

# PCOS - Síndrome de Ovários Policísticos

## Visão após consenso de Roterdan

### Introdução

PCOS é a mais freqüente desordem endócrina entre mulheres na idade reprodutiva, com prevalência variando de 2,5% a 7,5%. A etiologia é ainda obscura, embora a secreção gonadotrófica inapropriada, especialmente um excesso de LH, já tenha sido bem documentada em forma clássica de PCOS, com a freqüência de variante genética do LH (v-LH), recentemente descrita, aumentada em subpopulações específicas com PCOS, e já se demonstrou que portadoras de v-LH apresentam níveis mais elevados de testosterona E2 e SHBG. Tem sido sugerido que haja uma desregulação na P450-C17 ovariana (após observação de hiperresposta de androstenediona e 17-OHP após hCG ou agonista do GnRH).

### Diagnóstico

Após o consenso de Roterdan, houve uma revisão de critério diagnóstico, conforme a tabela abaixo:

Critério de 1999	Critério de 2003 (2 de 3)
1) Anovulação Crônica, e 2) Hiperandrogenismo Clínico e/ou bioquímico, e 3) Exclusão de outras etiologias.	1) Oligo ou anovulação 2) Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo. 3) Ovários policísticos ao ultra-som. * Necessita exclusão de outras causas.

### Exclusão de outras causas

#### *Forma não Clássica do defeito da P450-C21*

- Dosagem de 17-OH-Progesterona basal, se revelar valor inferior a 200 ng/dL praticamente afasta o diagnóstico, se revelar valor superior a 500 ng/dL fecha diagnóstico, se revelar valor entre 200 e 500 ng/dL, indica teste de estímulo com ACTH(1-24) ou Tetracosactide ou Cosyntropina (nome comercial Cortrosina ou Synacthen) na dose de 0,25 mg EV em bolo com dosagem nos tempos 60 e 120 minutos, onde valor superior a 1500 ng/dL fecha diagnóstico, valor inferior a 500 ng/dL está associado a ausência de genes afetados e valor entre 500 e 1000 ng/dL está associado com heterozigotos (o intervalo entre 1000 e 1500 ng/dL pode corresponder tanto a heterozigotos quanto a homozigotos com forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita).

#### *Síndrome de Cushing*

- Teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona tomada às 0:00 hora e colheita de cortisol sérico às 08:00 horas da manhã em jejum de 08 a 14 horas, com resposta negativa sendo valor de cortisol inferior a 1,8 mcg/dL. Os que apresentarem valor acima deste cut-off devem confirmar a presença de hipercortisolismo ou com Colheita do cortisol à meia-noite (em ambiente calmo, já com a veia puncionada), onde valor inferior a 2,2 mcg/dL afasta hipercortisolismo e valor superior a 7,5 mcg/dL confirma, sendo que valor intermediário indica a necessidade de outro teste para este diagnóstico (que pode ser o teste de CRH + Dexametasona com resposta do cortisol normal inferior a 1,4 mcg/dL e em hipercortisolismo superior a 1,4 mcg/dL). Após esta fase, já com o diagnóstico de hipercortisolismo, dosa-se o ACTH, que se inferior a 5,0 pg/mL indica forma ACTH-independente e se superior a 20,0 indica forma ACTH dependente, valor entre 10,0 e 20,0 pg/mL fortemente sugere forma ACTH-dependente e valor entre 5,0 e 10,0 pg/mL não é diagnóstico. Se ACTH-independente sugere-se imagem adrenal (a TC é superior a RNM) e se ACTH-dependente sugere-se RNM de sela túrcica. Se a dosagem de ACTH revelar-se inconclusiva e/ou não se obtiver imagem hipofisária, está indicado o cateterismo com amostra do seio petroso inferior antes e depois de CRH ou dDaVP.

### Outras causas

A exclusão de rotina de doença tireoidiana é de valor limitado, mas não é desencorajada.

Em portadora de oligo/anovulação inclui-se a avaliação de FSH e E2 para afastar hipogonadismo hipogonadotrófico (com FSH e E2 baixos) ou falência ovariana prematura (com FSH alto e E2 baixo). Apesar de PCOS ser definido como desordem com anovulação normogonadotrófica e normo-estrogênica, o LH costuma revelar valor elevado.

Muitos advogam a dosagem de PRL, mas atenção deve ser dada ao fato de que elevação da PRL pode ser consequência e não causa de PCOS, especialmente quando o valor de PRL é inferior a 50 ng/mL.

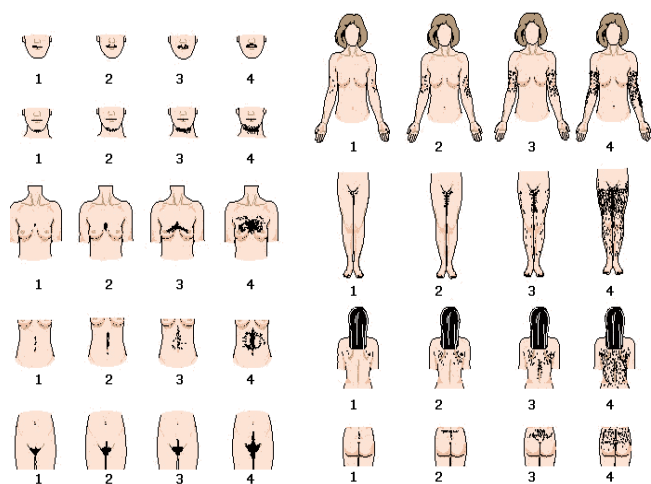
### **Hiperandrogenismo**

Condição clínica/subclínica caracterizada pela excessiva produção ou ação dos androgênios de origem adrenal ou ovariana na pessoa adulta. Hiperandrogenismo pode existir na ausência de hiperandrogenemia, como acontece em aumento da sensibilidade de órgãos alvos aos androgênios e em pré-menopausa.

Por outra definição refere-se a concomitante presença de hirsutismo com outras manifestações sugestivas de excesso de ação androgênica, tais como:

- ACNE,
- CALVÍCIE FRONTOTEMPORAL,
- TIMBRE DE VOZ MAIS GRAVE,
- REDUÇÃO DO VOLUME DE SEIOS,
- HIPERTROFIA DE CLITORIS
- AUMENTO DA MASSA MUSCULAR
- IRREGULARIDADE MENSTRUAL

A presença isolada de acne, embora fortemente sugira hiperandrogenismo, não foi considerada evidência suficientemente robusta. Alopecia androgênica isoladamente é forte indicadora de hiperandrogenismo, mas necessita da presença de oligo ou amenorréia para solidificar o diagnóstico.



Ao lado, score semi-objetivo de Ferriman-Galoway, onde pontuação superior a 8 (ou 6 segundo outros autores) define diagnóstico de hirsutismo.

### *Hiperandrogenismo bioquímico*

O consenso pontuou que um número expressivo de pacientes pode ter PCOS sem demonstração bioquímica de hiperandrogenismo. Afora as limitações inerentes, o consenso definiu ser indicada a determinação da testosterona livre (através de métodos como equilíbrio de diálise ou cálculo a partir da obtenção da testosterona total e SHBG ou precipitação com sulfato de amônia) ou do índice de androgênio livre (FAI). Foi impressão uniforme que ensaios que dosam diretamente a testosterona livre (correntemente usuais) tem valor limitado e devem ser, no momento, desencorajados.

**FAI** = Testosterona (nmol/L) X 100 / SHBG (nmol/L)

Testosterona em ng/dL X 0,03467 = nmol/L.

Em mulheres, observa-se a seguinte referência:  
(considera-se suspeito todo valor acima de 9,0 em fase folicular).

Fase Folicular	Média: 3,1	0,8 a 9,3
Meio do ciclo	Média: 3,6	1,3 a 17,0
Fase Lútea	Média: 2,8	0,8 a 11,0
Uso de contraceptivos	Média: 1,2	0,01 a 3,4
Pós-menopausa não tratada	Média: 1,5	0,01 a 6,6

Foi pontuado que a testosterona total, isoladamente, não é marcador sensível de excesso de androgênio, e que a dosagem de SDHEA e a de androsterediona eram de pequena relevância para o diagnóstico.

### **Ovários Policísticos (PCO)**

O critério ultrassonográfico definiu a presença de um entre os seguintes achados:

- 1 - Presença de 12 ou mais folículos em ao menos um ovário, medindo de 2 a 9 mm de diâmetro.
- 2 - Volume de ao menos um ovário maior que 10 mL ou cm<sup>3</sup>.

Esta definição não se aplica as usuárias de contraceptivos hormonais.

Se existir evidência de folículo dominante ou corpo lúteo, o ultra-som deve ser repetido em outro ciclo.

A relação entre área de estroma e área total seccional do ovario superior a 0,34 fortemente sugere PCO.

Uma mulher com imagem de PCO sem desordem ovulatória ou hiperandrogenismo não deve ser tomada como portadora de PCOS.

### **Resistência Insulínica**

A presença de resistência insulínica em portadoras de PCOS é mais comum que na população geral (aproximadamente 50% versus 10% a 25% da população geral). Índices calculados a partir do valor basal de insulina e glicose (HOMA IR, HOMA beta-cell, quicki, etc.) correlacionam-se bem com testes dinâmicos de ação insulínica (clamp euglicêmico), mas são limitados, especialmente quando há mudança do perfil funcional da célula beta (no desenvolvimento de DM), sendo ainda prejudicada devido às flutuações fisiológicas da secreção de insulina e à falta de padronização universal dos ensaios de insulina.

O consenso estabeleceu que nenhum teste para determinar resistência insulínica é necessário para diagnóstico de PCOS, nem para definir estratégias de terapia. Mulheres obesas devem ser investigadas quanto a presença de Síndrome Metabólica, incluindo a realização de TOTG. Mais estudos são necessários para definir a utilidade de tais testes em não obesas, embora possam ser realizados em portadoras de história familiar positiva para DM.

Síndrome Metabólica em mulheres com PCOS, segundo o consenso, envolve 3 destas 5 características:

- 1- Cintura abdominal maior que 88 cm (recente consenso sobre Síndrome metabólica baixou este cut-off para 80 cm).
- 2- Triglicédeos maior ou igual a 150 mg/dL.
- 3- HDL inferior a 50 mg/dL.
- 4- Pressão arterial superior ou igual a 130 X 85 mmHg.
- 5- Glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL ou após 75 gramas de glicose anidra entre 140 e 199 mg/dL.

O consenso definiu que a presença de Síndrome Metabólica relaciona-se mais acuradamente com o diagnóstico de resistência insulínica que qualquer marcador como índices HOMA ou insulinemia após sobrecarga (este último nem chegou a ser considerado para tal propósito).

## LH

Tanto o valor basal do LH quanto a relação LH:FSH tendem a estar elevadas em PCOS, devido à elevação da amplitude média e da frequência de pulsos de LH em PCOS. Mais de 60% apresentam valor de LH acima do 95º percentil, especialmente em fase folicular, enquanto a relação LH:FSH é superior a 1.0 em até 95% das portadoras (quando se excluem, do estudo, as que menstruaram recentemente, pois há uma relação temporal do LH com a ovulação, já que esta tende a “normalizar” o valor sérico do LH por algum tempo).

O consenso não recomenda a dosagem de LH para diagnóstico, podendo ser reservado para investigação secundária, especialmente em portadoras de amenorréia.

## Fenótipos Possíveis

	Meses	Ovulação	Andrógenos	IR	PCO	Risco CV	Diagnóstico
<b>Clássico</b>	<b>Irreg</b>	-	++	+	+	+++	<b>PCOS</b>
<b>1</b>	<b>Irreg</b>	-	-	-/+	+	++	<b>PCOS</b>
<b>2</b>	<b>N</b>	+	+	+	+	+	<b>PCOS</b>
<b>3</b>	<b>Irreg</b>	-	++	-/+	-	+	<b>PCOS</b>
<b>4</b>	<b>N</b>	+	-	+/-	+	-/+	<b>Não é PCOS</b>

Sendo 1= Anovulação + PCO sem hiperandrogenismo ; 2= Hiperandrogenismo + PCO com ovulação regular ; 3= Hiperandrogenismo + Anovulação sem PCO ao US ; 4= PCO ao US sem hiperandrogenismo e com ovulação regular ; N= Normal ; Irreg= irregular ; IR= Resistência Insulínica ; PCO= Imagem Ultrassonográfica compatível com Ovários policísticos ; Risco CV= Risco cardiovascular.

## Riscos para a Saúde

- 1) Risco 3 a 7 vezes maior que a população geral para desenvolver DM tipo 2.
- 2) Doença cardiovascular, com maior suscetibilidade a doença arterial coronariana..
- 3) Maior prevalência de dislipidemia.
- 4) Maior prevalência de função vascular alterada.
- 5) Maior risco de Câncer de Endométrio.