome metabólica, Diabetes Mellitus tipo 2 e patologia cardiovascular, bem como de desenvolvimento de Carcinoma/Hiperplasia do Endométrio, é cada vez mais importante que o diagnóstico desta síndrome seja feito precocemente, quando os primeiros sinais e sintomas aparecem, isto é, durante a adolescência.<sup>3</sup>

Por esta razão, a Síndrome do Ovário Poliquístico é uma doença de diagnóstico em idade pediátrica.<sup>4</sup>

Ao mesmo tempo, existem factores que aumentam a susceptibilidade à doença, tais como resistência à insulina e obesidade. Dada a maior frequência destes na população jovem ocidental, o conhecimento sobre a oportunidade de diagnóstico de SOP deve ser global e abarcar especialistas de distintas áreas médicas.<sup>2,3</sup>

Devido à tamanha importância de um diagnóstico precoce da Síndrome do Ovário Poliquístico, torna-se extremamente relevante a existência de critérios assertivos e inequívocos, que possibilitem um correto e atempado diagnóstico de adolescentes com SOP. Se o subdiagnóstico se torna perigoso, por constituir a perpetuação de factores de risco metabólicos e cardiovasculares que poderiam ser abordados de forma terapêutica e preventiva, o sobre diagnóstico levanta outro tipo de problemas.<sup>1,2</sup>

Uma vez que todos os sinais e sintomas desta patologia mimetizam as manifestações clínicas que caracterizam a idade pubertária: irregularidades menstruais, hiperandrogenismo clínico, como o hirsutismo e a acne, obesidade e resistência à insulina, a sobrevalorização das mesmas conduz a diagnósticos errados, que por sua vez validam abordagens terapêuticas desnecessárias e a imposição de um rótulo patológico em adolescentes saudáveis, com todas as implicações psicossociais que isso implica.<sup>1,2,3,4</sup>

# Referências Históricas

---

Os primeiros registos desta condição endocrinológica datam de 1721, quando Antonio Vallisneri, um cientista italiano, recorrendo a uma descrição fantasiosa, resumiu as manifestações mais frequentes da doença: “young married peasant women, moderately obese and infertile, with two larger than normal ovaries, bumpy and shiny, whitish, just like pigeon eggs”. No entanto, foi apenas em 1935, que Stein e Leventhal, ambos médicos ginecologistas americanos, através de uma série de biópsias excisionais realizadas a doentes criteriosamente escolhidas, descreveram pela primeira vez o que designaram na altura de “Stein-Leventhal Syndrome”.<sup>5</sup>

Stein e Leventhal procuraram descobrir a razão pela qual mulheres obesas, com hirsutismo marcado e irregularidades menstruais/amenorreia eram frequentemente inférteis. Desta forma, após selecção criteriosa de mulheres com estas condições, levaram a cabo explorações cirúrgicas minuciosas, o que lhes permitiu concluir que em quase todas elas os ovários eram 2 a 4 vezes maiores que os ovários em mulheres férteis, e frequentemente com volumosas formações císticas. Foi então que em 1935 redigiram o documento que viria a justificar o aparecimento de uma nova síndrome: “The breasts were usually normal. In some patients, there was a distinct tendency toward masculinizing changes. A typical rhomboid hairy escutcheon, hair on the face, arms and legs and coarse skin was noted. No voice changes were observed. The external genitalia were normal, but in some, the labia minora was markedly hypertrophied. Libido is apparently not affected by the changes noted in the ovaries”, procurando sintetizar a Stein-Leventhal Syndrome.<sup>6,7</sup>

Já em 1935, Stein e Leventhal realçavam a importância da escolha prudente das mulheres sujeitas às laparotomias exploradoras/terapêuticas, enfatizando a importância do diagnóstico correcto e de critérios específicos e inequívocos, pese embora a falta de equipamento adequado no início do século XX.<sup>6</sup>

Assim sendo, a procura por um diagnóstico que não se baseasse apenas em achados clínicos, tais como hirsutismo, amenorreia ou ovários poliquísticos, foi favorecendo o aparecimento de novos marcos importantes na história da Síndrome de Stein-Leventhal. Em 1960 e 1970, as alterações hormonais do eixo hipotálamo-hipófise foram hipoteticamente associadas a esta condição patológica, passando a doença a ter um importante critério endócrino para o seu diagnóstico, nomeadamente o aumento

dos níveis séricos de hormona luteinizante (LH) e do ratio LH/FSH (hormona foliculoestimulante).<sup>5</sup> Mais tarde, com o aparecimento da ecografia pélvica e posteriormente da ecografia vaginal, o diagnóstico criterioso da Síndrome do Ovário Poliquístico tornou-se um desafio ainda maior, levando a que vários grupos científicos se esforçassem no sentido de estabelecer uma melhor definição da doença, não só baseada em evidência científica sólida mas simultaneamente útil de um ponto de vista clínico e próximo do doente.<sup>8</sup>

A verdade é que a Síndrome do Ovário poliquístico, sendo multifactorial tanto na sua etiologia como no seu modo de apresentação, obriga a que o diagnóstico não se baseie apenas em métodos imagiológicos, mas que englobe recursos clínicos (sinais e sintomas) e laboratoriais.<sup>5,8,9</sup>

Para além disso, por implicar um aumento do risco de infertilidade, hemorragia uterina, cancro do endométrio, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia e doença cardiovascular, ao mesmo tempo que afectará social e economicamente o bem-estar da adolescente/mulher, a acuidade diagnóstica da SOP torna-se cada vez mais importante, quer clinica, social e financeiramente.<sup>5,10</sup>

## Epidemiologia

---

Estima-se que a SOP afecte 5 a 10% das mulheres em idade fértil.<sup>1,11</sup> De ressaltar no entanto que esta estimativa se refere a diagnósticos em que foram usados os critérios do National Institute of Health (NIH), prevendo-se que a prevalência da SOP aumente se usados para o mesmo efeito os critérios de Roterdão ou da Androgen Excess Society (AES): numa mesma amostra, foi calculada uma prevalência de SOP de 8,7% com os critérios do NIH, 11,9% com os critérios de Roterdão e 10,2% de adultas com SOP quando usados para o diagnóstico os critérios da AES.<sup>12,13</sup>

Um dos maiores estudos realizados até hoje sobre a prevalência da Síndrome do Ovário Poliquístico na população americana procurou estimativas numa população de mais de 12 milhões de mulheres, segundo os diferentes critérios de diagnóstico validados. Foi encontrada uma prevalência geral de SOP de 1,6% de mulheres entre os 18 e 45 anos. Particularizando, quando o diagnóstico foi feito usando os critérios do NHI, 1,03% das mulheres apresentaram SOP.<sup>13</sup>

Quanto à sua prevalência em adolescentes, os dados não são conclusivos e esta não está ainda bem estabelecida. Por ser uma doença cujas manifestações clínicas se sobrepõem às mudanças fisiológicas que ocorrem em adolescentes saudáveis, o diagnóstico fica muitas vezes oculto, ou é feito tardiamente. Por outro lado, pode também existir um sobre diagnóstico de SOP nesta faixa etária, com o tratamento das irregularidades menstruais típicas e a evidência ecográfica de ovários poliquísticos em adolescentes saudáveis.<sup>7,11</sup>

Ainda assim, num estudo de 2011, Hickey *et al* estimaram, numa população de 244 adolescentes caucasianas entre 14 e 16 anos, uma prevalência de SOP de 18,5% com os critérios de Roterdão, de 5% com a utilização dos critérios da AES e de 3,1% segundo os do NHI<sup>9</sup>, podendo concluir-se que se trata de uma patologia relativamente frequente nesta faixa etária.

## Etiologia

---

A etiologia da Síndrome do Ovário Poliquístico permanece, até agora, parcialmente desconhecida. A heterogeneidade das manifestações clínicas e endócrinas constitui o principal factor confundidor da investigação científica, embora muito se tenha feito com o objectivo de esclarecer os complexos mecanismos genéticos e ambientais que modulam os processos metabólicos e hormonais da SOP.<sup>8,14</sup>

A presunção de um possível componente genético da SOP resulta de estudos que demonstram a associação familiar que existe em diversos sinais/sintomas da doença, tais como o hiperandrogenismo e resistência à insulina, em familiares em primeiro grau de mulheres com SOP, bem como em gémeos monozigóticos comparativamente a gémeos dizigóticos.<sup>2,14,15,16</sup>

Battaglia *et al*, através da observação de 15 crianças filhas de mulheres diagnosticadas com SOP, concluíram que existe uma forte associação entre a doença materna e a evidência de ovários poliquísticos nas filhas pré-púberes, com aproximadamente 93% destas a apresentarem esta característica ecográfica, relevando o componente genético da síndrome.<sup>17</sup>

Já Trotier *et al* procuraram avaliar a possível associação familiar entre indicadores metabólicos (resistência à insulina, obesidade central, IMC) em adolescentes

saudáveis com um familiar directo diagnosticado com SOP. Neste grupo, todos os indicadores mostraram ser mais elevados, indicando um maior risco de manifestação da doença.<sup>18</sup> Da mesma forma, Yildiz et al, utilizando uma amostra de 52 mulheres com SOP e 102 familiares directos das mesmas, provaram o aumento de risco de DM tipo 2 e de intolerância à glicose em familiares directos, bem como um aumento do título de androgénios em mães e irmãs de mulheres com SOP, propondo, após conclusão do estudo, um rastreio cuidado e atempado dos familiares de mulheres com a doença.<sup>19</sup>

Acredita-se que a SOP seja uma doença de etiologia multigénica, embora a contribuição de cada gene em particular seja ainda desconhecida; ainda assim, calcula-se que 70% da variabilidade observada na patogénese da síndrome do ovário poliquístico seja atribuída à influência poligénica.<sup>14</sup> Tem vindo a ser estudada a influência de vários genes na etiologia da SOP, essencialmente genes relacionados com a biossíntese de androgénios e a resistência à insulina e genes que codificam proteínas inflamatórias.<sup>2,16</sup>

Por outro lado, também o desenvolvimento pré-natal tem vindo a ser envolvido na génese da SOP.<sup>14,20</sup> Existe evidência que a exposição a androgénios durante a gravidez possa ser causa da síndrome do ovário poliquístico, como resultado do distúrbio dos eixos hipotálamo-hipófise-ovário e hipotálamo-hipófise-supra-renal por ela provocada.<sup>2,20</sup> Essa evidência resulta de estudos realizados em primatas não humanos, onde se induziu artificialmente um estado de hiperandrogenismo em mães, e, indirectamente, nos seus fetos. Esses animais acabaram por apresentar hiperandrogenismo ovárico e adrenal, oligomenorreia, obesidade abdominal, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose, dislipidemia, bem como níveis elevados de LH e ovários polifolículos.<sup>21,22</sup>

Outros factores que podem aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença são: estados que favoreçam a resistência à insulina e a obesidade, adrenerca precoce e baixo peso ao nascer.<sup>23,24</sup> A relação entre o peso do recém-nascido e o desenvolvimento da Síndrome do Ovário Poliquístico é muito discutível: há estudos que mostram uma clara relação de susceptibilidade, enquanto que outros mostram que a SOP é mais frequente em recém-nascidos com excesso de peso.<sup>14,25</sup>

Já a adrenerca precoce, definida como o início precoce da produção de androgénios por parte da glândula supra-renal, o que conduz ao desenvolvimento de pêlo púbico antes dos 8 anos no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino, com ou

sem pêlo axilar ou odor pubertário e sem outros sinais de desenvolvimento sexual,<sup>26</sup> pode ter uma relação mais ou menos próxima com a Síndrome do Ovário Poliquístico.<sup>27,28</sup> Por partilharem distúrbios metabólicos semelhantes, pensa-se que a adrenarca precoce possa preceder o desenvolvimento do hiperandrogenismo ovárico, e, desta forma, a SOP, podendo ser interpretada como uma manifestação precoce do descontrolo da síntese de androgénios que caracteriza a síndrome.<sup>29,30</sup> Estudos apontam para um risco de 15-20% de SOP em púberes precoces.<sup>24</sup>

## Patofisiologia

---

O hiperandrogenismo é a disfunção endocrinológica-chave da Síndrome do Ovário Poliquístico, servindo também como critério de diagnóstico desta síndrome.<sup>31</sup> Não é no entanto consensual se a origem do aumento de androgénios resulta de uma disfunção de secreção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise ou da génese de hormonas esteróides no ovário e/ou na glândula supra-renal.<sup>8</sup> É no entanto amplamente aceite que a insulino-resistência que define a síndrome também contribua para o hiperandrogenismo.<sup>2,16</sup>

O ovário fisiologicamente normal produz testosterona, androstenediona, e desidroepiandrosterona (DHEA), enquanto que a glândula supra-renal produz todas estas hormonas, particularmente DHEA, mas com excepção da testosterona. A DHEA e a androstenediona não têm actividade androgénica, mas acabam por ser convertidas em testosterona activa nos tecidos periféricos, o que resulta numa produção diária desta hormona de 0,35mg na mulher, sendo 60% desta de origem ovárica. Cerca de 85% da testosterona em circulação está ligada à globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) e é biologicamente inactiva. 10 a 15% está acoplada à albumina e menos de 2% encontra-se na forma livre, sendo estas duas últimas formas biologicamente activas.<sup>2</sup>

Resumidamente, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina que definem a SOP podem conduzir à génese não controlada de folículos ováricos sem maturação de nenhum folículo antral, embora se desconheça até agora o “gatilho” de tal descontrolo hormonal.<sup>24</sup> A foliculogénese alterada leva à anovulação, e, por sua vez, a ausência de ovulação resulta em níveis continuamente elevados de androgénios e estrogénios,

pela conversão no tecido adiposo dos androgénios em estrona.<sup>2</sup> Este hiperandrogenismo perpetua o ciclo de formação de folículos ováricos, sem maturação específica, com hiperplasia das células da teca e do estroma ovárico, resultando na morfologia ovárica típica da SOP.<sup>11,20,30</sup>

O hiperandrogenismo, para além de afectar a função dos adipócitos, contribuindo para o aumento da obesidade central, está também associado ao desenvolvimento de um perfil lipogénico aterosclerótico em mulheres com SOP, bem como à disfunção endotelial e alterações ateroscleróticas, diminuindo o colesterol HDL e aumentando o colesterol LDL.<sup>32</sup>

Outras das características hormonais desta síndrome é a síntese aumentada de hormonas gonadotrofinas: hormona luteinizante (LH) e hormona foliculoestimulante (FSH), particularmente da LH, resultado de um padrão de pulsatilidade anormal do eixo hipotálamo-hipófise.<sup>33</sup> Enquanto que o aumento da LH leva a uma maior estimulação das células da teca ováricas envolvidas na produção de androgénios, a “relativa” diminuição da FSH conduz à quebra da aromatização de androgénios a estrogénios nas células da granulosa, impedindo a maturação folicular, e desta forma participando não só no hiperandrogenismo como também na disfunção ovulatória.<sup>8,34,35,36</sup> A acrescentar, na SOP, o hiperandrogenismo conduz à diminuição da síntese e da concentração de globulinas transportadoras de hormonas sexuais (SHBG), o que, de forma cíclica, conduz ao aumento dos androgénios e estradiol séricos. O aumento do estradiol pode estimular a libertação pulsátil de LH e, indirectamente, a perpetuação da anovulação.<sup>16,37</sup>

A resistência à insulina e o hiperinsulinismo compensatório continuam a ser um dos marcos mais importantes da SOP e uma das possíveis causas para o descontrolo hormonal que a caracteriza, correlacionando-se com a severidade das suas manifestações.<sup>8</sup> Estima-se que afecte 50 a 80% das mulheres com SOP, sendo mais frequente naquelas com excesso de peso<sup>2</sup>, e que constitua um factor de risco inequívoco para DM tipo 2.

A insulina estimula a produção ovárica de androgénios. Os ovários permanecem sensíveis à insulina, mesmo quando outros tecidos como o músculo e o tecido adiposo apresentam insulino-resistência. Por outro lado, a hiperinsulinemia, ao inibir a produção hepática de SHBG, aumenta os níveis de testosterona livre circulante. A insulina impede a ovulação, directamente por afectação do desenvolvimento folicular, ou indirectamente, pelo aumento dos androgénios no interior dos ovários. Esta

hormona também pode actuar directamente no hipotálamo, na hipófise ou em ambos, regulando a libertação de gonadotrofinas LH e FSH.<sup>33</sup>

## Manifestações Clínicas

---

Sendo a Síndrome do Ovário Poliquístico, tal como o nome indica, uma síndrome, as suas manifestações clínicas irão ser representadas por um extenso rol de sinais e sintomas, mais ou menos frequentes, mais ou menos identificáveis.

Como já referido anteriormente, o hiperandrogenismo é a peça chave da Síndrome do Ovário Poliquístico, podendo este ser clínico ou bioquímico.<sup>7</sup>

As adolescentes com SOP irão frequentemente queixar-se de hirsutismo, irregularidades menstruais, obesidade, acantose nigricans, acne persistente, alopecia, seborreia ou hiperhidrose<sup>2,38</sup>, estes últimos muitas vezes chamados de equivalentes do hirsutismo, pois representam, tal como este, um estado de hiperprodução de androgénios.<sup>39</sup> Todas são manifestações clínicas de hiperandrogenismo.

Num grupo de adolescentes com SOP com acompanhamento médico multidisciplinar, apenas 50% apresentavam oligomenorreia, enquanto que o hirsutismo e o acne afectavam respectivamente 60 e 70% das adolescentes.<sup>10</sup>

### **Hirsutismo, Acne e Alopecia**

Hirsutismo define-se como o excesso de pilosidade em áreas androgénio-sensíveis, geralmente classificado segundo o score modificado de Ferriman–Gallwey, proposto em 1981 por Hatch *et al*, e tornando-se até agora o *gold-standard* da avaliação de hirsutismo.<sup>40</sup> Trata-se de um método que avalia 9 áreas distintas do corpo, caracteristicamente com sensibilidade aumentada aos androgénios, e as classifica com uma pontuação de 1 a 4, em que 1 corresponde ao crescimento piloso minimamente visível e 4 ao que é tipicamente observado em homens adultos saudáveis com virilização normal. (Imagem 1)<sup>41,42</sup>

Um score (somatório de pontuações) superior a 16 mas inferior a 25 pontos corresponde a um hirsutismo moderado, enquanto que uma pontuação entre 25 e 36 pontos corresponde a um hirsutismo severo. Há, no entanto, algum grau de controvérsia sobre o valor cut-off do score modificado de Ferriman–Gallwey que

deverá ser utilizado no diagnóstico de hirsutismo clínico. Actualmente, o que está preconizado é que um score  $\geq 8$  seja considerado hirsutismo. Este valor foi determinado por Hatch *et al* em 1981, após realização de estudos populacionais em mulheres em idade reprodutiva.<sup>41,42,43</sup>

Durante a adolescência, o hirsutismo é considerado o melhor marcador clínico de hiperandrogenismo, uma vez que o acne é uma manifestação típica e transitória desta faixa etária e a alopecia é muito incomum na população pediátrica.<sup>7,44</sup> Ainda assim, uma vez que o score modificado de Ferriman–Gallwey está estandardizado para mulheres adultas caucasianas, a acuidade diagnóstica quando aplicado a adolescentes pode estar diminuída.<sup>15</sup> Estudos apontam até que o hirsutismo é relativamente incomum em adolescentes: Hickey *et al* mostraram que a prevalência desta manifestação clínica era de apenas 3,4% nas adolescentes com SOP, isto é, apresentavam um score modificado de Ferriman–Gallwey  $\geq 8$ .<sup>9</sup>

Um estudo de 2012 realizado numa população de adolescentes chinesas diagnosticadas com SOP segundo os critérios de Roterdão, foi evidenciada uma maior prevalência de hirsutismo em adolescentes (49,5%) comparativamente a mulheres adultas com o mesmo diagnóstico (34,8%), tendo o acne seguido a mesma tendência (63,7% vs 45,10%).<sup>45</sup> Já em 2013, Roe *et al* calcularam, numa amostra de 148 adolescentes caucasianas com SOP segundo os critérios da AES, uma prevalência de hirsutismo de 37%, condizente com a elevação do score de Ferriman–Gallwey.<sup>46</sup>

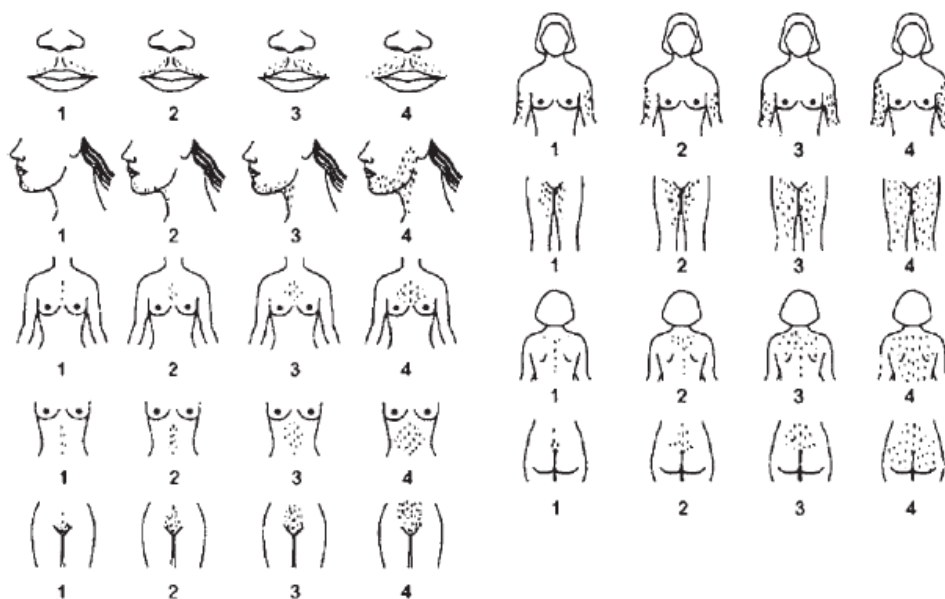


Imagem 1: Representação esquemática do Score modificado de Ferriman–Gallwey. Adaptado de Escobar-Morreale HF *et al* 2012.<sup>41</sup>

A acne pode também ser uma das manifestações clínicas do hiperandrogenismo. Quando assim é, normalmente apresenta-se sob a forma inflamatória severa (pápulas e pústulas), com topografia masculina difusa (mento, tórax e pescoço) podendo até aparecer antes da puberdade. A alopecia tipicamente masculina, isto é, no vértice da cabeça, pode ser outra forma de manifestação de hiperandrogenismo, particularmente em adolescentes. No entanto, deverá ser sempre feito o diagnóstico diferencial com doenças auto-imunes e défices nutricionais.<sup>47</sup>

### **Irregularidades Menstruais**

Na adolescência, a anovulação crónica, a oligomenorreia e a amenorreia secundária são bastante frequentes, sendo que cerca de 40 a 50% têm ciclos anovulatórios.<sup>44</sup> Oligomenorreia é definida, na idade adulta, pela presença de menos de 9 menstruações por ano ou de 3 ciclos menstruais com mais de 35-38 dias no último ano. Amenorreia, na idade adulta, corresponde a 3 ciclos menstruais com mais de 90 dias no último ano.<sup>15,42</sup>

Na população adolescente, estas definições podem ser demasiado restritas. Ainda assim, Buggs et al definiram para esta faixa etária hemorragias menstruais que ocorrem de 40 em 40 dias como definidoras de oligomenorreia.<sup>38</sup>

À medida que a idade aumenta, e a maturação do eixo hipotálamo-hipófise ocorre, também a frequência dos ciclos menstruais se torna mais regular, e um número cada vez maior destes corresponde a ciclos ovulatórios: a prevalência de ciclos ovulatórios aumenta de 23-35% para 63-65% durante o primeiro ano após a menarca e para 70-80% 6 a 10 anos após.<sup>44,48</sup> Sugere-se que uma duração de 40 a 45 dias correspondente ao ciclo menstrual seja considerada normal para adolescentes até 2-3 anos após a primeira menstruação, pois durante este período o desenvolvimento folicular é muito precário, bem como a ovulação ainda incompleta.<sup>11,23,44</sup>

Como manifestação clínica de SOP nas adolescentes são comuns a oligomenorreia e a amenorreia secundária. Já a amenorreia primária, não sendo tão frequente no espectro de apresentação da doença, pode também estar envolvida na população adolescente. Rachmiel *et al*, num estudo levado a cabo em 2008, compararam adolescentes com SOP e amenorreia primária e adolescentes com SOP com manifestações de oligomenorreia/amenorreia secundária, tendo concluído que naquelas com amenorreia primária as manifestações da síndrome eram mais exuberantes, registando níveis mais altos de androgénios, maior prevalência de

história familiar de obesidade e maior prevalência de factores de risco de síndrome metabólica.<sup>49</sup>

### **Síndrome Metabólica**

Entende-se por Síndrome Metabólica um conjunto de factores de risco cardiovasculares associados a resistência à Insulina: intolerância à glicose (glicose em jejum  $\geq 100$ mg/dl), hipertrigliceridemia ( $\geq 50$ mg/dl), diminuição da HDL ( $\leq 50$ mg/dl), hipertensão arterial ( $\geq 130/85$ mmHg) e obesidade central.<sup>2</sup> A resistência à insulina é, por si só, uma das principais manifestações da SOP, tendo um papel importante na estimulação das células tecaais para a produção de androgénios ováricos e na diminuição da produção hepática de SHBG. A diminuição dos níveis séricos de SHBG resulta num aumento proporcional de testosterona livre, aumentando a sua bioactividade.<sup>50</sup>

A Síndrome do Ovário Poliquístico é a principal causa de intolerância à glicose e resistência à insulina em adolescentes, particularmente em adolescentes obesas<sup>51</sup>, e tem como manifestações clínicas a acantose nigricans, obesidade e desenvolvimento de DM tipo 2.

Um estudo levado a cabo em 2006 procurou mostrar se adolescentes diagnosticadas com SOP apresentavam uma prevalência maior de síndrome metabólica (estudando factores como glicose em jejum, colesterol HDL, triglicérideos, perímetro abdominal e pressão arterial) comparativamente a adolescentes sem a doença, tentando mostrar se o hiperandrogenismo constituía um factor de risco independente para síndrome metabólica neste grupo de doentes. Concluiu que adolescentes com SOP têm um aumento do risco de apresentarem síndrome metabólica, e que não só o hiperandrogenismo mas também a resistência à insulina e a obesidade que caracterizam a síndrome potenciam esse risco de forma independente. Este estudo mostrou uma prevalência de síndrome metabólica de 37-47% em adolescentes com SOP comparativamente a 5-13% em adolescentes sem SOP.<sup>52</sup>

Li *et al* calcularam, para uma população de 91 adolescentes chinesas com SOP diagnosticadas segundo os critérios de Roterdão, uma prevalência de obesidade na ordem dos 27% e da diminuição da tolerância à glicose em jejum de 15,1% também neste grupo.<sup>45</sup> Roe *et al* calcularam uma prevalência de síndrome metabólica entre 10,8 e 14,8% das adolescentes com SOP, comparativamente a 1,7-7,02% em adolescentes sem SOP, segundo os critérios da AES.<sup>46</sup>

No entanto, dados como os acima apresentados devem ser cuidadosamente interpretados tendo em conta que a prevalência de síndrome metabólica em adolescentes com SOP pode estar anormalmente elevada devido à obesidade, que se sabe ser mais frequente neste grupo, do que propriamente à doença.<sup>11</sup>

## **Obesidade**

No SOP, a obesidade está intimamente relacionada com as manifestações de risco cardiovascular (síndrome metabólica) e com a insulinoresistência. Estima-se que afecte cerca de 70% das adolescentes com SOP com mais de 13 anos, ampliando as manifestações clínicas e bioquímicas desta síndrome.<sup>33</sup>

## **Manifestações Bioquímicas**

O hiperandrogenismo bioquímico corresponde ao aumento sérico de hormonas masculinas.

Todas as classificações publicadas para o diagnóstico de SOP aceitam o hiperandrogenismo bioquímico como um dos critérios, através da medição da testosterona total, do Sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) e da avaliação dos androgénios livres, esta última que corresponde à medição da testosterona livre ou ao cálculo do índice de androgénios livres. Quer para a testosterona total ou para o índice de androgénios livres (relação entre testosterona total e SHBG), não existe consenso em relação ao valor que define hiperandrogenismo<sup>42</sup>, embora muitos autores defendam que o hiperandrogenismo possa ser o critério de diagnóstico mais útil entre adolescentes e aquele que se mais se relaciona com a SOP.<sup>11</sup>

A utilidade da medição da concentração sérica de androgénios é muito duvidosa e os valores obtidos difíceis de interpretar, pelo que a determinação da testosterona total em adultos e crianças deve ser reservada para ensaios clínicos em que se utilizem métodos com elevada sensibilidade.<sup>53</sup> Na prática clínica, os métodos utilizados não oferecem suficiente precisão, ainda assim recomenda-se a medição de testosterona livre e do índice de androgénios livres, pois são considerados os mais sensíveis para aferir hiperandrogenismo.<sup>44,54</sup> De ressaltar que a colheita deve ser feita no início da fase folicular do ciclo ovário, e nas primeiras horas da manhã, isto porque a 17-hidroxiprogesterona, uma das hormonas doseadas, experimenta uma variação circadiana importante.<sup>15,55</sup>

Para Li *et al*, hiperandrogenismo é definido por uma medida de testosterona sérica superior a 2,6nmol/L.<sup>45</sup> Já para Buggs *et al*, poderá confirmar-se o excesso de androgénios se o doseamento de testosterona total for superior a 90ng/dl.<sup>38</sup>

Muito se especula sobre a evidência de benefício ou não em utilizar como critério de diagnóstico a concentração sérica das hormonas gonadotrofinas: foliculoestimulina (FSH) e luteinizante (LH), e particularmente o *ratio* LH/FSH.

Estudos datados de 1976 referem um *ratio* LH/FSH aumentado em mulheres diagnosticadas com SOP, embora baseados em dados sem forte evidência estatística.<sup>50,56</sup>

Actualmente, o *ratio* LH/FSH, embora aumentado numa razão de 2:1 ou 3:1 em algumas mulheres com SOP, não é universalmente aceite como uma característica desta síndrome, até porque aproximadamente 50% das mulheres com sinais e sintomas típicos de SOP não apresentam LH aumentada<sup>57</sup>, não sendo por isso usado para o seu diagnóstico diferencial.<sup>36,50</sup>

### **Ovários Poliquísticos**

Os critérios ecográficos dos ovários poliquísticos em mulheres adultas definidos pelos especialistas durante a conferência da ESHRE/ASRM em 2003 foram: presença de 12 ou mais folículos ovários de 2 a 9 mm de diâmetro em cada ovário e/ou um volume ovário superior a 10ml<sup>4,47,58</sup>, quer as evidências sejam por ecografia transvaginal ou abdominal, e bastando alterações em apenas um ovário para justificar o diagnóstico.<sup>59,60</sup>

A evidência ecográfica em adolescentes é, em grande parte das vezes, obtida por ecografia abdominal, ao invés da ecografia endovaginal.<sup>44</sup> Há, por esta razão, uma diminuição da resolução da imagem ecográfica, justificando um diagnóstico mais subjectivo e menos preciso, particularmente em adolescentes obesas.<sup>61</sup>

A acrescentar complexidade ao desafio diagnóstico de ovários poliquísticos em adolescentes está o facto de em muitas adolescentes saudáveis serem frequentes ovários multifolículos ou multiquísticos, muitas vezes confundidos com ovários poliquísticos, caracterizados por mais de 5 folículos com estroma ovário normal.<sup>42,44</sup> Esta prevalência de ovários multiquísticos aumenta ao longo da puberdade de forma fisiológica, podendo atingir até 26% de adolescentes saudáveis.<sup>57</sup>

Dada a escassa literatura acerca da morfologia ovárica em adolescentes com SOP, vários estudos têm procurado estabelecer critérios ecográficos para a identificação dequistos em ovários de adolescentes.

Shah *et al*, num estudo recente, procuraram recolher dados sobre as características ecográficas por ecografia trans-abdominal do útero e ovários de adolescentes com SOP. A morfologia ovárica desta população foi classificada segundo o número de folículos presentes: “poucos” se menos de 5, “moderado” entre 5 e 10 folículos e “múltiplo” se o ovário apresentava mais de 10 folículos. Foi também avaliada a localização dos folículos (central, periférica ou mista). Shah *et al* demonstraram que cerca de 80% adolescentes do estudo apresentavam ovários aumentados de volume, com múltiplos folículos periféricos, isto é, mais de 10 folículos ováricos.<sup>61</sup>

Tendo em conta o desafio que é um diagnóstico ecográfico correcto em adolescentes, dada a relativa contra-indicação do uso de ecografia transvaginal, de maior valor diagnóstico, um outro estudo procurou mostrar as evidências morfológicas de ovários de jovens adolescentes com SOP através de ressonância magnética (RM). Numa amostra de 19 adolescentes com SOP, foi evidente um aumento do número de folículos, bem como do volume ovárico, comparativamente ao grupo de 21 adolescentes saudáveis. De facto, a média do número de folículos ováricos detectados por RM em adolescentes com esta síndrome foi de 24 folículos entre 2 e 9 mm, comparativamente a 13,9 folículos do mesmo tamanho no grupo de adolescentes sem SOP, média relativamente maior ao número de folículos encontrado em estudos com mulheres adultas com SOP. Ao mesmo tempo, este estudo mostrou também que em adolescentes sem diagnóstico de Síndrome do Ovário Poliquístico foram detectados por RM uma média de 12 folículos ováricos com 2-5 mm, um número muito maior do que o encontrado em mulheres adultas saudáveis pelo método ecográfico. Os autores referiram que tal evidência poderá ser explicada tendo em conta que durante a puberdade existe um excesso de folículos antrais em crescimento, no entanto alertaram para o facto de os critérios actualmente aceites no diagnóstico adulto de SOP serem desajustados ao diagnóstico em adolescentes.<sup>58</sup>

Um outro estudo, levado a cabo na China, procurou, com igual objectivo, identificar se os critérios de Roterdão<sup>4,47,58</sup> para o diagnóstico ecográfico de SOP se poderiam aplicar a uma população de adolescentes. Segundo estes critérios, um volume ovárico > a 10 mL deve ser tido em conta no diagnóstico. Por sua vez, Chen *et al* concluíram que este critério, embora mostre boa precisão diagnóstica, não se adequa à população de adolescentes chinesas. Numa amostra de 69 púberes com diagnóstico

de SOP pelos critérios do NIH, o valor de 6,74 mL mostrou melhor compromisso entre sensibilidade e especificidade de diagnóstico.<sup>62</sup>

Num estudo semelhante, Villa *et al* propuseram 5-6ml como o valor-limite da média de volume ovárico que oferece o melhor compromisso entre sensibilidade e especificidade no diagnóstico de SOP em adolescentes.<sup>59</sup>

Mais uma vez se reforça a importância de uma metodologia de imagem sensível e critérios particulares para o diagnóstico da patologia em adolescentes, que revejam os critérios de diagnóstico de Roterdão, os primeiros a definir medidas concretas na morfologia do ovário, então baseados em dados ecográficos de mulheres adultas.<sup>4,47,58,63</sup>

## O desafio do Diagnóstico Precoce

---

### Os Critérios de Diagnóstico da SOP

A primeira tentativa de consensualizar a definição da Síndrome do Ovário Poliquístico deveu-se ao National Institute of Health (NIH), sediado nos EUA, que em Abril de 1990 fez surgir de uma conferência um conjunto de critérios de modo a clarificar o modo de diagnóstico da SOP. O NIH concluiu então que esta síndrome se deveria definir como uma condição patológica caracterizada por hiperandrogenismo clínico ou bioquímico associada a alterações menstruais, sendo condições essenciais ao diagnóstico a presença simultânea de ambos os critérios, bem como a exclusão de outras causas patológicas, tais como Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia ou Hiperplasia da Glândula supra-renal congénita.<sup>42,50</sup> Nesta mesma conferência, outros critérios de diagnóstico estiveram em discussão, não tendo no entanto reunido consenso. Eles foram: insulinoresistência, relação LH/FSH aumentada e morfologia ecográfica dos ovários, tendo este último critério sido alvo de particular controvérsia.<sup>42,54</sup> Em conclusão, o que o NIH permitiu retirar desta conferência foi a identificação da SOP como uma disfunção do excesso ovárico de androgénios.<sup>64</sup>

Mais tarde, em Maio de 2003, teve lugar em Roterdão uma outra reunião, desta vez patrocinada pela European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM), inicialmente com o objectivo de rever os critérios de diagnóstico anteriormente propostos. A estes foi

então acrescentado ou outro critério: a evidência ecográfica de ovários poliquísticos. Assim sendo, para o diagnóstico de SOP, a ESHRE/ASRM exige apenas a existência de dois destes três critérios: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, disfunção ovulatória (oligo ou anovulação) e evidência ecográfica de quistos ováricos, na ausência de outras causas.<sup>8,13</sup>

Desta forma, os critérios de Roterdão permitiram a classificação de mulheres eumenorreicas, com quistos ováricos em ecografia e evidência de hiperandrogenismo, chamado “SOP ovulatório”, e de mulheres sem hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, mas com quistos ováricos e ciclos ovulatórios anormais como tendo SOP, o que suscitou grande controvérsia entre os endocrinologistas, passando estas manifestações da síndrome a chamar-se formas não clássicas da SOP.<sup>7,38,65</sup> Sabe-se que aproximadamente 25% das mulheres têm quistos ováricos evidentes na ecografia.<sup>66</sup> A utilização destes critérios acaba por sobre diagnosticar mulheres sem síndrome do ovário poliquístico, sujeitando-as a um “rótulo” patológico que em nada beneficia a saúde fértil, psicológica e social da mesma.

Dados recentes sugerem mesmo que o diagnóstico de mulheres com SOP possa aumentar com a aplicação dos critérios da ESHRE/ASRM: numa amostra aleatória, a prevalência da síndrome do ovário poliquístico foi calculada em aproximadamente 12% da população da amostra, sem a aplicação do critério “evidência ecográfica de quistos ováricos”, passando para 18% da população quando este critério foi considerado para o diagnóstico. Outros estudos sugerem mesmo que a prevalência de SOP segundo os critérios de Roterdão é duas vezes superior à prevalência da síndrome se usada a classificação do NIH.<sup>12</sup>

Os critérios ecográficos dos ovários poliquísticos definidos pelos especialistas durante a conferência da ESHRE/ASRM em 2003 foram: presença de 12 ou mais folículos ováricos de 2 a 9 mm de diâmetro em cada ovário e/ou aumento do volume ovárico superior a 10mL<sup>4,47,58</sup>, quer as evidências sejam por ecografia transvaginal ou abdominal, e bastando alterações em apenas um ovário para justificar o diagnóstico. De ressaltar que esta definição não pode ser aplicada a mulheres a realizar anticoncepção oral e deve basear-se em exames ecográficos realizados em fases precoces do ciclo menstrual (3<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> dia do ciclo).<sup>54,59,60</sup> No entanto, dados mais recentes sugerem que um ovário com um volume de 7ml seja considerado já critério de diagnóstico de SOP<sup>59</sup>, enquanto que um estudo deste ano propõe para o diagnóstico de SOP a presença de 26 folículos ováricos como o valor que apresenta melhor relação sensibilidade/especificidade.<sup>63</sup>

Para clarificar as dificuldades no diagnóstico desta síndrome, a Androgen Excess Society (AES) propôs-se rever a literatura até há data existente sobre este tópico, de modo a estabelecer um conjunto de critérios “baseados em evidências clínicas”.<sup>7</sup> Após concluir que apenas as mulheres com hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico apresentavam riscos cardiovascular e metabólico aumentados a longo prazo<sup>7,67</sup>, a AES publicou em 2006 novos critérios de diagnóstico. Em conclusão, segundo a Androgen Excess Society, a SOP exige a presença obrigatória de hiperandrogenismo e um dos seguintes 2 critérios: oligo-anovulação ou evidência ecográfica de ovários poliquísticos.(Tabela 1)<sup>42,44</sup>

Assim, enquanto que os critérios de Roterdão enfatizam a presença de quistos ováricos ecograficamente, a AES coloca como condição essencial ao diagnóstico a evidência clínica ou bioquímica de hiperandrogenismo, sendo que em ambos os grupos de trabalho foi estabelecida como condição importante ao diagnóstico a exclusão de outras doenças endocrinológicas, tais como hiperprolactinemia, disfunção tiroideia ou outras.<sup>8</sup>

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico segundo as diferentes classificações publicadas.

	Critérios de Diagnóstico	Hiperandrogenismo Clínico	Hiperandrogenismo Bioquímico	Morfologia do Ovário Poliquístico
<b>National Institute of Health(NIH), 1990</b>	Presença simultânea de: ✓ Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico ✓ Disfunção ovárica	Hirsutismo, Alopecia e Acne	✓ Testosterona Total ✓ Testosterona livre ✓ Androstenediona ✓ DHEAS	Não incluída
<b>Roterdão, 2003</b>	Presença de 2 critérios: ✓ Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico ✓ Disfunção ovárica ✓ Ovários Poliquísticos	Hirsutismo, Acne e Alopecia androgénica	✓ Testosterona Total ✓ Testosterona livre ou Índice de androgénios livres ✓ DHEAS	Pelo menos um ovário com: ✓ 12 ou mais folículos (2-9mm de diâmetro) ✓ Volume >10ml
<b>Androgen Excess Society(AES), 2006</b>	Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico com 1 dos seguintes: ✓ Oligo-anovulação ✓ Ovários poliquísticos	Hirsutismo	✓ Testosterona Total ✓ Testosterona livre ou Índice de androgénios livres ✓ Androstenediona ✓ DHEAS	Pelo menos um ovário com: ✓ 12 ou mais folículos (2-9mm de diâmetro) ✓ Volume >10ml

Adaptado de Merino *et al*<sup>7</sup> e Merino *et al*<sup>4</sup>

## **As limitações ao diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico**

As principais limitações ao diagnóstico da SOP relacionam-se com a problemática do diagnóstico ser baseado em evidências clínicas pouco objectivos, tais como hirsutismo, hiperandrogenismo e padrão ovulatório anormal.

O hirsutismo é avaliado segundo o score modificado de Ferriman–Gallwey, um método de avaliação completamente subjectivo. Para além disto, o cut-off de 8 na definição de hirsutismo não é consensual entre especialistas e investigadores. Acresce-se que esta manifestação clínica de hiperandrogenismo pode muitas vezes ter significados diferentes conforme o contexto psicossocial em que a mulher está inserida, ou nem sempre corresponder na realidade a um contexto bioquímico real de hiperandrogenismo.<sup>68</sup> Para além disto, é normalmente o primeiro sintoma a ser tratado, com recurso a laser e outras técnicas de depilação, o que diminui a capacidade de detecção, e tem fortes variáveis raciais e etárias, sendo menos proeminente na adolescência e em mulheres mais velhas.<sup>40,43,50,54</sup>

O hiperandrogenismo bioquímico, quando usado como critério de diagnóstico da SOP, também pode trazer alguns problemas. A metodologia usada para a quantificação da concentração sérica de androgénio não está amplamente divulgada, e não apresenta suficiente precisão.<sup>54</sup> Para além disso, a concentração de androgénios é alterada por muitos factores: a concentração de DHEA é alterada pela idade, já a obesidade altera as concentrações de SHBG, e, desta forma, da testosterona livre.<sup>50</sup>

Um outro desafio que se coloca ao diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico relaciona-se com a obesidade, que, não raras vezes, mimetiza o quadro clínico da SOP.<sup>69</sup> Em mulheres tipicamente obesas, o excesso de tecido adiposo pode ser a causa tanto do hiperandrogenismo clínico (pois tem a capacidade de transformar a androstenediona em testosterona) como também das irregularidades ovulatórias, pois pensa-se que suprime os níveis séricos da hormona luteinizante (LH).<sup>70,71</sup>

# O diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico na Adolescência

---

Embora com três sets estabelecidos e estudados, para os endocrinologistas pediátricos os critérios de diagnóstico até agora validados são demasiadamente vastos, existindo assim um risco elevado de muitas adolescentes com hiperandrogenismo transitório funcional (manifestado em sinais como o acne e hiperseborreia) e distúrbios do ciclo menstrual próprios, e até banais nesta faixa etária, serem erradamente diagnosticadas com SOP.<sup>47,72</sup>

Uma vez que todos os sinais/sintomas que mimetizam a síndrome do ovário poliquístico são frequentes na transição da idade pediátrica para a vida adulta (oligomenorreia/anovulação, sinais clínicos de hiperandrogenismo, como acne não patológico, e hirsutismo moderado, e ainda ovários com aparência poliquística na ecografia) e para além de serem consideradas normais as irregularidades menstruais até dois anos após a menarca, o diagnóstico da SOP torna-se muito mais difícil em adolescentes que em adultos.<sup>8,45</sup> É defendido por alguns especialistas que o diagnóstico da SOP na adolescência deverá ser protelado durante os primeiros dois anos após a primeira menstruação, enquanto que outros aconselham até a adiar o diagnóstico até aos 18 anos de idade.<sup>11,44,46</sup> Estudos apontam que irregularidades menstruais que ocorram aos 18 anos de idade se correlacionam fortemente com oligomenorreia.<sup>11</sup>

O diagnóstico da SOP em adolescentes torna-se ainda mais um desafio quando se conclui que durante este período as crianças desenvolvem o que se chama de resistência fisiológica à insulina<sup>8,73</sup>, acompanhada por um aumento da glicose em jejum, que por sua vez conduz à diminuição da concentração de globulinas transportadoras de hormonas sexuais, amplificando o efeito das hormonas sexuais nesta faixa etária. Todos estes fenómenos, sendo fisiológicos, podem mimetizar a síndrome, dificultando o diagnóstico precoce da SOP.<sup>57</sup>

Sendo assim, não existe nenhum conjunto de critérios de diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico em adolescentes, específico para esta faixa etária.<sup>74</sup>

Há, não obstante, quem defenda e preconize medidas específicas de diagnóstico da SOP para adolescentes. Para Sultan *et al*<sup>72</sup>, a SOP deverá ser diagnosticada em idade

pediátrica recorrendo-se a critérios específicos e muito mais restritos que os usados para as mulheres adultas. Quatro dos seguintes cinco critérios devem estar presentes para um diagnóstico de Síndrome do Ovário Poliquístico em adolescentes:

- Oligoamenorreia ou amenorreia, 2 anos após a menarca
- Hiperandrogenismo clínico: acne persistente, hirsutismo severo
- Hiperandrogenismo bioquímico: testosterona plasmática superior a 50ng/dL; *ratio* LH/FSH aumentado numa razão superior a 2
- Resistência à insulina/Hiperinsulinémia: acantose nigricans, obesidade abdominal, intolerância à glicose
- Ovários poliquísticos evidentes ecograficamente: ovários aumentados, microquistos periféricos, estroma aumentado.

Ainda assim, no meio de tanta controvérsia, de entre os três conjuntos de critérios de diagnóstico da SOP publicados e amplamente usados na população adulta, os do NIH parecem ser os que reúnem maior consenso entre os endocrinologistas pediátricos.<sup>6,69</sup> Dito isto, aplicando os critérios do National Institute of Health à população adolescente, a SOP deverá ser diagnosticada quando existir:

- Hiperandrogenismo, de preferência com confirmação bioquímica
- Padrão menstrual anormal.<sup>69</sup>

O diagnóstico precoce da SOP merece, sem dúvida, o interesse e a dedicação de todos os pediatras e médicos que de forma directa ou indirecta, são responsáveis pelo bem-estar da criança/adolescente. Tendo em conta as implicações futuras desta síndrome no risco cardiovascular e na saúde fértil, não é desprovido de razão um diagnóstico precoce, de modo que a intervenção terapêutica possa ter um papel cada vez mais preventivo.

No entanto, o diagnóstico da síndrome do ovário poliquístico nas adolescentes deverá ser cuidadoso, tendo sempre em conta que poderá conduzir a medidas terapêuticas desnecessárias e ter implicações na vida afectiva e social da adolescente.

### **Como rastrear Adolescentes com risco de SOP?**

O primeiro passo para diagnosticar adolescentes com Síndrome do Ovário Poliquístico é ter sempre um elevado grau de suspeição acerca da possibilidade da SOP ser a causa dos sintomas apresentados. Se uma adolescente se apresentar com irregularidades menstruais, hirsutismo, acne severo, alopecia, acantose nigricans adiposidade central e/ou hiperinsulinemia, a SOP deverá ser sempre investigada.<sup>6,38</sup>

A obtenção de uma história familiar detalhada, não só pessoal mas também materna e paterna, torna-se parte fundamental ao diagnóstico. É importante inquirir sobre: Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólica, ovários poliquísticos ou obesidade central.<sup>69</sup> É necessário questionar a adolescente sobre peso ao nascer, bem como história pessoal de pubarca precoce.<sup>6,75</sup>

Sultan *et al* propõem rastrear todas as adolescentes que se apresentem com oligo/amenorreia 2 anos após a menarca, particularmente se o hiperandrogenismo presente se acompanhar por: baixo peso ao nascer, história familiar de SOP, origem mediterrânea, obesidade abdominal e/ou resistência à insulina.<sup>72</sup>

Após serem questionados os antecedentes pessoais e familiares, deve ser feita uma avaliação endocrinológica inicial, com medidas séricas das hormonais sexuais masculinas. Salmi *et al* aconselham o doseamento inicial da testosterona livre e do DHEAS, da glicose em jejum, da insulina em jejum e do ratio LH/FSH para adolescentes com IMC  $<27\text{Kg/m}^2$ .<sup>6</sup> Outros autores recomendam a avaliação do hiperandrogenismo bioquímico através do doseamento da testosterona total, testosterona livre, e um outro androgénio, como o DHEAS.<sup>38</sup> Bremer *et al* aconselham, particularmente se a adolescente tiver excesso de peso ou sinais cutâneos de resistência à insulina, como acantose nigricans, a realização de um teste de tolerância oral à glicose, bem como o rastreio de anormalidades metabólicas, como dislipidemia e hipertensão e medição do perímetro abdominal.<sup>8</sup>

## O tratamento da Síndrome do Ovário Poliquístico

---

O tratamento da Síndrome do Ovário Poliquístico em adolescentes foca-se essencialmente no tratamento sintomático das manifestações ginecológicas, metabólicas e cosméticas da síndrome. Uma vez que as adolescentes não estão, por norma, a tentar engravidar, as manifestações dermatológicas e menstruais são as suas principais preocupações.<sup>1,8,76</sup> Outro aspecto muito importante do acompanhamento terapêutico destas jovens é o aconselhamento psicológico para prevenção/tratamento da depressão, ansiedade e baixa auto-estima, relativamente frequentes em adolescentes com SOP.<sup>77</sup> Por estas razões, o seu acompanhamento

deve ser realizado por uma equipa de profissionais multidisciplinar.<sup>10,76</sup> Um estudo levado a cabo por Geier *et al* mostrou que o acompanhamento multidisciplinar de 110 adolescentes com SOP permitiu uma redução/estabilização do peso em 69,6% das mesmas.<sup>78</sup>

### **Modificações do Estilo de vida**

As intervenções que visam a perda de peso em adolescentes com SOP e excesso de peso merecem destaque especial, quer através de dietas adequadas quer através de exercício físico moderado.

Está provado que uma perda de peso na ordem dos 5-10% traz não só benefícios a nível endócrino, com a diminuição dos níveis de testosterona, o aumento da concentração de SHBG e a normalização dos períodos menstruais, mas também metabólicos, pela diminuição da resistência periférica à insulina e da dislipidemia<sup>8</sup> e psicossociais, tendo efeito visível na qualidade de vida.<sup>77,79,80</sup>

Medidas dietéticas simples, tais como a proibição dos refrigerantes e dos snacks, tão apreciados na população adolescente, a planificação de um plano alimentar que envolva a família, a escola e os amigos, bem como a instrução dietética não só da adolescente, como também dos seus pares e familiares, podem conduzir de forma bem-sucedida a uma redução de peso em adolescentes obesas ou com excesso de peso.<sup>73</sup>

Por norma, quando se apela à questão estética (hirsutismo, acantose nigricans ou acne) como incentivo para a perda ponderal, o efeito pode ser mais rapidamente atingido do que se se utilizar como fundamentos o risco cardiovascular, que é totalmente negligenciado e não valorizado entre as adolescentes.<sup>73,81,82</sup>

Onstein *et al*, num estudo levado a cabo em 2011, procuraram avaliar o efeito de dietas hipocalóricas no IMC e no padrão menstrual de 24 adolescentes com SOP e excesso de peso. Concluíram que houve diminuição de peso e da circunferência abdominal em todas as adolescentes, e que essa diminuição se relacionava proporcionalmente com a melhoria do padrão menstrual. 75% das participantes melhoraram o seu padrão menstrual, sendo que 33% das mesmas apresentaram até ciclos menstruais regulares.<sup>83</sup>

Estudos como o anterior provam que o tratamento de primeira linha em adolescentes com SOP deve passar pela diminuição de peso, por tratar não só as manifestações associadas à doença como também as repercussões metabólicas da SOP.

## **Intervenções Dermatológicas**

Quanto mais precoce for o tratamento do hirsutismo na mulher com Síndrome do Ovário Poliquístico, melhores serão os benefícios, pois pensa-se que esta manifestação de hiperandrogenismo seja progressivamente mais relevante à medida que aumenta a idade. Por essa razão, o seu tratamento deve iniciar-se ainda na adolescência.<sup>41,83</sup>

Existem várias opções disponíveis, desde cera, lâminas, laser, embora, por norma intervenções farmacológicas sejam necessárias para prevenir o reaparecimento do pêlo. A Eflornitina, embora de custo elevado, pode ser uma opção viável para o tratamento do hirsutismo. Já para o acne, as opções de tratamento tópica são as mais frequentes, mas em casos severos, pode ser recomendado o uso de isotretinoína oral.<sup>8</sup>

## **Anticonceptivos Orais (ACO) e Antiandrogénios**

Até à data, e, em regra, em mulheres em idade fértil, os contraceptivos orais constituem o tratamento comum da SOP, para além de serem usados também no tratamento sintomático do hirsutismo, acne e irregularidades menstruais quando a causa destes sintomas permanece ainda não identificada.<sup>31,76</sup> No entanto, há que ter em conta que o tratamento com ACO pode potencialmente agravar as alterações metabólicas associadas à síndrome, como a obesidade, a resistência à insulina e a dislipidemia, embora a evidência de tal matéria não seja consistente.<sup>31,83</sup>

Sendo o hiperandrogenismo a chave da patofisiologia da SOP, ao tratamento sintomático das manifestações desta alteração endocrinológica será essencial a diminuição da circulação de androgénios no organismo. É actualmente aceite que a regulação dos níveis séricos normais de androgénios melhore também o perfil metabólico da mulher.<sup>31</sup>

Para as adolescentes com SOP, os ACO continuam a ser a forma mais comum de tratamento, actuando nas manifestações androgénicas e nas irregularidades menstruais. Os estrogénios das pílulas combinadas actuam no eixo hipotálamo-hipófise, inibindo a secreção de LH, o que leva à diminuição da produção de androgénios pelo ovário e ao aumento da síntese hepática de SHBG, que por sua vez diminui o índice de testosterona livre. Várias combinações e dosagens estão disponíveis, devendo-se optar por aquelas que ofereçam menores efeitos secundários.<sup>82,83,84</sup>

Os agentes antiandrogênicos actuam limitando a conversão da testosterona em androgénios de maior potência. O mais usado nos EUA é a espironolactona<sup>8</sup>, enquanto que a flutamida é mais usada na Europa.<sup>28</sup>

### **Agentes Insulino-sensibilizadores**

De entres todos os agentes insulino-sensibilizadores, a metformina é o mais utilizado, particularmente entre adolescentes com diminuição da tolerância à glicose, resistência à insulina ou obesidade. Ao diminuir a gluconeogénese hepática e aumentar a sensibilidade periférica à insulina, está descrito que melhora os parâmetros metabólicos associados à SOP: níveis de androgénios, insulina e lípidos e padrão menstrual, favorecendo até a ovulação.<sup>6,86,87,88</sup>

O seu efeito em adolescentes não está amplamente estudado, pelo que a sua utilização neste grupo etário é ainda discutida. Ainda assim, Bridger *et al* desenharam um estudo em que participaram 22 adolescentes diagnosticadas com SOP e hiperinsulinemia, tentando perceber qual o efeito da metformina na diminuição dos níveis de testosterona. Concluíram haver um benefício directo entre a administração de metformina e a melhoria do hiperandrogenismo, bem como das irregularidades menstruais e do colesterol HDL.<sup>89</sup>

Ibáñez *et al*, por sua vez, procuraram estudar o efeito da administração precoce de metformina a adolescentes sem SOP mas com factores de risco para o desenvolvimento da doença: baixo peso ao nascer e pubarca precoce. Concluíram que no grupo das adolescentes que experimentaram uma administração precoce de metformina, a prevalência de hirsutismo, hiperandrogenismo, oligomenorreia e SOP era 2 a 8 vezes menor que no grupo de adolescentes com administração tardia de metformina, justificando assim a utilização do fármaco na prevenção da doença em grupos de risco criteriosamente avaliados.<sup>90</sup>

Outros agentes têm sido propostos, tais como rosiglitazona e pioglitazona, mas ainda não foram suficientemente estudados na população pediátrica.<sup>91,92,93</sup>

# Conclusão

---

O diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico em adolescentes permanece um desafio, particularmente devido à heterogeneidade de apresentações clínicas, à dificuldade de distinguir o patológico do fisiológico e à ausência de evidência clínica neste grupo etário.<sup>94</sup>

Embora as técnicas de imagem avançadas, como a Ressonância Magnética ou a ecografia 3D, sejam cada vez mais promissoras, o futuro do diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico em adolescentes tem de passar pela validação dos critérios clássicos de diagnóstico em adultos (hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários poliquísticos) e a sua aplicação à população de adolescentes, com obrigatoriedade de pesquisas mais recentes e assertivas.<sup>2,95</sup>

As prioridades de pesquisa passarão pela definição de “padrão menstrual irregular”, critérios ecográficos consensuais e apropriados à idade e guidelines concretas em relação ao hiperandrogenismo clínico e bioquímico em adolescentes com SOP, sem minorar o estabelecimento do valor terapêutico das várias abordagens já preconizadas para as mulheres adultas e ainda sem suficiente valor científico na sua aplicação em adolescentes.<sup>33,42</sup>

Simultaneamente, também novas investigações sobre a etiologia da Síndrome do Ovário Poliquístico mostrarão novos conhecimentos sobre o exacto mecanismo de desenvolvimento da doença, possivelmente novos caminhos terapêuticos e mais objectivos testes de rastreio/diagnóstico.<sup>95,96</sup>

Conclusivamente, o que se pretende obter a longo prazo com este diagnóstico precoce de SOP é a diminuição do risco metabólico futuro (desenvolvimento de DM tipo 2, doença cardiovascular) em adolescentes, por implicar um ganho económico e de saúde pública e nível mundial.<sup>97</sup>

# Bibliografia

---

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 1035-1041.
2. Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *Journal of Midwifery and Women's Health* 2012; 57: 221-230.
3. Goverde J, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff EAH, Westerveld HE, Fauser BCJM et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reproduction* 2009; 24(3): 710-717.
4. Lobo RA, Carmina E. The importance of Diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989-993.
5. Dastur AE, Tank PD. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *Obstet Gynecol India* 2010; 60(2): 121-122.
6. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Teenagers. *Experimental Biology and Medicine* 2004; 229: 369-377.
7. Merino PM, Codner E, Cassoria F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55(8).
8. Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2010; 8(5): 375-394.
9. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Human Reproduction* 2011; 26(6): 1469-1477.
10. Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of Adolescents Presenting to a Multidisciplinary Clinic for Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 23:7-10.
11. Hardy TSE, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013.

12. March WA; Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reproduction* 2010; 25: 544-551.
13. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:1-7.
14. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29: 167-172.
15. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2010; 24:173-183.
16. Xita N, Tsatsoulis A. REVIEW: Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(5): 1660-1666.
17. Battaglia C, Regnami G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Human Reproduction* 2002; 17(3): 771-776.
18. Trotier A, Battista MC, Geller DH, Moreau B, Carpentier AC, Simoneau-Roy J et al. Adipose tissue insulin resistance in peripubertal girls with first-degree family history of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2012; 98(6).
19. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(5): 2031-2036.
20. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2005; 11(5): 357-374.
21. McGee WK, Bishop CV, Bahar A, Pohl CR, Chang RJ, Marshall JC. Elevated androgens during puberty in female rhesus monkeys lead to increased neuronal drive to the reproductive axis: a possible component of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2012; 27(2): 531-540.
22. Abbott DH, Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Conley AJ. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Development* 2008; 13: 145-158.

23. Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 508-5014.
24. Rosenfield RL. CLINICAL REVIEW: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(3): 787-796.
25. Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch –up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2006; 86(1).
26. Kousta E. Premature Adrenarche Leads to Polycystic Ovary Syndrome? – Long-Term Consequences. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 148-157.
27. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, Echiburú B, Guevara AL, Galvéz C et al. Adrenal Function during Childhood and Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3282-3288.
28. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: Effect of Flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.
29. Carroll J, Saxena R, Welt C. Environmental and Genetic Factors Influence Age at Menarche in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(5-6): 459-466.
30. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barret TG, Stewart PM, Krone N et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 189-207.
31. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2005; 11(3): 277-291.
32. Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* 2009; 116: 761-770.
33. Souto SB, Carvalho Braga, Medina JL. Síndrome do ovário poliquistico - do diagnóstico ao tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2008; 1; 39-50
34. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265.

35. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.
36. Bideci A, Çamurdan MO, Yesilkaya E, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, leptin and resistin in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(4): 578-584.
37. McCartney CR. Maturation of sleep-wake GnRH secretion across puberty in girls: potential mechanisms and relevance to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(7): 701-709.
38. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3): 677–x.
39. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21:363.
40. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16:51–64.
41. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update* 2012; 18(2): 146–170.
42. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenótipos, nuevas incógnitas. *Revista Médica de Chile* 2009; 137: 1071-1080.
43. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440–1447.
44. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 203:201.e1-5.
45. Li L, Chen X, He Z, Zhao X, Huang L, Yang D. Clinical and Metabolic Features of Polycystic Ovary Syndrome among Chinese Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 390-395.
46. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the Androgen Excess-PCOS Society Criteria to Diagnose Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents. *The Journal of Pediatrics* 2012.
47. Reyss AC, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Le consensus de Rotterdam appliqué à l'adolescente: quels examens prescrire et comment les

- interpréter pour établir le diagnostic de SOPK?. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2006; 34: 341-346.
48. Wilksten-Almstromer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic features. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1162-8.
  49. Rachmiel M; Atenafu E, Hamilton J. Primary Amenorrhea as a Manifestation of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescents 2008; 162(6): 521-525.
  50. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reproductive Biomedicine Online* 2004; 8(6): 644-648.
  51. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of the Metabolic Syndrome Associated with Increased Androgen Levels Independent of Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(2): 492-497.
  52. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose intolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017-1023.
  53. Rosner W, Auchus RJ, Azziz F. Position statement: utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-13.
  54. The 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). *Human Reproduction* 2004; 19(1): 41-47.
  55. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatologic Therapy* 2008; 21: 354-361.
  56. Rebar R, Judd HI, Yen SS. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 1976; 57: 1320-1329.
  57. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16(2): 263-272.
  58. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian Imaging by Magnetic Resonance in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome and Age-Matched Controls. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012.
  59. Villa P, Rossodivita A, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, Pontecorvi A, Scambla G, Lanzone A. Ovarian volume and gluco-insulinaemic

- markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clinical Endocrinology* 2013; 78: 285-290.
60. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE et al. Criteria for Polycystic Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome as a Function of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4961–4970.
  61. Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial Thickness, Uterine, and Ovarian Ultrasonographic Features in Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23:146-152.
  62. Chen Y, Yang D, Li L, Chen X. The Role of Ovarian Volume As a Diagnostic Criterion for Chinese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 347-350.
  63. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Human Reproduction* 2013; 1-8.
  64. Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria are Premature. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(3): 781-785.
  65. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2009; 15(4): 477-488.
  66. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010; 8(41).
  67. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 201; 95(5): 2038-2049.
  68. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105.
  69. Rosenfield RL. Definition, pathogenesis, and etiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. *UpToDate* 2012.
  70. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the Polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 883-896.

71. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Sex Hormone Binding Globulin, Oligomenorrhea, Polycystic Ovary Syndrome, and Childhood Insulin at 14 Years of Age Predict Metabolic Syndrome and Class III at 24 Years. *J Pediatr* 2011; 159(2): 308-313.
72. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertility and Sterility* 2006; 86(1).
73. Dean HJ, Sellers EAC. Type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome and the insulin resistance syndrome in adolescents: Are they one big iceberg? *Paediatr Child Health* 2002; 7(5).
74. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS Consensus Workshop Group 2012; 97: 28-38.
75. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of Onset of Polycystic Ovarian Syndrome in Girls May Be Earlier Than Previously Thought. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 15-20.
76. Bonny AE, Appelbaum H, Lancon CE, Cromer B, Divasta A, Lobo GV et al. NASPAG Research Committee. Clinical Variability in Approaches to Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25:259-261.
77. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of Life in Adolescents Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 556-560.
78. Geier LM, Bekx MT, Connor EL. Factors Contributing to Initial Weight Loss Among Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 367-370.
79. Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight Status of Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index as Mediator of Quality of Life. *Ambulatory Pediatrics* 2005; 5(2): 107-111.
80. Trent M, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility Concerns and Sexual Behavior Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Quality of Life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 33-37.
81. Vilman LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of Obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Hormone Research in Paediatrics* 2012; 78: 269-278.
82. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and Adverse Cardiovascular Risk Profile of Diagnosed Polycystic Ovary

- Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(4): 1357-1363.
83. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 161-165.
  84. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 800–805.
  85. Guttmann-Bauman I. Approach to adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pediatric endocrine community in the USA. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 18: 499-506.
  86. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2004; 19(11): 2474-2483.
  87. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burget TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatric Diabetes* 2013; 14: 42-49.
  88. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11(2): 126-34.
  89. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 241-246.
  90. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, Zegher F. Early Metformin Therapy (Age 8-12 Years) in Girls with Precocious Pubarche to Reduce Hirsutism, Androgen Excess, and Oligomenorrhea in Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 1262-1267.
  91. Nandalike K, Agarwal C, Strauss T, Coupey SM, Isasi CR, Sin S et al. Sleep and cardiometabolic function in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Sleep Medicine* 2012; 13: 1307-1312.
  92. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. POSITION STATEMENT: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome – A Position Statement of Androgen Excess Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(12): 4546-4556.
  93. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular Dysfunction and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(8): 4630-4635.

94. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual Health and the Metabolic Syndrome in Adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 85-94.
95. Abbot DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174.
96. Ibáñez L, Jaramillo A, Enríquez G, Miró E, López-Bermejo A, Dunger D et al. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Human Reproduction* 2007; 22(2): 395-400.
97. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–1236.