

**31 MAIO
A 2 JUN
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



MESA REDONDA 9: "Síndrome dos ovários policísticos - atualização"

Presidente de Mesa: DR. SALOMAO NASSIF SFEIR FILHO (JOINVILLE/SC - Brasil)

Critérios diagnósticos

Palestrante: DR. ALMIR ANTONIO URBANETZ - SOG/PA (PINHAIS/PR - Brasil)

Como tratar a mulher sem desejo de gravidez

Palestrante: DRA. LILIANE DIEFENTHAELER HERTER (PORTO ALEGRE/RS - Brasil)

Como tratar a mulher que deseja engravidar

Palestrante: DR. EVALDO DOS SANTOS (FLORIANÓPOLIS/SC - Brasil)



Declaro ausência de conflito de interesse

Liliane Diefenthaeler Herter

PCOS: lifespan

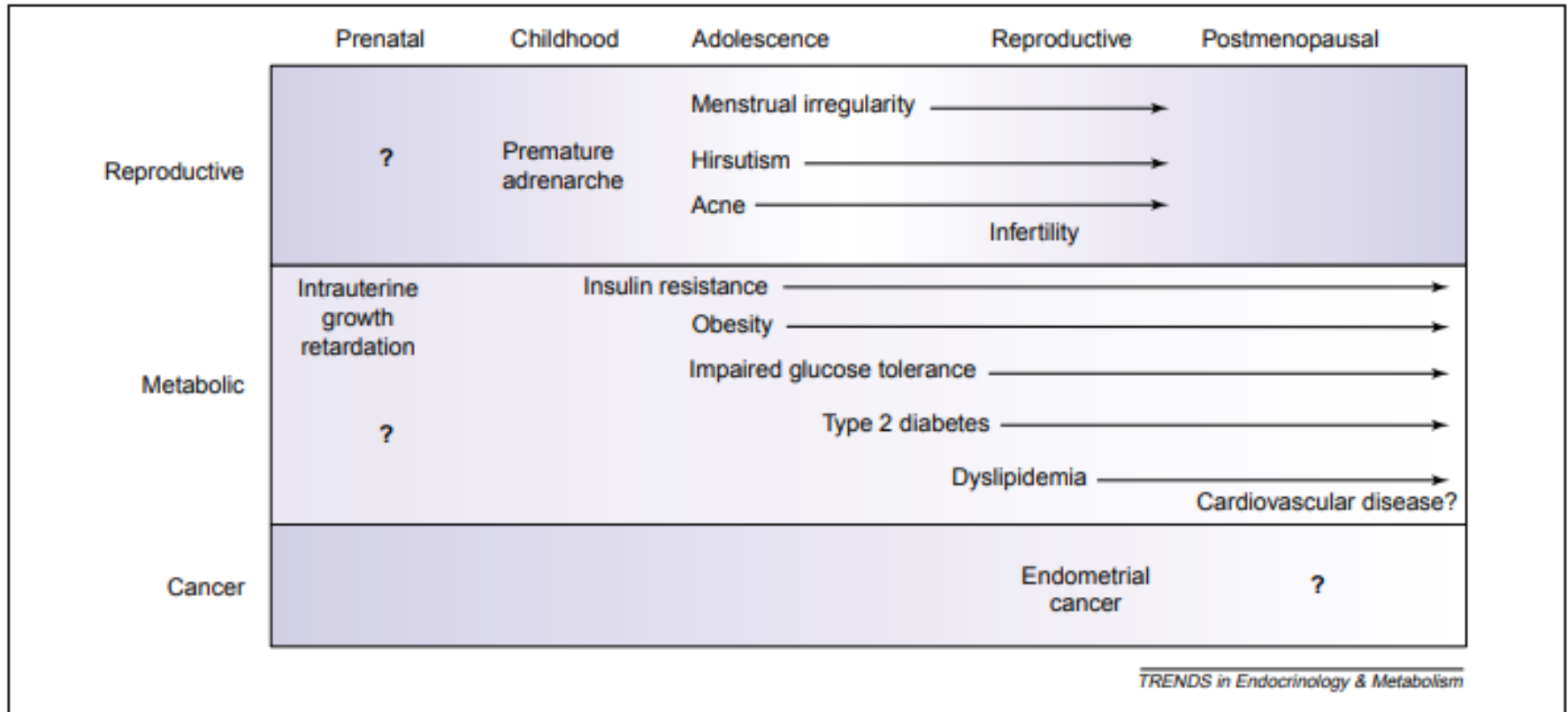


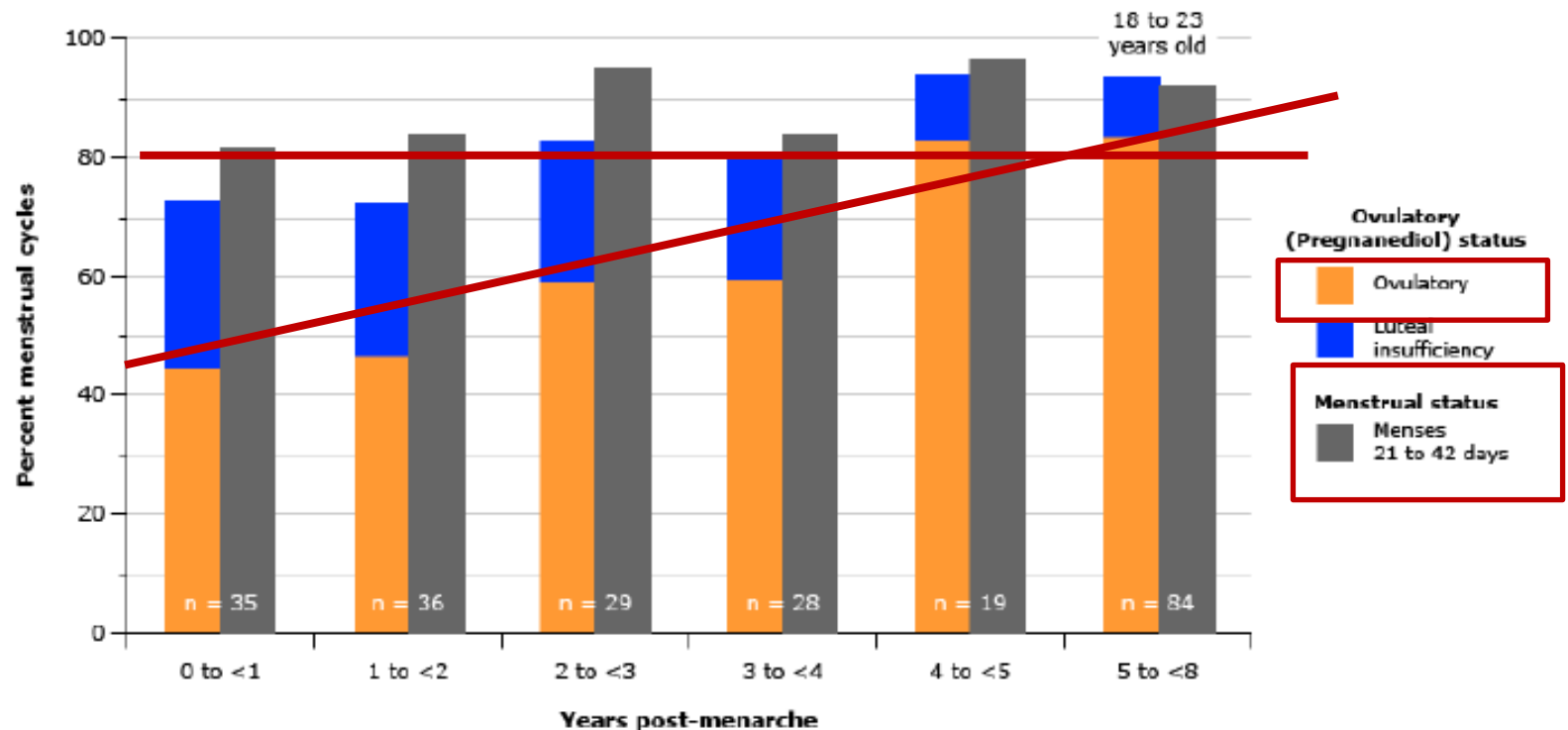
Fig. 3. Polycystic ovary syndrome (PCOS) has morbidities across the life span of the individual. Girls with premature adrenarche and insulin resistance have evidence for intrauterine growth retardation and are at increased risk for developing PCOS [57,58]. Menstrual irregularity, hirsutism and acne are the major reproductive morbidities in adolescent girls with PCOS. Infertility and endometrial neoplasia are additional complications of PCOS during the reproductive years. Premenopausal women with PCOS have a seven times greater risk for type 2 diabetes mellitus. Women with PCOS frequently have dyslipidemia and other surrogate markers of cardiovascular disease risk. Reproduced with permission from Andrea Dunaif.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

- **Tratar:**
 - **Distúrbio menstrual**
 - **Hiperandrogenismo**
 - **Contracepção**
 - **Infertilidade**
- **Reduzir riscos metabólicos e cardiovasculares**
- **Prevenção de câncer de endométrio**

DISTÚRBIO MENSTRUAL

PROPORÇÃO ANOVULAÇÃO x I.G.



Comparison of the percent of menstrual cycles that are 21 to 45 days duration (grey) and percent of menstrual cycles that are ovulatory (orange) by post-menarcheal age through young adulthood. Ovulation was determined by normalcy of urinary pregnanediol glucuronide in weekly samples collected during the last 12 days of each menstrual cycle; cycles with clearly detectable but subnormal pregnanediol are here designated as having luteal insufficiency (blue). Pregnanediol is a metabolite of the progesterone secreted by the corpus luteum formed in response to ovulation. Pregnanediol concentrations indicating antecedent attenuated ovulation signify that most of the menstrual cycles that are not ovulatory had sufficient cyclic follicular activity to generate an immature corpus luteum, rather than being truly anovulatory.

Reproduced with permission from Pediatrics, Vol 136, Pages 1154-65, Copyright © 2015 by the AAP.

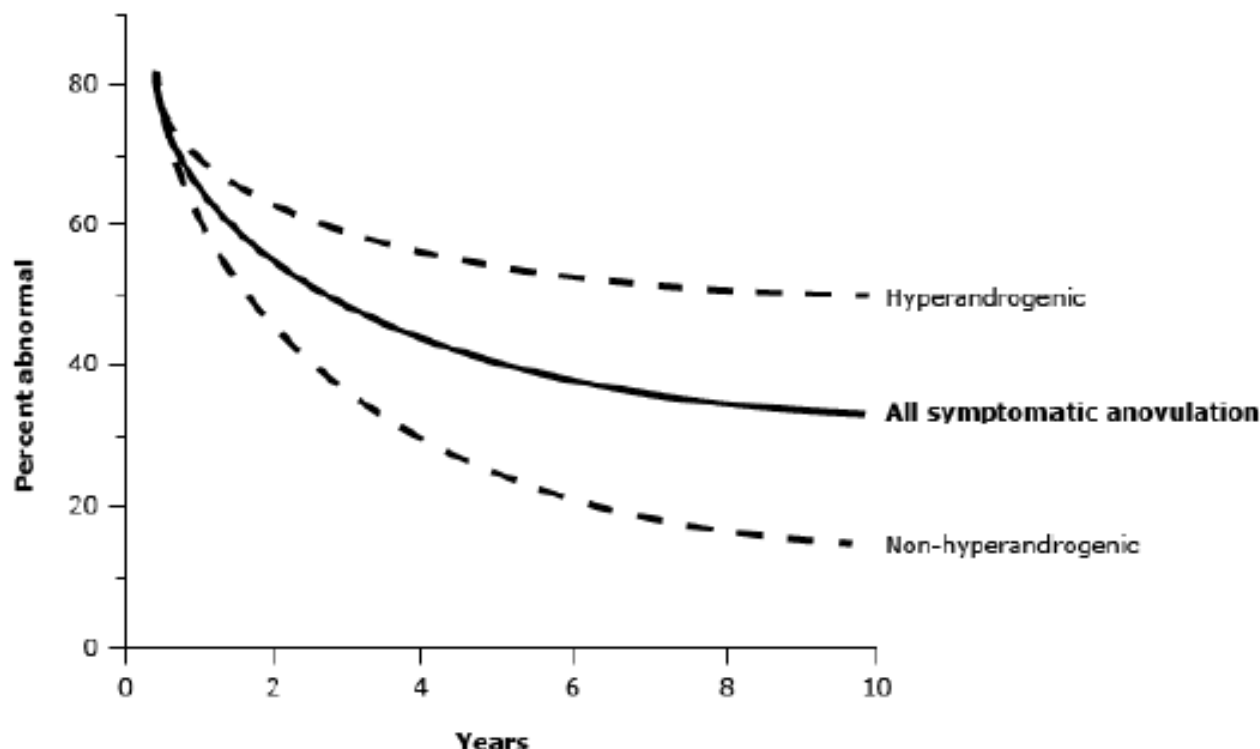
CONCEITO

SANGRAMENTO ANORMAL NA ADOLESCÊNCIA

- Padrão anormal pela idade (IC ou IG)
 - > 90 dias (< 4 x/ano no 1º ano pós menarca)
 - > 60 dias (< 6 x/ano no 2º ano pós menarca)
 - > 45 dias (< 8 x/ano no 3º-5º ano pós menarca)
- Persistência por ≥ 1 ano

Pediatrics , 136: 1154-65, 2015

Probability that an adolescent with symptomatic anovulatory symptoms will have ongoing menstrual abnormality



Probability that an adolescent with symptomatic anovulatory symptoms will have ongoing menstrual abnormality. "All symptomatic cases" curve represents the data of Southam, et al (Southam and Richart 1966). "Hyperandrogenic" and "Non-hyperandrogenic" curves are hypothetical, based on data discussed in the text. Hyperandrogenic cases are predominantly a mix of physiologic anovulation and PCOS, with PCOS persisting. Non-hyperandrogenic cases are a mix of physiologic anovulation and hypogonadal cases (ranging from primary hypogonadism through hypothalamic amenorrhea to hypogonadotropic hypogonadism), with hypogonadal cases persisting.

Reproduced with permission from Pediatrics, Vol 136, Pages 1154-65, Copyright © 2015 by the AAP.

TRATAMENTO

DISTÚRBIO MENSTRUAL

- ACO
- Progestagênio de 2ª fase ou
a cada 60 dias

PROTEÇÃO ENDOMETRIAL

- ACO
- Progestagênio de 2ª fase ou
a cada 60 dias
- Minipílula
- Endoceptivo

DISTÚRBIO MENSTRUAL

- **PROGESTAGÊNIO**

(2ª fase por 10 – 14 dias ou a cada 2 meses)


- **Progesterona micronizada 200 mg (14 cp)**
- **Ac. Medroxiprogesterona 5 – 10 mg (14cp)**

DM + CONTRACEPÇÃO

- Com estrogênio: ACO (ANEL/PATCH)

- Sem estrogênio:

- Minipílula
- MPA Depot 150 mg
- Implante subdérmico
- SIU

- 
- Promove contracepção
 - Protege endométrio
 - Pouco eficaz para hiperandrogenismo
 - Pode associar antiandrogênio

A Randomized Crossover Study of Medroxyprogesterone Acetate and Diane-35 in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome

Jacqueline P.W. Chung MBChB, MRCOG, FHKAM, FHKCOG *,
Alice K.W. Yiu MBChB, MRCOG, FHKAM, FHKCOG,
Tony K.H. Chung MBBS, MD, FRANZCOG, FAMS, FHKCOG, FHKAM, FRCOG,
Symphorosa S.C. Chan MBChB, FRCOG, FHKAM, FHKCOG

Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, New Territories, Hong Kong

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of 4-month treatment of medroxyprogesterone acetate (MPA) and Diane-35 on the clinical and biochemical features of hyperandrogenism and quality of life of adolescent girls with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Design: A prospective, randomized, cross-over study.

Setting: An accredited pediatric and adolescent gynecology clinic of a university-affiliated tertiary hospital.

Participants: 76 adolescents girls aged 14 to 19 years old with PCOS were recruited from July 2007 to July 2010.

Interventions: Girls were randomized into 2 groups. Group 1 received oral MPA for 4 months, followed by a washout period of 4 months, and then Diane-35 for another 4 months. Group 2 received the same combination but in the reverse order.

Main Outcome Measures: Clinical and biochemical features of hyperandrogenism and quality of life were assessed.

Results: There was no significant difference between the 2 groups at baseline. No significant difference was found in the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism before and after treatment with MPA. Significant reduction of the acne score, LH/FSH ratio, and testosterone level was seen after taking Diane-35. Hirsutism was also improved but it did not reach statistical significant. When comparing post-MPA and post-Diane-35, the post-Diane-35 group had significantly improved acne score and LH/FSH ratio. No significant difference was found on quality of life between both groups after treatment.

Conclusion: Diane-35 may be a more suitable treatment option in adolescent girls diagnosed with PCOS when compared to MPA.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome, Adolescents, Medroxyprogesterone acetate, Cyproterone acetate, Quality of life

J.P.W. Chung et al. / J Pediatr Adolesc Gynecol 27 (2014) 166–171

169

Table 2
Clinical and Biochemical Parameters between Pre- and Post-MPA and Diane-35 Treatment

Parameters	Pre-MPA	Post -MPA	P-value*	Pre-Diane-35	Post-Diane-35	P-value†	P-value‡
Body Weight (kg)	59.1 ± 13.7	59.5 ± 13.8	.120	58.9 ± 13.4	60.0 ± 12.6	.263	.398
Body Mass Index (kg/m ²)	23.7 ± 5.3	23.8 ± 5.4	.517	23.6 ± 5.1	23.9 ± 4.8	.225	.226
Waist Hip Ratio	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.6	.523	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.6	.076	.965
Hirsutism Score	7.7 ± 6.4	8.2 ± 6.5	.122	7.7 ± 6.0	7.5 ± 6.1	.625	.166
Acne Score	1.1 ± 1.0	1.0 ± 0.9	.625	1.1 ± 0.9	0.8 ± 1.0	.016	.003
LH/FSH ratio	2.1 ± 0.8	2.0 ± 0.9	.535	2.0 ± 1.1	1.4 ± 0.9	.032	.001
Testosterone (nmol/l)	1.5 ± 0.8	1.7 ± 1.1	.062	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.6	.014	.071

FSH, follicular stimulating hormone; LH, lutenizing hormone; MPA, medroxyprogesterone acetate.

Data are presented as mean ± standard deviation.

* P-value comparing pre and post-MPA treatment.

† P-value comparing pre and post-Diane-35 treatment.

‡ P-value comparing post-MPA and post-Diane-35 treatment.

ACO

1ª linha de tratamento SOP

- Reduz gonadotrofinas
- Reduz testosterona
- Aumenta SHBG
 - Melhora hiperandrogenismo
 - Regulariza o ciclo menstrual
 - Promove contracepção
 - Protege endométrio

ACO

- Qual dose ?
- Qual progestagênio?
- Qual regime?

ACO

- **Riscos e efeitos adversos são similares**
entre pacientes com SOP ou não

ACO

- Qualquer ACO pode reduzir o hiperandrogenismo

Barrionuevo et al.
Treatment Options for **Hirsutism**: A Systematic Review and Network **Meta-Analysis**
J Clin Endocrinol Metab 103: 1258–1264, **2018**

ACO: tipo de progestagênio

Progestin	Progestin		Progestin relative VTE risk* [1]
	Generation	Androgenicity	
Norethisterone	1	Weak	2.6
Levonorgestrel	2	Weak	2.4
Norgestimate	2-3	Weak-Neutral	2.5
Gestodene (UK)	3	Neutral	3.6
Desogestrel	3	Neutral	4.3
Drospirenone	4	Antiandrogen	4.1
Cyproterone acetate (UK)	-	Antiandrogen	4.3

COC: combination oral contraceptive; VTE: venous thromboembolism; UK: United Kingdom.

* Relative VTE risk is compared with patients who are not using oral contraceptives.

3 mg DRSP = 25 mg SL = 1 mg CPA

RISCO TEV

POPULAÇÃO	RR	INCIDENCIA 10.000/ano
População jovem	1	5-10
Gestantes Puérperas	12 40-65	60-120
Aco alta dose	6-10	30-100
Aco baixa dose	2 – 4	10-20
Heterozigoto Leiden	6 – 8	30-80
Heterozingoto leiden + Aco	10-15	50-100
Homozigoto Leiden	80	400-800


Utilizar ACO \leq 35 mcg EE

QUAL DOSE DE ACO?

- Quanto maior a dose de estrogênio:
- **Efeitos Positivos:**
 - ↑ supressão ovariana
 - ↑ SHBG
 - ↑ controle do ciclo
- **Efeitos Negativos:**
 - ↑ efeitos adversos
 - ↑ risco TVE

QUAL VIA?

- ACO
- TRANSDÉRMICA
- VAGINAL
- INJETÁVEL



Vias **NÃO ORAL** foram pouco estudadas em pacientes com SOP

QUAL ACO USAR?

- *sugestão* -

- > **risco TVE**: EE 20 mcg LNG
- **Casos graves de HA e < TEV**: EE 30 mcg DRP ou EE 35 mcg CPA
- **Casos moderados HA**: 20 mcg DRP
- **Casos leves de HA**: EE 20 mcg LNG, DSG, DRP
 - Discutir com paciente risco TEV x Melhora HA

ATÉ QUANDO USAR ACO?

- Enquanto desejar contracepção?
- Até 5 anos de idade ginecológica?
- Até perder peso significativamente se obesa?

SOP NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL

- Amenização dos achados clínicos com a idade:
 - ocorre redução volume ovariano
 - ocorre redução na secreção de androgênios

GnRHa

- Casos especiais
- Podem necessitar *add back*

SOP pré-púbere



10 anos M1P1 ovários > 14 ml , Caso Pessoal LDH

HIPERANDROGENISMO

HIPERANDROGENISMO

- Acne
- Hirsutismo *
- Seborréia
- Alopécia
- Hidradenite supurativa
- Pubarca precoce



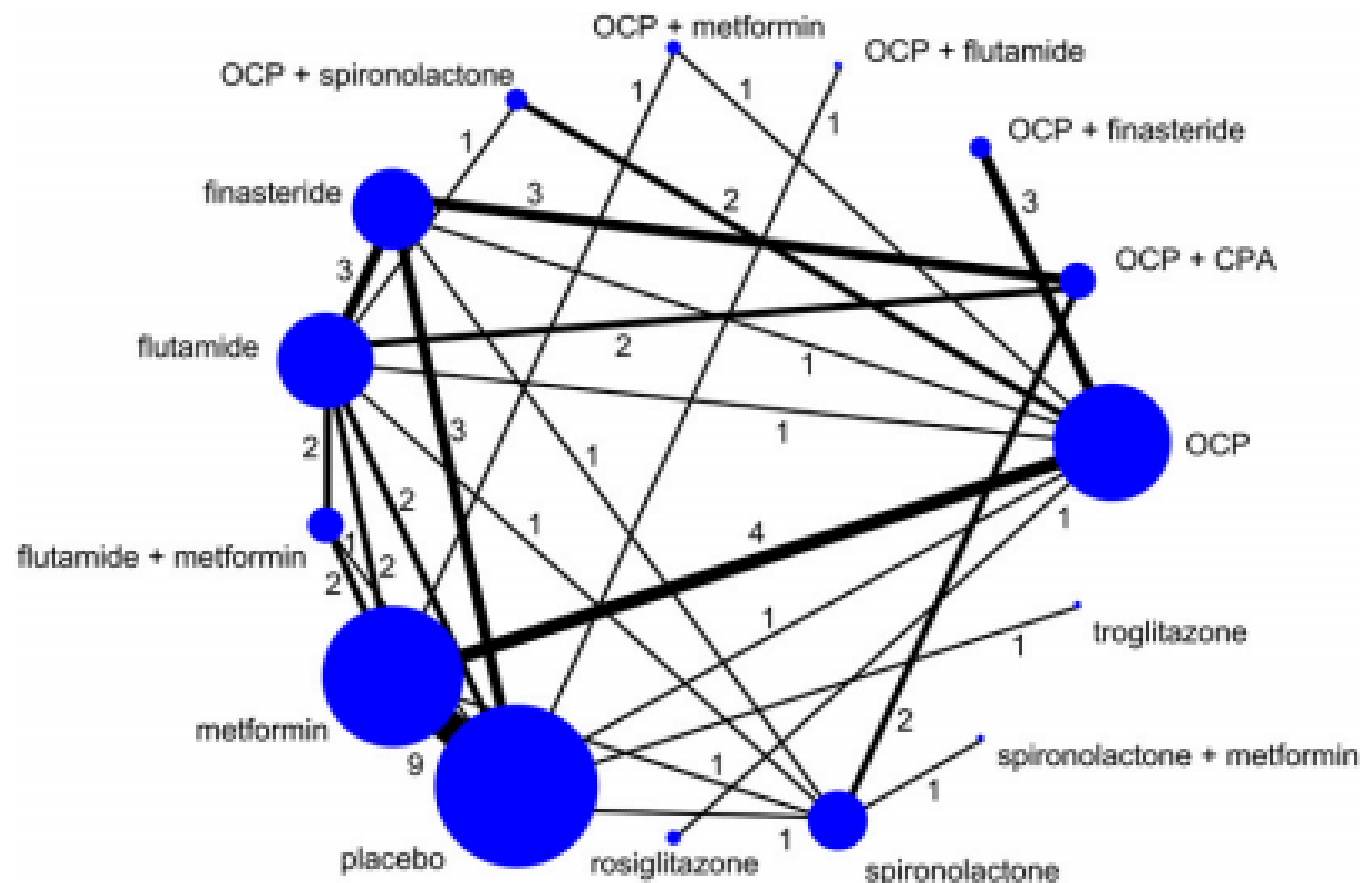



Figure 3. Trial network by specific drug or combination of drugs. The diagram shows the available direct comparisons. Each circle represents a specific drug or combination of drugs. Each line represents a comparison. The number associated with the line and the thickness of the line reflect the number of cohorts included in each comparison (a single trial can include multiple cohorts).

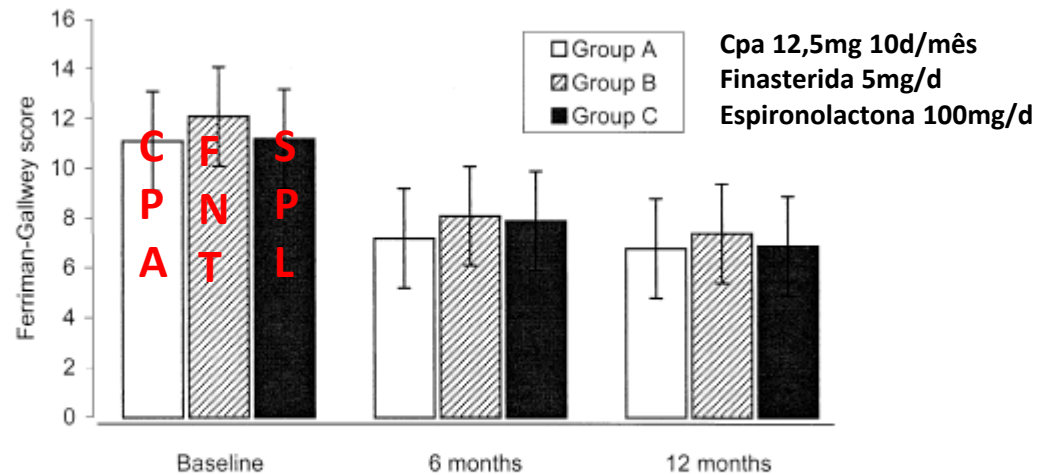
- ACO com LNG, CPA ou DRP foram similares entre os demais ACO ou tiveram diferenças pequenas.
- ACO + antiandrogenos > ACO
- AA (flutamida, finasteride e espironolactona) foram similares entre si.

HIPERANDROGENISMO

- ACO
- Espironolactona (R) – Categoria B3
- Ciproterona (R) – Categoria X
- Flutamida (R) – Categoria D
- Finasterida (5 α R) – Categoria X
- Eflornitina tópica (Ornitina decarboxilase)
- Laser , Eletrólise , depilação, luz pulsada
- Tratamento dermatológico para acne

- 
- Antiandrogênios após 6 meses do ACO SN
 - Casos mais graves

Mean Ferriman-Gallwey scores before and after 6 and 12 months of treatment. Group A = cyproterone acetate recipients; Group B = finasteride recipients; Group C = spironolactone recipients.

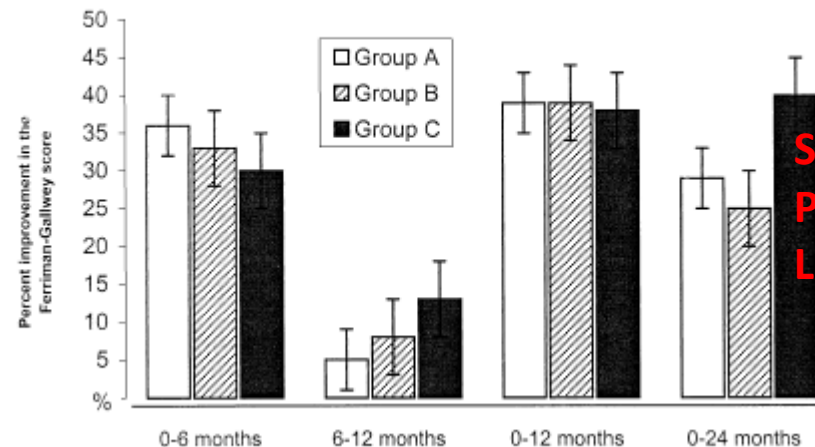


Lumachi. Treatment of idiopathic hirsutism. Fertil Steril 2003.

944 Lumachi and Rondinone Treatment of idiopathic hirsutism

Vol. 79, No. 4, April 2003

Percent improvement in Ferriman-Gallwey score. Group A = cyproterone acetate recipients; Group B = finasteride recipients; Group C = spironolactone recipients.



FERTILITY AND STERILITY®

VOL. 79, NO. 4, APRIL 2003

Copyright ©2003 American Society for Reproductive Medicine

Published by Elsevier Science Inc.

Printed on acid-free paper in U.S.A.

ANTIANDROGÊNIOS

- **ESPIRONOLACTONA:**

- Diurético, disponível na rede pública, não causa aumento de peso, não é hormônio
- Mecanismo de Ação: efeito periférico no Receptor
- Dose de Ataque: 100 – 200mg 1 x dia
- Dose de Manutenção: 25 – 100 mg 1 x dia, contínuo ou cíclico
- E. A.: náuseas, distúrbio menstrual

ANTIANDROGÊNIOS

- **ACETATO DE CIPROTERONA:**
 - Mecanismo de Ação: antagonizadora + ação periférica no Receptor
 - Dose: 12,5 mg – 50 mg (diário ou 10 d /mês)
 - E.A.: ganho de peso, fadiga, sonolência, depressão, redução do libido
 - Boa adesão

SEGUIMENTO

- Reavaliação a cada 3 meses inicialmente
- Acne melhora > 3 meses
- Hirsutismo e alopecia melhoram > 6 meses
- Pode haver rebote
- Manutenção do peso

DISTÚRBIO DO METABOLISMO GLICÍDICO

METABOLISMO DE GLICOSE

- Resistência Insulínica
- Hiperinsulinemia
- Diabetes mellitus tipo 2
- Síndrome metabólica
- Obesidade
- Esteatose hepática não alcoólica
- Acanthosis nigricans

- *Apnéia do sono*
- *Doença cardiovascular*

METABOLISMO DE GLICOSE

- TTG, Insulina, glicemia jejum, hemoglobina glicada

- Tgo, Tgp

- Ecografia abdominal



esteatose hepática

METABOLISMO DA GLICOSE

- **Metformina (Glifage®)= Risco C**
 - Apresentação: 500mg, 850mg, 1000 mg com as refeições
 - Apresentação XR: 500mg, 1000mg ao jantar
 - Reduz gliconeogênese hepática e reduz absorção glicose no TGI
 - Em pac SOP melhora a sensibilidade à Insulina, reduz glicemia e níveis de androgênios, promove ovulação
 - **Não age no hirsutismo**
 - Uso após os **10 anos de idade**
 - Indicação: DM2, RI, obesidade, Intolerância a glicose, acantosis nigricans
 - E.A.: náuseas, dor abdominal, alteração motilidade intestinal
 - **Dose: 1.000 – 2.500 mg/dia**
 - Iniciar 500 mg no **jantar**

OBESIDADE

- Redução de peso é a medida mais eficaz
- Redução 5 – 10% do peso pode reestabelecer
ciclos menstruais

DEPRESSÃO/ANSIEDADE

- Rastrear
- Oferecer ajuda



APNEIA DO SONO

- Ronco
- Apnéia em pausas
- Despertar frequente
- Dormidas durante atividades diurnas
- Necessidade de repouso após almoço
- Travesseiros especiais

P
O
L
I
S
S
O
N
O
G
R
A
F
I
A

CONCLUSÕES

- SOP abrange vários aspectos e toda a vida
- ACO tem a melhor evidência para tratamento do distúrbio menstrual, contracepção e hiperandrogenismo
- Antiandrogênios podem ser necessários em casos refratários ao ACO ou os mais graves
- Rastrear todas as complicações associadas
- SOP não é uma doença exclusiva do ovário!

**7º CURSO DE ATUALIZAÇÃO EM
GINECOLOGIA INFANTO-JUVENIL E
2º CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**
.....
DO HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO



**SAVE THE DATE
DE 31 DE AGOSTO A
01 DE SETEMBRO
DE 2018**

ANFITEATRO HUGO GERDAU
RUA PROF. ANNES DIAS, 295 – CENTRO



SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA
PORTO ALEGRE



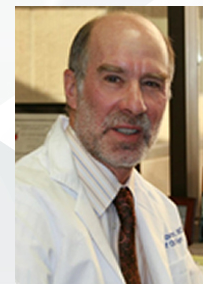
De 2 a 4 de agosto de 2018
Plaza São Rafael | Porto Alegre | RS



Nicolás Crisosto
Santiago / Chile



Joanne Kurtzberg, M.D.
North Carolina / EUA



Alan G. Waxman, M.D.
Albuquerque / EUA

www.sogirgs.org.br/congresso2018

SAVE THE DATE



13 a 16 de novembro de 2019
Porto Alegre RS

Promoção
Realização:

febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologistas e Obstetras

Apoio:



Organização:



Apoio:



FAÇA SUA INSCRIÇÃO
DURANTE ESTE
EVENTO E TENHA

50%

DE DESCONTO.



Monumento aos açorianos - Porto Alegre

COMPLEXO SANTA CASA DE POA

UFCSPA



Obrigada pela oportunidade!
Liliane Diefenthaeler Herter