



Artigo Original

Síndrome do Ovário Poliquístico em Adolescentes: Impacto da Terapêutica no Perfil Clínico e Analítico



Ana Luísa Duarte ^a, Olinda Marques ^b, Sofia Martins ^c, Ana Antunes ^c, Maria Miguel Gomes ^{a,c,*}

^aEscola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

^bServiço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^cUnidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-06-07

Accepted/Aceite: 2023-06-14

Publicado / Published: 2023-10-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;

Síndrome do Ovário Poliquístico/diagnóstico;

Síndrome do Ovário Poliquístico/tratamento.

Keywords:

Adolescent;

Polycystic Ovary Syndrome/diagnosis;

Polycystic Ovary Syndrome/therapy.

R E S U M O

Introdução: A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é um distúrbio endócrino que pode afetar 3% a 11% das adolescentes estando associada ao desenvolvimento de complicações reprodutivas, metabólicas e psicológicas. O seu diagnóstico requer pelo menos 2 de 3 critérios: disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e ovários poliquísticos. A base do tratamento assenta em medidas de estilo de vida (MEV), e a terapêutica farmacológica pode envolver fármacos insulinosensibilizantes, anti-androgénicos e contraceptivos orais combinados (COC).

O nosso objetivo foi avaliar o impacto da terapêutica no perfil clínico e analítico de uma população adolescente com SOP.

Métodos: Foram incluídas 84 doentes com primeira consulta entre 01/01/2012 e 01/07/2019. Avaliou-se disfunção ovulatória, hiperandrogenismo clínico e analítico, insulinoresistência, perfil lipídico e índice de massa corporal (IMC), assim como as terapêuticas utilizadas. Foi realizada análise de associação entre a instituição de tratamento e os resultados clínicos e analíticos.

Resultados: Nesta coorte averiguou-se 79,8% de disfunção ovulatória, 100% de hiperandrogenismo clínico/analítico, 67,9% excesso de peso/obesidade, 42,9% insulinoresistência clínica e 23,8% dislipidemia. Verificou-se regularização dos ciclos menstruais nas adolescentes que faziam terapêutica farmacológica ($p=0,014$), sobretudo quando usado COC ($p<0,001$) e relacionou-se maior eficácia com maior duração de tratamento ($p=0,005$). No entanto, o COC foi associado a evolução desfavorável do perfil lipídico e IMC. Constatou-se que o tratamento dirigido ao hiperandrogenismo promoveu diminuição significativa dos valores de sulfato de dihidroepiandrosterona ($p=0,004$). O HOMA-IR evoluiu favoravelmente com o uso de MEV ($p=0,026$) e metformina ($p=0,013$). As MEV promoveram melhoria do IMC ($p=0,007$).

Conclusão: A correta caracterização dos critérios clínicos e analíticos da SOP, assim como uma minuciosa avaliação metabólica, permitem melhorar as estratégias terapêuticas a adotar. Existe a necessidade de criar protocolos de diagnóstico, terapêutica e seguimento de adolescentes com SOP.

Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Impact of Therapy on Clinical and Analytical Profile

A B S T R A C T

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that can affect 3% to 11% of adolescents and is associated with the development of reproductive, metabolic, and psychological complications. Diagnosis of PCOS requires at least 2 of 3 criteria: ovulatory dysfunction, hyperandrogenism and polycystic ovaries. The basis of treatment is lifestyle measures (LSM), and

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mariamiguelsagomes@gmail.com (Maria Miguel Gomes)

Sete Fontes - São Victor. 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao220031>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

pharmacological therapy may involve insulin-sensitizing drugs, anti-androgens and combined oral contraceptives (COC). Our aim was to assess the impact of therapy on the clinical and analytical profile of an adolescent population with PCOS.

Methods: In this study were included 84 adolescents with their first appointment between 01/01/2012 and 1/07/2019. The variables analysed were ovulatory dysfunction, clinical and analytical hyperandrogenism, insulin resistance, lipid profile and body mass index (BMI), as well as the therapies used. An analysis of association was performed between treatment and clinical/analytical results.

Results: In this cohort, we found 79.8% of ovulatory dysfunction, 100% of clinical/analytical hyperandrogenism, 67.9% of overweight/obesity, 42.9% of clinical insulin resistance and 23.8% of dyslipidaemia. There was regularization of the menstrual cycles in the adolescents who were undergoing pharmacological therapy ($p=0.014$), especially when using COC ($p<0.001$) and greater efficacy was associated with longer duration of treatment ($p=0.005$). However, COC was associated with a worse evolution of the lipid profile and BMI. Treatment directed to hyperandrogenism promoted a significant decrease in the values of dehydroepiandrosterone sulfate ($p=0.004$). The HOMA-IR evolved favorably with the use of LSM ($p=0.026$) and metformin ($p=0.013$). The LSM promoted an improvement in the BMI ($p=0.007$).

Conclusion: The correct characterization of the clinical and analytical criteria of PCOS, as well as a thorough metabolic assessment, allow for the improvement of the therapeutic strategies to be adopted. There is a need to create protocols regarding diagnosis, therapy, and follow-up for adolescents with PCOS.

Introdução

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é um distúrbio endócrino, frequente na população feminina. A sua prevalência pode alcançar até 20% das mulheres em idade reprodutiva, e os estudos na população adolescente evidenciam um intervalo semelhante, entre 3% e 11%.¹

A SOP tem uma etiologia multifatorial e que não está totalmente esclarecida, envolvendo fatores hereditários, genéticos, hormonais e ambientais.¹

Para o diagnóstico desta entidade, são frequentemente aplicados os critérios de Roterdão, que englobam 3 parâmetros:

1. Disfunção ovulatória (irregularidades menstruais, com ciclos de duração inferior a 21 dias ou superior a 35 dias);
2. Hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo e/ou alopecia) e/ou analítico (elevação dos androgénios como a testosterona total, 4-androenediona e/ou sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S));
3. Morfologia ovárica poliquística em ecografia (presença de mais de 12 folículos por ovário com dimensões entre 2 e 9 mm ou volume ovárico superior a 10 mm).

O diagnóstico de SOP implica a presença de, pelo menos, 2 destes 3 critérios.^{2,3}

As diferentes conjugações dos critérios permitem classificar a SOP em quatro fenótipos:

- A. Disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e morfologia ovárica poliquística;
- B. Disfunção ovulatória e hiperandrogenismo;
- C. Hiperandrogenismo e morfologia ovárica poliquística;
- D. Disfunção ovulatória e morfologia ovárica poliquística.^{2,4}

A prevalência de cada fenótipo varia consoante a população em estudo, dependendo se a análise é realizada em populações não selecionadas ou em populações em seguimento por SOP.^{4,5}

Estima-se que o fenótipo A esteja presente em 19% das populações não selecionadas, sendo mais prevalente em populações em seguimento, estando presente em até 50%.⁵

Contrariamente, para os fenótipos B e C a prevalência estimada para as populações em seguimento é inferior às populações não selecionadas (13% vs 25% e 14% vs 34%, respetivamente).⁵

Relativamente ao fenótipo D, a prevalência é semelhante em ambas as populações (17% vs 19%).⁵ Um estudo realizado em 2020 na população pediátrica do Hospital de Braga (HB) com SOP corrobora estes dados.⁶

Na adolescência existem aspetos particulares que dificultam o diagnóstico de SOP, nomeadamente a presença fisiológica de hiperandrogenismo, oligo-anovulação e insulinoresistência, que são frequentes nos primeiros 2-3 anos após a menarca.¹

Por esse motivo, têm sido feitos vários estudos na população pediátrica para identificar critérios de diagnóstico mais concretos, e recentemente, tem-se colocado em questão o uso da ecografia pélvica para diagnóstico de SOP nesta faixa etária.⁷

Esta entidade tem diferentes implicações a longo prazo, nomeadamente na função reprodutora (risco de anovulação e subfertilidade/infertilidade), no impacto psicológico (alterações da qualidade de vida e risco de depressão e/ou ansiedade) e no impacto metabólico (risco de excesso de peso/obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), insulinoresistência e dislipidemia).²

Assim, o diagnóstico precoce de SOP torna-se fundamental para prevenir e controlar os fatores de risco supramencionados.⁸

Por outro lado, o diagnóstico incerto e precipitado acarreta ansiedade e gera *stress*, podendo, ainda, conduzir a tratamentos que condicionam custos e riscos desnecessários.⁹

O tratamento depende das características clínicas e analíticas e pretende minimizar as complicações a longo prazo.¹⁰

A base do tratamento assenta em medidas de estilo de vida (MEV) como perda ponderal, hábitos alimentares saudáveis e exercício físico regular.⁹ A terapêutica farmacológica envolve fármacos insulino-sensibilizantes (metformina), antiandrogénicos (espirolactona, citrato de ciproterona, flutamida ou finasterida) e/ou estroprogestativos como os contraceptivos orais combinados (COC).¹⁰

Os tratamentos sistémicos podem ser complementados com tratamentos tópicos ou mecânicos com alvo no hiperandrogenismo clínico. Para o hirsutismo pode ser aplicada depilação laser, a cera ou lâmina e cremes com eflornitina, no caso de hirsutismo facial. Tratamentos cosméticos tópicos ou isotretinoína podem ser utilizados no caso de acne.⁸

A correta caracterização clínica e analítica das adolescentes tem como objetivo adotar terapêuticas dirigidas e individualizadas, de acordo com o controlo de sinais e sintomas, prevenindo potenciais complicações.¹⁰ Torna-se fundamental existirem recomendações concretas para que se possa tratar e monitorizar adequadamente esta população.

A pertinência deste estudo prende-se com a descrição da apresentação clínica e analítica das adolescentes diagnosticadas com

SOP, na avaliação das estratégias terapêuticas adotadas e na interpretação do seu impacto clínico e analítico.

Material e Métodos

Tipo de Estudo

Estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico.

População e Amostra

Doentes do sexo feminino, com idade entre 12 e 18 anos, seguidas em consulta de Endocrinologia Pediátrica do HB, com diagnóstico de SOP, de acordo com os critérios de Roterdão.

Foram selecionadas as doentes que cumprissem os seguintes critérios de inclusão:

Diagnóstico de SOP (≥ 2 de 3 critérios de diagnóstico), pelo menos 2 anos após a menarca, e cuja primeira consulta decorreu entre 01/01/2012 e 01/07/2019.

Foram excluídas as doentes que apresentassem os seguintes critérios: ausência de dados necessários (por inexistência de registos clínicos ou perda de seguimento); realização de terapêutica prévia à primeira consulta; presença de doenças que pudessem mimetizar as características clínicas de SOP, nomeadamente, patologia da tiróide, hiperprolactinemia, hiperplasia congénita da suprarrenal ou síndrome de Cushing; consumo de fármacos que pudessem mimetizar as características clínicas da SOP, nomeadamente, a administração exógena de androgénios ou esteróides.

De uma amostra inicial de 99 doentes com diagnóstico de SOP no processo clínico, foram excluídos 15 casos: 4 doentes por terapêutica prévia à primeira avaliação, 2 adolescentes por apresentarem condições mimetizantes (hiperprolactinemia), 6 casos por terem apenas 1 consulta registada, e 3 casos por perda de seguimento. Desta forma, foram incluídas neste estudo 84 doentes.

Recolha de Dados

Os dados necessários para a caracterização do perfil clínico e analítico foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos da população-alvo, informatizados no processo clínico eletrónico. Os parâmetros/variáveis avaliados foram os seguintes: 1) variáveis demográficas - idade da menarca, idade da primeira consulta, história familiar de SOP, comorbilidades prévias (diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e dislipidemia), insulinoresistência (HOMA-IR e acantose nigricans), classificação do fenótipo de SOP e índice de massa corporal; 2) variáveis clínicas e analíticas na primeira consulta - disfunção ovulatória, hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo pelo *score* de Ferriman-Gallwey (*score* FG) e alopecia) ou analítico (testosterona total, 4-androstenediona e DHEA-S), e ecografia; 3) variáveis clínicas e analíticas na consulta de seguimento aos 12 meses disfunção ovulatória, hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo pelo *score* de Ferriman-Gallwey e alopecia) ou analítico (testosterona total, 4-androstenediona e DHEA-S), insulinoresistência (HOMA-IR e acantose nigricans), perfil lipídico e índice de massa corporal.

Considerações para as Variáveis em Estudo

A apresentação clínica de hiperandrogenismo foi avaliada pela presença de acne, alopecia e/ou hirsutismo (para a população mediterrânea, de acordo com o *score* FG, considerou-se hirsutismo para valores ≥ 9).¹¹ A evolução foi classificada como favorável se melhoraria, ou desfavorável no caso de manutenção ou agravamento.

Relativamente ao hiperandrogenismo analítico, foram seguidos os seguintes valores de referência: Testosterona total 20,0-38,0 ng/dL, DHEA-S 44,0-248 μ g/dL e 4 androstenediona 0,80-2,40 ng/dL.¹²

O padrão ecográfico de ovários poliquísticos foi estabelecido pela presença de mais de 12 folículos por ovário com dimensões entre 2 e 9 mm ou volume ovário superior a 10 mm (sendo suficiente um ovário com este padrão para ser diagnóstico).⁴

Os parâmetros do perfil lipídico (colesterol total (CLT), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) e triglicérides (TG)) foram interpretados tendo em conta os valores definidos no Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil.¹³ Os valores definidos foram os seguintes: CLT: normal (<170 mg/dL), *borderline* (170-199 mg/dL) e elevado (≥ 200 mg/dL); HDL: normal (35,0 mg/dL) e baixo ($<35,0$ mg/dL); LDL: normal (<110 mg/dL), *borderline* (110-130 mg/dL) e elevado (≥ 130 mg/dL); TG: normal (150 mg/dL) e elevado (>150 mg/dL).

O percentil e *Z-score* de IMC foram definidos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁴

O valor de *cut-off* para alterações glicídicas seguiu o estabelecido nas *guidelines* da ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) em que se considera anomalia da glicose em jejum um valor de glicemia ≥ 100 mg/dL.^{15,16}

Foram consideradas valores de pré-hipertensão (HTA) quando $\geq 120/80$ mmHg.¹³

Para os valores de HOMA-IR, considerou-se existir insulinoresistência se >3 em adolescentes normoponderais e $>3,42$ em adolescentes com excesso de peso/obesidade. A resistência à insulina foi, ainda, avaliada pela presença ou ausência de acantose nigricans.¹⁷

Foram consideradas como tratamento não farmacológico as MEV saudáveis, com dieta e exercício, quando utilizadas em exclusividade.

Como tratamento dirigido ao hiperandrogenismo englobaram-se os tratamentos tópicos ou cosméticos com alvo dos casos de acne e hirsutismo e, ainda, os fármacos anti-androgénicos.

Em SOP é frequente o uso de tratamento combinado. No entanto, no contexto deste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, pelo que cada doente pode apresentar mais do que um tratamento.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Science*® (SPSS®), versão 28, e foi estabelecido um nível de significância estatística para $p < 0,050$.¹⁸⁻²¹

Resultados

Caraterização da Amostra

Das 84 adolescentes analisadas, verificou-se que a mediana de idade da menarca foi de 11,0 anos (AIQ=1,00) e a mediana da idade da primeira consulta de 15,0 anos (AIQ=2,00). Existia história familiar de SOP em 10,7% (n=9).

A média do *Z-score* do IMC foi de 1,60 (DP=1,00), variando entre -1,00 e +3,50. Nesta amostra 32,1% das adolescentes eram normoponderais, 19,1% apresentavam excesso de peso e 48,8% apresentavam obesidade.

À admissão, nenhuma adolescente apresentava alterações do metabolismo glicídico, 25,0% (n=21) tinham pré-HTA, não se encontrando nenhuma sob medicação anti-hipertensora. Relativa-

mente ao perfil lipídico, 23,8% (n=20) apresentavam dislipidemia e 15,5% (n=13) apresentavam valores borderline, no entanto, nenhuma adolescente se encontrava sob medicação.

No que concerne à insulinoresistência, 42,9% (n=36) apresentavam acantose nigricans e das 63 doentes em que foi avaliado o HOMA-IR, 41,3% (n=26) tinham critérios de resistência à insulina.

A mediana do HOMA-IR foi 1,45 (AIQ=1,17) em adolescentes normoponderais e de 3,38 (AIQ=1,69) nas que apresentavam excesso de peso/obesidade, com diferenças significativas entre estes grupos ($t(61)=3,72, p<0,001$).

Em relação à apresentação fenotípica: 45,2% pertenciam ao fenótipo A, 34,5% ao fenótipo B e 20,2% ao fenótipo C.

Relativamente à disfunção ovulatória, 79,8% (n=67) das adolescentes tinham ciclos menstruais irregulares. No que diz respeito ao hiperandrogenismo, foram avaliadas as suas vertentes clínica e analítica. Em relação a critérios clínicos: 66,7% (n=56) apresentavam acne, 1,20% (n=1) alopecia e 51,2% (n=43) hirsutismo, sendo a mediana do *score* FG de 12,0 (AIQ=6,00). Quanto a critérios analíticos: de um universo de 76 doentes, 86,8% (n=66) apresentavam elevação da testosterona total, sendo o seu valor médio de 61,0 ng/dL (DP=23,1). Não se verificou existir associação entre os valores de testosterona superiores a 40,0 ng/dL ($\chi^2=2,66; p=0,191; \Phi=0,187$), 50,0 ng/dL ($\chi^2=1,02; p=0,448; \Phi=0,116$) ou 60,0 ng/dL ($\chi^2=0,84; p=0,491; \Phi=0,105$) e a presença de hirsutismo. Segundo a curva ROC (Fig. 1), o ponto de corte é de 55,0 ng/dL. No entanto, a área sob a curva (ASC) é de 0,542 (IC 95%, [0,41;0,68], $p=0,530$), pelo que se demonstrou que os valores de testosterona total não são um bom preditor para a presença de hirsutismo.

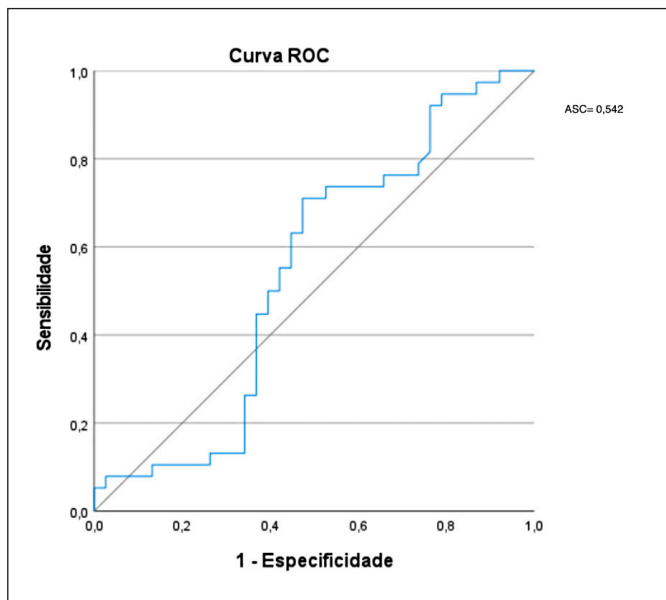


Figura 1. Representação gráfica da curva receiver operating characteristic (ROC) de testosterona total para hirsutismo.

ASC - área sob a curva.

De 67 doentes, 88,1% (n=59) apresentavam elevação da 4-androstenediona, sendo a sua mediana 3,90 ng/mL (AIQ=2,1). De um total de 72 adolescentes, a média do valor de DHEA-S foi 274,5 µg/dL (DP=107,6), correspondendo a critério de hiperandrogenismo em 62,5% (n=45).

Quanto à avaliação ecográfica, das 80 adolescentes que reali-

zaram este exame, 68,8% (n=55) apresentavam morfologia ovárica poliquística.

Caracterização dos Tratamentos Instituídos

Na primeira consulta foram aplicados diferentes tratamentos às adolescentes como representado na Fig. 2A.

Das 84 doentes em estudo, 21,4% (n=18) realizaram apenas tratamento não farmacológico. Das adolescentes a realizar terapêutica farmacológica, 62,1% (n=41) realizaram COC, 40,9% (n=27) metformina e 28,8% (n=19) faziam terapêutica dirigida ao hiperandrogenismo.

De referir que 34,8% (n=23) das doentes sob terapêutica, faziam-na de forma combinada.

A terapêutica utilizada segundo o perfil fenotípico encontra-se representada na Fig. 2B.

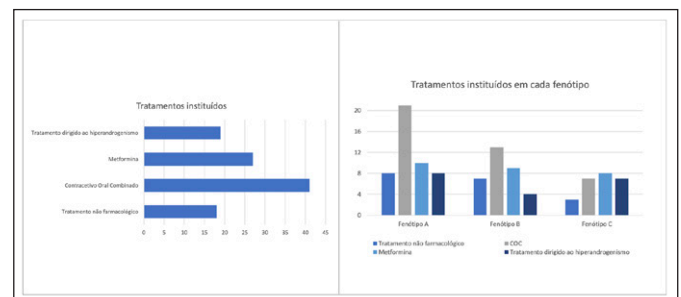


Figura 2. Representação gráfica dos tratamentos instituídos (esquerda) e distribuição dos diferentes tratamentos instituídos de acordo com o fenótipo da síndrome do ovário poliquístico (direita).

COC - contraceptivo oral combinado

Nota: No contexto deste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, pelo que cada doente pode apresentar mais do que um tratamento. Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo inclui fármacos anti-androgénicos e tratamentos tópicos/cosméticos com alvo no acne ou hirsutismo; Medidas não farmacológicas corresponde à implementação de medidas de estilo de vida de forma exclusiva.

Avaliação do Impacto do Tratamento no Perfil Clínico e Analítico Disfunção Ovulatória

Na consulta dos 12 meses, 2,38% (n=2) das adolescentes apresentaram irregularidades menstruais de novo, assim 82,1% (n=69) das doentes foram avaliadas para irregularidades menstruais, e destas, 79,7% (n=55) iniciaram tratamento farmacológico. Como detalhado na Tabela 1, verificou-se associação entre as medidas farmacológicas e a regularização do ciclo menstrual ($\chi^2=6,739, p=0,014, \Phi=-0,313$), nomeadamente com o uso de COC ($\chi^2=14,486, p<0,001, \Phi=0,458$).

Das adolescentes sem regularização dos ciclos, 20,8% (n=5) realizavam COC, com boa adesão e sem efeitos laterais do tratamento, tendo-o iniciado, em média, há 5 meses (DP=2,3).

Entre as adolescentes que realizavam COC, as que apresentaram evolução favorável, tinham uma média de duração de tratamento (M=9,77; DP=4,73) superior às doentes com evolução desfavorável (M=5,00; DP=2,34), sendo esta diferença significativa ($t(10,4)=-3,54, p=0,005, d=1,056$).

Hiperandrogenismo Acne

Foram avaliadas para a evolução da acne 69,0% (n=58) das adolescentes, sendo que destas 3,4% (n=2) apresentaram acne de

Tabela 1. Relação da evolução da disfunção ovulatória com os diferentes tratamentos instituídos.

Total (n=69)	Disfunção Ovulatória						Qui-quadrado	p	Phi
	Evolução Desfavorável		Evolução Favorável		n	%			
	sim	não	N	%					
Tratamento não farmacológico	sim	9	37,5%	5	11,1%	6,739	0,014	-0,313	
	não	15	62,5%	40	88,9%				
Contracetivo Oral Combinado	sim	5	20,8%	31	68,9%	14,486	<0,001	0,458	
	não	19	79,2%	14	31,1%				
Metformina	sim	7	29,2%	14	31,1%	0,028	>0,999	0,020	
	não	17	70,8%	31	68,9%				
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	sim	5	20,8%	8	17,8%	a	0,756	-0,037	
	não	19	79,2%	37	82,2%				

^a Foi utilizado o Teste exato de Fisher quando a contagem esperada era menor que 5 em mais do que 20% das células. Foi realizado um CrossTabs para obter o valor de qui-quadrado, p e Phi. Apresenta-se a **negrito** as variáveis em que $p < 0,05$.

Nota: No contexto deste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, pelo que cada doente pode apresentar mais do que um tratamento. Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo inclui fármacos anti-androgênicos e tratamentos tópicos/cosméticos com alvo no acne ou hirsutismo; Medidas não farmacológicas corresponde à implementação de medidas de estilo de vida de forma exclusiva.

Tabela 2. Relação da evolução de acne, da variação do Score de Ferriman-Gallwey (Score FG), Testosterona Total, 4-androstenediona e sulfato de Dihidroepiandrosterona (DHEA-S) com os diferentes tratamentos instituídos.

Total (n=58)	Acne						Qui-quadrado	p	Phi
	Evolução Desfavorável		Evolução Favorável		n	%			
	Sim	Não	N	%					
Tratamento não farmacológico	Sim	6	18,8%	3	11,5%	a	0,495	-0,099	
	Não	26	81,3%	23	88,5%				
Contracetivo Oral Combinado	Sim	15	46,9%	17	65,4%	1,987	0,191	0,185	
	Não	17	53,1%	9	34,6%				
Metformina	Sim	9	28,1%	10	38,5%	0,696	0,574	0,110	
	Não	23	71,9%	16	61,5%				
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	Sim	11	34,4%	5	19,2%	1,647	0,246	-0,169	
	não	21	65,6%	21	80,8%				

Total (n=61)	Variação do Score FG									
	sim	não	Diferença entre médias	BCa IC 95%		t	gl	p	d	
				Inferior	Superior					
Tratamento não farmacológico	-1,00 (2,35)	-1,56 (2,48)	-0,559	-1,950	1,290	-0,608	41	0,550	-0,228	
Contracetivo Oral Combinado	-1,67 (2,68)	-1,16 (2,12)	0,509	-0,930	1,900	0,677	41	0,502	0,208	
Metformina	-1,09 (1,45)	-1,56 (2,70)	-0,472	-1,608	0,565	-0,550	41	0,585	-0,192	
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	-1,71 (2,10)	-1,31 (2,61)	0,404	-1,580	1,928	0,506	41	0,616	0,163	

Total (n=41)	Variação da testosterona total							
	sim	não	Diferença entre médias	t	gl	p	d	
								Tratamento não farmacológico
Contracetivo Oral Combinado	-16,9 (33,1)	-12,0 (29,0)	4,893	0,504	39	0,617	0,157	
Metformina	-11,3 (27,5)	-15,9 (32,6)	-4,588	-0,439	39	0,663	-0,147	
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	-12,8 (15,5)	-14,8 (33,7)	-2,035	-0,166	39	0,869	-0,065	

Tabela 2. Relação da evolução de acne, da variação do *Score* de Ferriman-Gallwey (*Score* FG), Testosterona Total, 4-androstenediona e sulfato de Dihidroepiandrosterona (DHEA-S) com os diferentes tratamentos instituídos. (Continuação)

Total (n=35)	Variação da 4-androstenediona								
	sim	não	Diferença entre médias	BCa IC 95%		t	gl	p	d
				Inferior	Superior				
Tratamento não farmacológico	-0,640 (1,53)	1,87 (16,4)	2,51	-1,51	9,33	0,453	33	0,474	0,175
Contracetivo Oral Combinado	-1,44 (2,40)	3,22 (18,6)	4,66	-0,324	12,8	0,962	33	0,436	0,329
Metformina	6,12 (23,9)	-1,33 (2,07)	-7,45	-25,4	0,484	-1,08	11,1	0,455	-0,536
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	-1,56 (0,984)	2,05 (16,1)	3,61	-0,169	10,8	0,628	33	0,445	0,253

Total (n=34)	Variação da DHEA-S						
	sim	não	Diferença entre médias	t	gl	p	d
Tratamento não farmacológico	21,8 (83,3)	5,59 (88,8)	-16,2	-0,478	32	0,636	-0,186
Contracetivo Oral Combinado	24,4 (97,3)	-1,61 (77,6)	-26,1	-0,870	32	0,391	-0,300
Metformina	16,2 (94,8)	7,26 (84,7)	-8,94	-0,271	32	0,788	-0,102
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	-26,1 (29,0)	19,2 (94,0)	45,4	2,15	30,7	0,040	0,529

Acne: * Foi utilizado o Teste exato de Fisher quando a contagem esperada era menor que 5 em mais do que 20% das células. Foi realizado uma *crosstabs* para obter o valor de qui-quadrado, *p* e Phi.

Variação do *Score* FG/ testosterona total/ 4-androstenediona/ DHEA-S: A variação do *Score* FG apresenta-se sob a forma de média (desvio padrão). Foi utilizado o teste *t-student* para obter o valor de *t* e *p*, o *d* de Cohen foi calculado através da média e desvio padrão dos grupos; viés corrigido e acelerado (BCa); graus de liberdade (gl).

Apresenta-se a **negrito** as variáveis em que $p < 0,050$.

Nota: No contexto deste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, pelo que cada doente pode apresentar mais do que um tratamento. Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo inclui fármacos anti-androgénicos e tratamentos tópicos/cosméticos com alvo no acne ou hirsutismo; Medidas não farmacológicas corresponde à implementação de medidas de estilo de vida de forma exclusiva.

novo. Verificou-se uma evolução favorável em 44,8% (n=26), não se identificando associação significativa com o tratamento instituído, como reportado na [Tabela 2](#).

Hirsutismo

Na consulta de seguimento, das 43 adolescentes com diagnóstico de hirsutismo à admissão, 11,6% (n=5) deixaram de ter critérios de hirsutismo e 39,5% (n=17) baixaram a pontuação do *score* FG entre os momentos pré e pós tratamento, com variação mínima de -10 e máxima de 2. Não se identificou associação significativa com o tratamento instituído, como reportado na [Tabela 2](#).

Testosterona Total

A variação da testosterona total foi avaliada em 41 adolescentes. Verificou-se uma melhoria em 68,3% (n=28), sendo a variação média de -14,4 (DP=30,8). Não se obtiveram diferenças significativas em relação à variação média da testosterona entre os tratamentos realizados, como representado na [Tabela 2](#).

4-androstenediona

A variação da 4-androstenediona foi avaliada em 35 adolescentes, das quais 65,7% (n=23) apresentaram melhoria. A mediana desta variação foi de -0,820 (AIQ=2,26). A média da variação da 4-androstenediona não diferiu significativamente com os diferentes tratamentos instituídos, como detalhado na [Tabela 2](#).

Sulfato de Dihidroepiandrosterona

Na consulta de seguimento, a DHEA-S foi avaliada em 34 adolescentes, tendo-se verificado evolução desfavorável em 50,0% (n=17). A média da diferença entre os momentos pré e pós tratamento foi de 9,89 (DP=86,4), o que traduz agravamento deste parâmetro. Como descrito na [Tabela 2](#), a média da variação da DHEA-S nas adolescentes que realizaram tratamento dirigido ao hiperandrogenismo (M=-26,1, DP=29,0) traduz melhoria e é significativamente diferente daquelas que não realizaram este tratamento (M=19,2, DP=94,0) ($t(30,7)=2,15$, $p=0,040$, $d=0,529$).

Insulinorresistência

Das 37 adolescentes com avaliação da acantose nigricans aos 12 meses, 27,0% (n=10) apresentavam evolução favorável, não se identificando associação significativa com o tratamento instituído, como representado na [Tabela 3](#).

Foram avaliadas 37 adolescentes quanto à evolução do índice HOMA-IR. Destas, 40,5% (n=15) apresentavam insulinorresistência prévia, sendo que 66,7% (n=10) mantiveram critérios de insulinorresistência. Das doentes avaliadas, 8,11% (n=3) apresentavam insulinorresistência de novo. A mediana da variação deste índice foi de -0,101 (AIQ=1,19).

Tal como representado na [Tabela 3](#), o uso de tratamento farmacológico (M=-0,515, DP=1,68) demonstrou uma melhoria significativamente superior comparativamente ao uso de medidas não farmacológicas (M=0,760, DP=1,41) (Bca IC 95% [-2,35; -0,280], $t(35)=2,05$, $p=0,026$, $d=-0,785$). Destaca-se uma melhoria significativa com o uso de metformina (M=-1,42, DP=1,91) (Bca IC 95% [0,761; 2,94], $t(35)=3,46$, $p=0,013$, $d=1,22$).

Tabela 3. Relação da evolução da acantose nigricans, variação do HOMA-IR, perfil lipídico e média do z-score do Índice de Massa Corporal (IMC) com os diferentes tratamentos instituídos.

Total (n=37)		Acantose nigricans				Qui-quadrado	p	Phi
		Evolução Desfavorável		Evolução Favorável				
		n	%	N	%			
Tratamento não farmacológico	sim	7	25,9%	2	20,0%	a	>0,999	-0,061
	não	20	74,1%	8	80,0%			
Contracetivo Oral Combinado	sim	10	37,0%	4	40,0%	a	>0,999	0,027
	não	17	63,0%	6	60,0%			
Metformina	sim	10	37,0%	6	60,0%	a	0,274	0,206
	não	17	63,0%	4	40,0%			
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	sim	3	11,1%	3	30,0%	a	0,313	0,228
	não	24	88,9%	7	70,0%			

Total (n=35)		HOMA-IR								
		sim	não	Diferença entre médias	BCa IC 95%		t	gl	p	d
					Inferior	Superior				
Tratamento não farmacológico		0,760 (1,41)	-0,515 (1,68)	-1,27	-2,35	-0,280	-2,05	35	0,026	-0,785
Contracetivo Oral Combinado		-0,267 (1,58)	-0,151 (1,82)	0,116	-0,967	1,21	0,205	35	0,854	0,067
Metformina		-1,42 (1,91)	0,380 (1,24)	1,80	0,761	2,94	3,46	35	0,013	1,22
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo		0,153 (1,10)	-0,303 (1,83)	-0,457	-1,56	0,516	-0,670	35	0,375	-0,268

Total (n=51)		Perfil Lipídico				Qui-quadrado	p	Phi
		Evolução Desfavorável		Evolução Favorável				
		n	%	N	%			
Tratamento não farmacológico	sim	9	22,0%	2	20,0%	a	>0,999	-0,019
	não	32	78,0%	8	80,0%			
Contracetivo Oral Combinado	sim	24	58,5%	2	20,0%	a	0,038	-0,306
	não	17	41,5%	8	80,0%			
Metformina	sim	12	29,3%	4	40,0%	a	0,705	0,092
	não	29	70,7%	6	60,0%			
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo	sim	9	22,0%	3	30,0%	a	0,682	0,075
	não	32	78,0%	7	70,0%			

Total (n=84)		Variação da média do z-score do IMC						
		sim	não	Diferença entre médias	t	gl	p	d
Tratamento não farmacológico		-0,315 (0,352)	-0,086 (0,303)	0,229	2,740	82	0,007	0,729
Contracetivo Oral Combinado		-0,064 (0,327)	-0,203 (0,314)	-0,139	-1,99	82	0,049	-0,435
Metformina		-0,155 (0,234)	-0,126 (0,363)	0,029	0,377	82	0,707	0,088
Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo		-0,041 (0,225)	-0,163 (0,347)	-0,122	-1,44	82	0,153	-0,376

Acantose nigricans e Perfil lipídico: a Foi utilizado o Teste exato de Fisher quando a contagem esperada era menor que 5 em mais do que 20% das células. Foi realizado um *crosstabs* para obter o valor de qui-quadrado, p e Phi.

Variação do HOMA-IR e variação da média do z-score do IMC: apresenta-se sob a forma de média (desvio padrão). Foi utilizado o teste *t-student* para obter o valor de t e p, o d de Cohen foi calculado através da média e desvio padrão dos grupos; viés corrigido e acelerado (BCa); graus de liberdade (gl).

Apresenta-se a **negrito** as variáveis em que $p < 0,050$.

Nota: No contexto deste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, pelo que cada doente pode apresentar mais do que um tratamento. Tratamento dirigido ao hiperandrogenismo inclui fármacos anti-androgénicos e tratamentos tópicos/cosméticos com alvo no acne ou hirsutismo; Medidas não farmacológicas corresponde à implementação de medidas de estilo de vida de forma exclusiva.

A diferença do HOMA-IR entre o valor aos 12 meses e da admissão foi, em média, de $0,230 \pm 1,63$ no fenótipo A, $-0,740 \pm 2,02$ no fenótipo B e $-0,204 \pm 1,05$ no fenótipo C. Isto é, o valor deste *score* aumentou, em média, no fenótipo A e as meninas com fenótipo B e C pontuaram menos no *score* do HOMA-IR na consulta dos 12 meses. No entanto não se encontrou correlação entre o HOMA-IR e o fenótipo apresentado.

Perfil Lipídico

A evolução do perfil lipídico foi avaliada em 51 adolescentes, sendo que apenas 19,6% (n=10) apresentaram evolução favorável. Como detalhado na Tabela 3, as adolescentes que realizaram COC têm uma evolução desfavorável (TEF, $p=0,038$, $\Phi=-0,306$).

Índice de Massa Corporal

A variação da média do *z-score* do IMC foi $-0,135$ (DP=0,326), o que corresponde a uma melhoria média do percentil do IMC. Como explanado na Tabela 3, esta melhoria foi significativa com o uso de tratamento não farmacológico (M=-0,315, DP=0,352), em comparação com o uso de fármacos (M=-0,086, DP=0,303) ($t(82)=2,740$, $p=0,007$, $d=0,729$). Demonstrou-se ainda uma melhoria significativa sem o uso de COC (M=-0,203, DP=0,314) ($t(82)=-1,99$, $p=0,049$, $d=-0,435$).

Discussão

Análise Crítica dos Dados Demográficos e Apresentação Clínica e Analítica

A SOP encontra-se ainda pouco estudada na população pediátrica, o que levanta várias questões no seu diagnóstico e abordagem.

A distribuição etária da primeira consulta e idade da menarca são concordantes com as descritas noutros estudos sobre SOP, reforçando o atraso entre o aparecimento dos sintomas, o diagnóstico e instituição de tratamento.²² Contudo, a história familiar de SOP foi inferior à verificada na literatura.²³

Relativamente às comorbilidades prévias, nesta amostra não foi identificada nenhuma menina com anomalia da tolerância à glicose ou DM2, contrariamente ao descrito na literatura de 25%-40%.^{4,9,24} No entanto, tendo em conta a fisiopatologia da SOP, é expectável que nos próximos anos se verifique um perfil metabólico alterado nestas doentes.^{2,9} Em concordância, nesta amostra foram identificadas, na primeira consulta, 25% de doentes com pré-HTA e 23,8% com dislipidemia e cerca de 40% com insulinoresistência.

Neste estudo, verificou-se uma elevada prevalência de excesso de peso/obesidade, o que apesar de preocupante, está de acordo com o descrito na literatura. A média do *Z-score* do IMC foi de 1,60, dado tratar-se de uma variável que segue a curva normal, este *Z-score* equivale ao percentil 95, o que também é concordante com o descrito.^{1,8,22}

Estudos demonstraram que a apresentação mais comum de SOP, presente em 80% dos casos, é o hiperandrogenismo, manifestado sobretudo sob a forma de hirsutismo.^{25,26} Este facto também se verificou na amostra deste estudo, uma vez que todas as adolescentes se apresentaram com hiperandrogenismo clínico e/ou analítico, não sendo identificada nenhuma adolescente com o fenótipo D (caracterizado por disfunção ovulatória e ovários poliquísticos). A distribuição da prevalência dos restantes fenótipos encontra-se de acordo com o esperado para populações com

diagnóstico de SOP.⁵ A falta de representatividade do fenótipo D poderá ser justificada por subdiagnóstico, pelo facto de exigir um meio complementar de diagnóstico nem sempre disponível, e por ser mais frequente nas mulheres em idade reprodutiva que recorrem à consulta no contexto de infertilidade. Não obstante, nesta amostra quase a totalidade das doentes realizaram este exame e 68,8% apresentavam critérios diagnósticos de SOP, uma vez mais concordante com o estudo de Fitzgerald *et al.*²²

Tendencialmente os interlúnios tornam-se regulares cerca de um ano após a menarca.⁴ Nesta amostra populacional, avaliada mais de 2 anos após a menarca, 79,8% das adolescentes tinham ciclos menstruais irregulares, tal como esperado em doentes com SOP.

Como já referido, o hiperandrogenismo afeta a grande maioria das adolescentes com SOP, podendo manifestar-se clinicamente, sob a forma de hirsutismo, acne e/ou alopecia. Das adolescentes analisadas, apenas 1,19% (n=1) apresentava alopecia, o que é consistente com uma menor expressão nesta faixa etária.¹¹ Em relação à acne, neste estudo a sua prevalência foi de 66,7% e a literatura mostra uma prevalência de 35%-90% na população geral e de 15%-25% na população com SOP.²³ A literatura refere que se deve considerar associado a hiperandrogenismo se a acne for classificada como: 1) inflamatória moderada (> 10 lesões faciais), 2) inflamatória grave, ou 3) moderada a grave, persistente, com fraca resposta ao tratamento tópico ou oral. Neste estudo foi apenas considerada a presença de “acne” nos registos (dado que a classificação esteve sempre ausente), o que pode constituir um viés.²⁷

Como esperado, o hirsutismo foi a manifestação mais comum.²⁴ Analiticamente, valores diagnósticos de hiperandrogenismo estiveram também presentes na maioria das doentes estudadas. Não se verificou existir associação entre os valores de testosterona superiores a 40, 50 ou 60 ng/dL e a presença de hirsutismo, o que constitui um ponto de debate em vários estudos internacionais. A curva ROC mostrou um ponto de corte de testosterona total de 55,0 ng/dL, o que está de acordo com os valores de referência, contudo não se comprovou ser um bom preditor.^{8,28-30}

Análise Crítica dos Tratamentos Instituídos

A base do tratamento de SOP assenta em MEV, nomeadamente alimentação equilibrada e exercício físico regular.^{9,31,32} Estas recomendações foram transmitidas a todas as adolescentes, sendo que 21,4% as mantiveram de forma isolada, sem iniciar terapêutica farmacológica.

Apesar de existirem ainda poucos estudos em adolescentes com SOP, os COC representam a primeira linha de tratamento farmacológico para irregularidades menstruais e/ou hiperandrogenismo.^{8,10,28-30} Deve ser privilegiada a combinação com progestativos com maior atividade antiandrogénica, e deve ser tido em consideração se a adolescente já iniciou atividade sexual e se necessita de contraceção, para evitar gravidez na adolescência. Tal como o esperado, das adolescentes a realizar terapêutica farmacológica, 62,1% realizavam COC.

O hiperandrogenismo tem expressão clínica e analítica, pelo que se utilizam tratamentos tópicos/cosméticos e fármacos anti-androgénicos, sendo que 28,8% das adolescentes realizavam terapêutica dirigida ao hiperandrogenismo.³³ Os anti-androgénicos devem ser sempre utilizados em associação com COC devido ao seu potencial teratogénico e a decisão de iniciar estes fármacos depende da severidade dos sintomas.⁸

Segundo a literatura, o fármaco insulinoinsensibilizante mais utilizado é a metformina, o que está de acordo com esta amostra,

com 40,9% das adolescentes medicadas realizarem este fármaco.¹⁰

Uma vez que a SOP tem diferentes características clínicas com objetivos de tratamento diferentes, é frequente o uso de terapêutica combinada de forma a atuar nas diferentes manifestações. Assim, nesta amostra 34,8% das adolescentes sob terapêutica, faziam-na de forma combinada.

Análise Crítica do Seguimento e Evolução dos Perfis Clínico e Analítico

Disfunção Ovulatória

Têm sido reportadas associações entre MEV e a regularização dos ciclos menstruais. No entanto, nesta amostra esse efeito não se verificou, o que poderá ser explicado pelo reduzido número de doentes sob estas medidas de forma isolada.⁹

Detetou-se uma relação entre o tratamento farmacológico e a regularização do ciclo menstrual. Dentro destas medidas farmacológicas destaca-se a interdependência entre o uso de COC e a regularização dos interlúnios, tal como seria expectável e que reforça a adesão e cumprimento terapêutico desta população.⁹ No entanto, nem todas as doentes que realizavam COC obtiveram regularização dos interlúnios. Este facto pode ser explicado pela curta duração do tratamento, uma vez que estas doentes o realizavam, em média, há menos tempo (M=5,00), diferindo significativamente das doentes que obtiveram melhoria (M=9,77). É expectável que com o tratamento continuado se verifique uma melhoria nestas doentes. De salientar que não foram avaliados outros fatores que podem contribuir para a existência de hemorragia ou spotting, como o uso correto de COC com toma regular, alterações do trânsito intestinal ou tabagismo.

Hiperandrogenismo

Das adolescentes em estudo, 44,8% obtiveram melhoria da acne ao longo do seguimento. No entanto, contrariamente ao esperado, neste estudo não se verificou associação significativa de evolução favorável do acne com os tratamentos instituídos, o que poderá ser explicado pelo reduzido número da amostra e pela ausência de classificação da acne.²⁴

Como esperado, não foram constados mais casos de alopecia para além do inicialmente reportado nem alterações da sua apresentação.¹¹

Apesar de se ter verificado uma evolução favorável em quase 40% das doentes com hirsutismo, apenas 5 adolescentes deixaram de ter critérios.

Na literatura está reportada a associação do uso prolongado destes fármacos com a diminuição dos valores de 4-androstenediona e DHEA-S, o que não se verificou neste estudo e que pode ser explicado pelo curto tempo de *follow-up*.²⁸

Relativamente à DHEA-S, metade da amostra evoluiu de forma desfavorável, e a média da diferença entre os momentos pré e pós tratamento revelou agravamento deste parâmetro. No entanto, como referido previamente, não foi constatado agravamento do hirsutismo, acne ou alopecia, e assim a elevação da DHEA-S poderá estar associada a um aumento fisiológico próprio da puberdade, sem tradução clínica.

O tratamento dirigido ao hiperandrogenismo promoveu uma melhoria significativa dos valores de DHEA-S, tendo esta relação um efeito alto, tal como o descrito noutros estudos internacionais.⁹

Insulinorresistência

Não se verificou melhoria significativa da acantose nigricans com nenhum dos tratamentos, tal como seria expectável, uma vez

que o tempo de *follow-up* é curto e esta alteração cutânea é de muito difícil resolução.³⁴

A mediana da variação do HOMA-IR foi de -0,101, o que traduz uma melhoria ligeira deste parâmetro.

O tratamento farmacológico associou-se a melhoria significativa do HOMA-IR e, tal como descrito no estudo de Khalifah *et al*, o uso de metformina traduziu uma melhoria significativamente superior aos restantes tratamentos.²⁴

Perfil Lipídico

Existiu uma evolução favorável do perfil lipídico em apenas 19,6% das adolescentes. No entanto, a maioria apresentou uma evolução desfavorável, sobretudo quando as adolescentes realizaram COC, o que corrobora o reportado por outros estudos.⁹ De salientar que os novos progestativos têm um perfil cardiovascular mais seguro sem alterações do perfil lipoproteico.

Índice de Massa Corporal

A variação do *z-score* do IMC traduziu uma melhoria do IMC, tendo evoluído para um *z-score* de 1,45 que, dado tratar-se de uma variável que segue a curva normal, equivale ao percentil 92.

Esta variação foi superior nas doentes que faziam tratamento não farmacológico, o que seria expectável com a combinação de exercício físico e uma alimentação equilibrada. Penã *et al* descreveram que as MEV excediam os tratamentos farmacológicos isolados e podiam potenciar os seus efeitos quando usados em combinação.²⁷ Neste estudo constatou-se que o uso isolado de MEV foi superior ao tratamento farmacológico, o que pode ser explicado pelo empenho da população e pela ausência da ideia de que os fármacos irão resolver isoladamente o problema. Também se constatou melhoria significativa sem o uso de COC, tal como já descrito noutros estudos. De referir que os métodos contraceptivos (exceto o acetato de medroxiprogestona) não provocam alterações de peso, sendo este um dos mitos e receios que leva à não adesão terapêutica e risco de gravidez na adolescência.

Forças e Limitações do Estudo

A amostra analisada é constituída por 84 doentes com diagnóstico de SOP sendo reduzida e com risco de não ser representativa da população. No entanto, tratando-se de uma síndrome que afeta, na população pediátrica, até 11,0% das adolescentes, é justificável obter-se uma amostra reduzida.

Os critérios de diagnóstico na população pediátrica são controversos e tem mudado ao longo dos anos.

Uma outra limitação é o tipo de estudo realizado – retrospectivo, estando dependente dos registos clínicos, os quais, nem sempre são completos e detalhados. De referir que as variáveis acantose nigricans e acne não estavam classificadas de acordo com escalas de avaliação, dificultando a sua análise. A classificação do hirsutismo foi feita com base no *score* FG que para além de ser subjetivo, é dependente do observador e de difícil aplicação uma vez que a maioria das adolescentes quando recorre à consulta já fez tratamento estético.

Neste estudo apenas foram considerados os tratamentos individualmente, estando algumas doentes sob combinações de diferentes tratamentos, sendo este um fator confundidor.

Salienta-se que existem poucos estudos sobre SOP na população pediátrica, nomeadamente em Portugal e a grande maioria da literatura utilizada sobre o tema diz respeito à população adulta internacional.

Conclusão

Nesta amostra constatou-se uma percentagem considerável de pacientes com excesso de peso/obesidade, insulinoresistência e alterações metabólicas, e a presença destes fatores de risco em idade pediátrica alerta para a necessidade de uma intervenção precoce e atempada por forma a evitar complicações futuras.

Foram encontradas associações importantes que reforçam o conhecimento da literatura, nomeadamente regularização dos ciclos menstruais com o uso prolongado de COC, reforço das MEV e relação positiva entre MEV e o uso de metformina com a melhoria do perfil metabólico. Deve ser feita monitorização do IMC e perfil lipídico pelo risco aumentado de síndrome metabólica e consequências futuras.

Demonstrou-se também que o tratamento não farmacológico foi o que afetou mais positivamente o IMC, daí a necessidade de reforçar os programas nutricionais e de exercício físico.

No entanto, devido ao reduzido tamanho amostral, não se conseguiram obter indicações robustas sobre qual o tipo de tratamento mais adequado a cada fenótipo de SOP.

Salienta-se a importância do estabelecimento de planos de acompanhamento específicos e individualizados para garantir uma maior adesão e eficácia terapêutica.

Assim, será importante uma ampliação deste estudo, por exemplo, através de uma análise multicêntrica nacional, a fim de estabelecer melhor o paradigma da SOP em idade pediátrica em Portugal. Seria também importante avaliar o impacto psicológico de SOP nas adolescentes em estudos prospetivos futuros.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

ALD e MMG: Foram responsáveis pela conceção e desenho do estudo, interpretação dos dados e redação do artigo.

ALD: Foi responsável pela recolha e análise dos dados.

OM, SM, AA: Foram responsáveis pelo conteúdo intelectual importante.

MM: Foi responsável pela revisão crítica do conteúdo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120911038. doi: 10.1177/2633494120911038.
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132:321-36. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36:5-12. doi: 10.1055/s-0038-1668085.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106:6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Nogueira-Lima I. Síndrome do ovário poliquistico na adolescência: perfil metabólico e qualidade de vida de diferentes fenótipos clínicos [Mestrado Integrado em Medicina]. Porto: Universidade do Porto;2020.
- Senaldi L, Gopi RP, Milla S, Shah B. Is ultrasound useful in the diagnosis of adolescents with polycystic ovary syndrome? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 201;28:605-12. doi: 10.1515/jpem-2014-0307.
- Trent M, Gordon CM. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2020;145:S210-8. doi: 10.1542/peds.2019-2056J.
- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88:371-95. doi: 10.1159/000479371.
- Conlon JL, Malcolm S, Monaghan M. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. *JAAPA*. 2021;34:15-22. doi: 10.1097/01.JAA.0000791468.37054.5d.
- Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015; 1. doi: 10.1159/000375530.
- Hancock M. Endocrinology expected values and S.I. unit conversion tables. 2016
- Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil. Lisboa: DGS; 2013.
- World Health Organization. Growth Reference data for 5 to 19 years. BMI for age. Geneva: WHO; 2007.
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol*. 2019;10:342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016;53:251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4.
- Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics. 5th ed. London: SAGE Publications Ltd; 2018.
- Kotrlík JW, Williams HA, Jabor MK. Reporting and interpreting effect size in quantitative agricultural education research. *J Agricultural Educ*.

- 2011;52:132-42. doi:10.5032/jae.2011.01132.
20. Sawilowsky S. New effect size rules of thumb. *J Modern Applied Statist Methods*. 2009;8:597-99. doi:10.22237/jmasm/1257035100.
 21. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve?. *Emerg Med J*. 2017; 34:357-59. doi:10.1136/emmermed-2017-206735
 22. Fitzgerald S, Stamoulis C, Gooding HC, DiVasta AD. Characteristics of Adolescents with Differing Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33:697-702. doi: 10.1016/j.jpag.2020.08.015.
 23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178.
 24. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20154089. doi: 10.1542/peds.2015-4089.
 25. Emans SI. *Androgen Abnormalities in the Adolescent Girl*, Emans SI, editor. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2005.
 26. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136:1154-65. doi: 10.1542/peds.2015-1430.
 27. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18:72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
 28. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. [accessed Dez 2020] Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/167630>
 29. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2462.
 30. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:103-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008.
 31. DiVall S, Merjaneh L. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome: An Update. *Pediatr Ann*. 2019;48:e304-10. doi: 10.3928/19382359-20190729-01.
 32. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, Ibarra Gasparini D, Ciampaglia W, Cognigni GE, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:53-60. doi: 10.1530/EJE-10-0692.
 33. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
 34. Videira-Silva A, Albuquerque C, Fonseca H. Acanthosis nigricans as a clinical marker of insulin resistance among overweight adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24:99-103. doi: 10.6065/apem.2019.24.2.99.