

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS 1.

INTRODUÇÃO A Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) é uma doença multifatorial que se caracteriza por alterações hiperandrogênicas e reprodutivas. Sua etiologia é complexa, com influência da predisposição genética e de fatores ambientais (1,2). As principais manifestações incluem acne, hirsutismo, alopecia, alterações menstruais e infertilidade. Além disso, podem haver alterações metabólicas, como o maior risco de obesidade, prédiabete, diabete mélito tipo 2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios de humor e câncer (3,4). Além da infertilidade, mulheres com SOP têm maior taxa de abortamento espontâneo, assim como maior risco de complicações obstétricas, como diabete mélito gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez, préeclâmpsia e partos prematuros, quando comparadas à população feminina geral (5). A SOP é considerada a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, acometendo cerca de 6%-19% dessa população, dependendo do critério diagnóstico adotado (6). A sua caracterização diagnóstica é realizada pela presença de ao menos dois entre três dos seguintes critérios: anovulação crônica, hiperandrogenismo e morfologia ovariana policística (7). Entretanto, sua apresentação clínica é bastante heterogênea, e diversos são os fenótipos da doença (8,9). Como a etiologia da SOP não está totalmente esclarecida e não há um teste diagnóstico específico, a SOP é considerada um diagnóstico de exclusão. Resistência insulínica e obesidade, embora não façam parte dos critérios diagnósticos, são achados frequentes e potencializam as diferentes manifestações da síndrome (10). A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. O tratamento envolve o controle dos sintomas hiperandrogênicos, regularização dos ciclos menstruais e proteção endometrial. Para todas as pacientes, modificações do estilo de vida e o controle das anormalidades metabólicas devem ser sempre recomendadas (11,12). Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da SOP. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1. 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) • E28.2 Síndrome dos ovários policísticos • L68.0 Hirsutismo 3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 1.1. Critérios de Inclusão Serão incluídas neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) as pacientes que tiverem o diagnóstico de SOP, de acordo com os critérios do Consenso de Rotterdam. 1.2. Critérios de exclusão Serão excluídas deste PCDT as pacientes que apresentarem outras doenças que causem hiperandrogenismo ou oligo/amenorreia (tumores produtores de androgênios, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tireopatias, uso de medicamentos associados com hirsutismo e hipogonadismo, ou hiperplasia adrenal congênita). Pacientes gestantes ou aquelas que apresentem hipersensibilidade, intolerância ou contraindicação conhecida aos medicamentos também serão excluídas. 4. DIAGNÓSTICO O Consenso de Rotterdam, de 2003, estabelece que a SOP seja diagnosticada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios (7,13): 1. Alteração dos ciclos menstruais: presença de 9 ciclos ou menos no período de um ano; 2. Hiperandrogenismo clínico: presença de um ou mais dos seguintes achados: Acne, hirsutismo e alopecia de padrão androgênico ou Hiperandrogenismo laboratorial, este caracterizado por elevação de pelo menos um androgênio [testosterona total, androstenediona e sulfato de desidroepiandrosterona sérica (SDHEA), de acordo com os valores de referência do kit utilizado]; 3. Morfologia ovariana policística à ultrassonografia (US): presença de mais de 12 folículos antrais (entre 2 e 9 mm) em pelo menos um dos ovários ou volume ovariano de ≥ 10 cm3 . A inclusão do achado ultrassonográfico como critério diagnóstico promoveu o aumento na detecção da SOP (14,15). A contagem de folículos antrais à US aumentou de mais que 12 para mais que 25, quando são utilizados aparelhos de maior resolução. Quando houver dificuldade na contagem acurada de folículos, deve ser utilizado o volume ovariano de ≥ 10 cm3 em pelo menos um dos ovários. O ovário que apresente folículo dominante (≥ 10 mm) ou corpo lúteo não deve ser considerado, e o exame deve ser repetido (11,12). A SOP pode se manifestar por meio de quatro fenótipos (16), conforme caracterizado no Quadro 1. Quadro 1 – Classificação dos principais fenótipos da Síndrome de Ovários Policísticos Fenótipo A B C D Oligo- ou amenorreia + + - + Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + + + - Ovários policísticos à ultrassonografia + - + + Fonte: Critério de Rotterdam 2003 (7). Quanto ao uso de hormônio anti-mulleriano (HAM) como método diagnóstico, as evidências demonstram boa correlação entre os seus níveis e a contagem de folículos. Dessa forma, sua dosagem tem sido proposta como substituto da contagem de folículos pela US no diagnóstico da SOP. Os níveis de HAM também se correlacionam com o volume ovariano e com a distribuição periférica dos folículos, aumentando o valor preditivo positivo para o diagnóstico dessa síndrome (16). Entretanto, os estudos avaliados utilizaram técnicas distintas para sua quantificação e não estabelecem de forma conclusiva os pontos de corte para positividade do exame. Assim, ainda não é possível recomendar sua dosagem como critério diagnóstico de SOP em substituição ao diagnóstico por US. O diagnóstico de SOP é confirmado após exclusão de outras causas de hiperandrogenismo. As seguintes dosagens séricas são recomendadas: de 17-OHP, de hormônio tireoestimulante (TSH), de prolactina e de hormônio folículo-estimulante (FSH), quando da suspeita clínica de hiperplasia adrenal congênita, tireopatia, hiperprolactinemia e insuficiência ovariana primária, respectivamente. (7) Na suspeita de síndrome de Cushing ou de tumores secretores de androgênios, a conduta é encaminhar para um endocrinologista. No Quadro 2 encontram-se os exames indicados para exclusão de outras causas de hiperandrogenismo ou rastrear a presença de risco metabólico. Quadro 2 – Exames para exclusão de outras causas de hiperandrogenismo ou rastrear a presença de risco metabólico Testosterona total 17-hidroxiprogesterona Prolactina sérica Glicemia de jejum Glicemia após sobrecarga de 75 g de glicose (para mulheres obesas ou com história familiar de diabete mélito) Sulfato de deidroepiandrostestoterona (DHEA-S) (em caso de suspeita de tumor adrenal) Hormônio tireoestimulante (TSH) Colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos (para pacientes com suspeita de síndrome metabólica) NOTA: Os resultados podem variar de acordo com o método utilizado. Adaptado de The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (7). 1.3. Diagnóstico em adolescentes No período pós-puberal, os sinais e sintomas sugestivos da SOP se sobrepõem aos que ocorrem na puberdade normal. Há também grande variabilidade na apresentação clínica nessa etapa do desenvolvimento. Em consequência, não é recomendado o uso de uma manifestação clínica ou hormonal específica para o diagnóstico de SOP em adolescentes (17-21). Da mesma forma, os parâmetros ultrassonográficos ovarianos para o diagnóstico da SOP ainda não foram estabelecidos por estudos com boa qualidade de evidência. Uma limitação adicional é o uso do US pélvico transabdominal, que apresenta pior desempenho que o transvaginal, principalmente em adolescentes obesas (20,22-25). No entanto, há evidências de que adolescentes que apresentam simultaneamente hiperandrogenismo e distúrbio menstrual têm maior chance de ter confirmada a SOP na idade adulta (26). Desta forma, considerando o baixo nível de evidência descrito acima, recomenda-se aplicar para adolescentes (de 2 anos pós-menarca até 19 anos incompletos) o critério diagnóstico que considera a presença dos três componentes do Consenso de Rotterdam (ciclos oligo/amenorreicos/anovulatórios, hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e morfologia ovariana policística, em adolescentes após a menarca e excluídas outras causas para hiperandrogenismo ou distúrbio menstrual) (27). Salienta-se que, para evitar o sub-diagnóstico de SOP em adolescentes, é possível postergar o diagnóstico para depois dos 18 anos completos, a partir da reavaliação clínica e laboratorial, considerando os critérios vigentes para mulheres adultas. Neste caso, e após exclusão de outras causas, é recomendado tratar os sintomas como distúrbio menstrual e hirsutismo, independentemente do diagnóstico definitivo de SOP (26,27). 5. METODOLOGIA A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no Apêndice 1. 6. TRATAMENTO 1.4. Tratamento não medicamentoso 1.4.1. Modificação de estilos de vida A modificação do estilo de vida deve ser recomendada para todas as doentes de SOP e inclui as seguintes medidas: cessação do tabagismo e do uso abusivo de álcool, prática de atividade física regular e alimentação saudável. Para as pacientes com sobrepeso ou obesidade e, principalmente, se associados a comorbidades metabólicas, é recomendável a redução do peso corporal. A recomendação inicial para todas as doentes de SOP associada a comorbidades metabólicas, portanto, não difere daquela usada para a população em geral. Ou seja, obesidade, dislipidemia, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia do sono e os estados de hiperglicemia devem ser tratados seguindo as diretrizes para cada condição específica (11,12,27). Durante o tratamento da obesidade em caso de mulheres com SOP pode ser necessário o acompanhamento por equipe multiprofissional. Em relação às mulheres com SOP e que desejam gestar, recomenda-se o aconselhamento pré-concepcional e medidas para o controle de condições e cessação de hábitos inadequados (28), tais como o controle da obesidade e a cessação do consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas. As outras medidas preventivas de agravos associados ao período gestacional, que são indicadas para as gestantes em geral, também devem ser seguidas por aquelas que têm SOP. As modificações do estilo de vida que favorecem a redução de peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesas com SOP podem melhorar as taxas de ovulação. Além disso, o controle pré-gestacional adequado de peso em mulheres com SOP poderia reduzir o risco gestacional de anomalias congênitas (defeitos cardíacos e do tubo neural), diabete mélito gestacional, síndrome hipertensiva (principalmente pré-eclâmpsia), macrossomia, restrição de crescimento intrauterino, abortamentos e prematuridade (5,29). É recomendada a perda de pelo menos 5% a 10% do peso corporal, pois essa medida está associada à melhora da obesidade central, hiperandrogenismo e taxas de ovulação de mulheres com SOP (30-32), embora ainda não se tenha comprovado a sua eficácia no aumento da taxa de nascidos vivos (33). Embora não estejam disponíveis estudos com boa qualidade de evidência, a remoção temporária pode ser recomendada enquanto se aguarda a resposta do tratamento medicamentoso. No entanto, pode ocorrer irritação, dor e foliculite, além da necessidade de repetir os procedimentos frequentemente (34, 35). 1.5. Tratamento medicamentoso 1.5.1. Irregularidade menstrual Os anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) constituem a primeira linha de tratamento de mulheres com SOP que não desejam gestar e que apresentem irregularidade menstrual com ou sem hirsutismo, mesmo em casos que não requeiram contracepção. Anticoncepcionais hormonais combinados que contêm 30 ou 35 µg de etinilestradiol (EE2) podem reduzir o hirsutismo leve a moderado (27,36-38). Entretanto, há poucos estudos que utilizaram doses menores de estrogênios. Uma meta-análise evidenciou que AHCs contendo 20 µg de EE2 podem ser efetivos para tratar hirsutismo leve (39). Com relação ao componente progestogênico, embora o acetato de ciproterona e a drospirenona, um derivado da espironolactona, apresentem boa atividade antiandrogênica, as evidências atuais indicam que qualquer AHC oferece supressão androgênica similar, proteção endometrial e regularização dos ciclos menstruais quando utilizados de forma cíclica (27,36,40-43). Além disso, os AHCs garantem a contracepção, o que é fundamental quando utilizados em associação com antiandrogênios. Os benefícios contraceptivos e não contraceptivos de longo prazo dos AHC sobrepõem-se aos riscos para mulheres com SOP, se os critérios de elegibilidade para seu uso são considerados (38). Entretanto, potenciais efeitos adversos metabólicos e eventos tromboembólicos constituem uma preocupação quando da sua prescrição (44). Por outro lado, evidências atuais indicam que os AHC não promovem alterações significativas na glicemia em jejum, na resistência insulínica, no índice de massa corporal (IMC) ou na pressão arterial, mas apenas alterações discretas no perfil lipídico (45-47). Desta forma, deve-se basear a elegibilidade para os AHC nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (48), estando as recomendações estabelecidas para o uso de AHC em mulheres com SOP a seguir, quando se apresentam os fármacos e os esquemas de administração. A presença de comorbidades metabólicas e fatores de risco cardiovasculares podem contraindicar o uso de AHC. Por isso, em mulheres com SOP e obesidade grave, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, diabete com mau controle ou complicações crônicas, o risco de usar AHC pode ser maior do que o benefício ou até mesmo inaceitável (48). As evidências atuais indicam que a metformina, em paralelo com suas ações metabólicas que melhoram a sensibilidade à ação da insulina, pode reduzir a secreção de androgênios pelos ovários e melhorar ou restaurar a ciclicidade menstrual (49-51). Os efeitos são mais evidentes se associados a medidas de alterações de estilo de vida (50). Assim, a metformina é recomendada como agente sensibilizador da ação da insulina para o tratamento de segunda linha das irregularidades menstruais em mulheres com SOP que apresentem alterações metabólicas e distúrbio menstrual, e nas quais as mudanças de estilo de vida tenham falhado em restaurar o padrão cíclico das menstruações. A metformina é segura, não é contraceptiva e pode induzir ciclos ovulatórios. Portanto, é recomendável garantir a contracepção para pacientes com SOP e em uso de metformina, mas que não desejam gestar. 1.5.2. Hiperandrogenismo clínico Para o tratamento do hirsutismo clínico de graus moderado e grave, recomenda-se utilizar um antiandrogênico, associado a AHC (52,53). As evidências disponíveis não permitem identificar superioridade de um antiandrogênico em relação a outro. Caso haja contraindicação de AHC, recomenda-se associar o antiandrogênico com a metformina, nas pacientes com distúrbios metabólicos. O antiandrogênico de escolha é o acetato de ciproterona, sendo o único que apresenta indicação para SOP em bula (54). A prescrição de antiandrogênio sem a associação com AHC requer o uso concomitante de método contraceptivo eficaz em mulheres sexualmente ativas, a fim de prevenir a feminização de um feto masculino e, por isto, os antiandrogênios também não devem ser administrados em mulheres gestantes ou que planejam gestar. O acetato de ciproterona é um progestogênio que, em doses mais elevadas (50 mg), exerce efeito antigonadotrófico (55). Doses diárias de 25-50 mg, 20 dias por mês, combinadas com AHC ou com estrogênio, são efetivas para o tratamento da acne (56) e do hirsutismo moderado ou grave em mulheres com SOP (53,55,57). O acetato de ciproterona é geralmente bem tolerado, mas observam-se efeitos adversos dependentes da dose, que incluem ganho de peso e diminuição da libido (55). Embora a metformina possa ser utilizada como tratamento de segunda linha para reduzir a secreção de testosterona, não exerce efeito sobre o hirsutismo e, portanto, o seu uso não é recomendado para o tratamento dessa condição (58-60). (Figura 1) Figura 1 – Fluxograma de tratamento de mulheres com Síndrome de Ovários Policísticos. Adaptado de Spritzer (61). AHC = Anticoncepcionais hormonais combinados 1.5.3. Comorbidades metabólicas Ações que levem à redução da resistência insulínica têm efeitos benéficos nas doentes de SOP (8,62,63). A metformina é recomendada em mulheres com SOP que têm contraindicação ou que não atingiram as metas de controle metabólico com o uso de AHC. As doses mais altas (até 2,50g/dia), quando toleradas, devem ser indicadas, por levar a resultados melhores em relação a dose inferior (1,5g/dia) (27,64-66). As tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) não são recomendadas em mulheres com SOP, por não haver evidência de superioridade delas em relação à metformina, em termos de parâmetros metabólicos e hormonais (49). É importante salientar que a pioglitazona pode levar a ganho de peso, devido à retenção hídrica, e tem potencial teratogênico, não devendo ser utilizada (67). 1.5.4. Cirurgia bariátrica Melhora clínica na SOP tem sido observada com perda ponderal de apenas 5% do peso corporal (47). Entretanto, a redução de peso corporal significativa pode ser difícil de ser Mulheres com SOP Hirsutismo leve Contraindicação para AHC Modificações de estilo de vida + AHC Hirsutismo Moderado Hirsutismo Grave Antiandrogênio: Acetato de ciproterona Metformina + Antiandrogênio (garantir contracepção) Se presente tratar: Hipertensão arterial, dislipidemia e diabete mélito. alcançada e mantida, especialmente nas pacientes com obesidade grave. Por isto, a cirurgia bariátrica torna-se uma opção de tratamento para pacientes com SOP, especialmente aquelas que falham nas tentativas clínicas de controle da obesidade. Apesar da baixa qualidade metodológica, os estudos evidenciaram, de forma quase unânime, benefícios relacionados à redução ponderal, parâmetros hormonais (como FSH, LH, HAM e androgênios) e parâmetros metabólicos (como perfil lipídico e glicemia), além de melhoria no hirsutismo, redução no volume ovariano, na ciclicidade menstrual e na fertilidade. Tais estudos utilizaram técnicas cirúrgicas distintas, que potencialmente poderiam influenciar os resultados. As mais comumente usadas foram a banda gástrica ajustável, o by pass gástrico em Y de Roux (Cirurgia à Fob Capella) e a gastrectomia vertical (Sleeve). As respostas positivas ao procedimento cirúrgico foram independentes das técnicas utilizadas (68). Estes estudos tiveram seguimento curto, usualmente em torno de 12 meses, não permitindo avaliar as consequências a longo prazo do procedimento cirúrgico. Da mesma forma, a avaliação da segurança do procedimento também ficou prejudicada pela escassez de dados. Mais dados sobre eficácia e segurança deste procedimento para o tratamento da obesidade associada a SOP são necessários. A cirurgia bariátrica pode ser indicada para doentes de SOP, considerando os critérios adotados no âmbito do SUS. 7. FÁRMACOS Anticoncepcionais hormonais Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg. Progestogênios Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg. Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg. Antiandrogênio Ciproterona: comprimidos de 50 mg. Sensibilizador da ação de insulina Metformina: comprimidos de 500/850 mg de liberação normal. 1.6. Esquemas de administração Anticoncepcionais hormonais: Etinilestradiol mais levonorgestrel: 1 comprimido de 0,03 mg + 0,15 mg ao dia por 21 dias/mês. Doses elevadas (3 a 4 comprimidos ao dia) e decrescentes podem ser utilizadas por curtos períodos (4 a5 dias) para controle de sangramento disfuncional. Progestogênios: Acetato de medroxiprogesterona: 1 comprimido de 10 mg ao dia por 10 a 12 dias do ciclo menstrual. Noretisterona: 1 comprimido de 0,35 mg ao dia em uso contínuo (efeito anticoncepcional). Antiandrogênios: Acetato de ciproterona: 12,5 mg, 25mg ou 50 mg/dia, por via oral, no esquema 21/7 (utilizar por 21 dias e fazer intervalo de 7 dias para o período menstrual), em associação ao anticoncepcional oral. Metformina: Iniciar com 500 mg, por via oral após o jantar; aumentar 500 (1.000 mg/ semana até o máximo de 2,550 g/dia, se necessário). Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância, em caso de metformina de liberação rápida. Em caso da metformina de liberação prolongada, utilizar 1.000 mg 1 a 2 vezes ao dia. 1.7. Tempo de tratamento e critérios de interrupção O tratamento deve ser contínuo, enquanto a paciente não deseja gestar. A taxa de recorrência de hirsutismo dentro de 6 meses após a suspensão do tratamento é de 80% (69). Naquelas pacientes que modificam o estilo de vida e perdem peso, a metformina pode ser suspensa. A avaliação das pacientes em relação ao uso diário de medicamentos e à melhora do hirsutismo e da regularização dos ciclos menstruais, entretanto, varia com o passar da idade, e é possível ajustar doses ou mesmo suspender um ou mais medicamentos. Desejo de engravidar é indicação, mesmo que temporária, de suspensão do tratamento. 8. BENEFÍCIOS ESPERADOS Os benefícios esperados do tratamento incluem a regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento), diminuição da quantidade, textura e distribuição de pelos, melhora ou resolução da acne e outras manifestações androgênicas (após pelo menos 6 a 12 meses de tratamento), redução do peso corporal e melhora das alterações metabólicas relacionadas com a resistência insulínica e redução do risco de hiperplasia ou carcinoma de endométrio. 9. EFEITOS ADVERSOS Os medicamentos são bem tolerados, com baixa ocorrência de eventos adversos significativos. No início do tratamento, podem manifestar-se náusea e turgência mamária relacionadas com uso de AHC, desconforto abdominal, náusea e diarreia associada ao uso de metformina, que melhoram com o decorrer do uso. 10. MONITORAMENTO Na vigência de AHC, recomenda-se um seguimento inicial após 3 meses e, depois, a cada 6 meses. Espera-se sangramentos de privação nas pausas do AHC e redução progressiva do hirsutismo. Avaliam-se o peso, a IMC e o diâmetro da cintura, bem como a presença de eventos adversos, como elevação da pressão arterial, desconforto mamário, cefaleia e varizes, entre outros. Níveis de testosterona sérica anuais devem se mostrar reduzidos em relação aos valores de antes do tratamento. Avaliação de fatores de risco cardiometabólicos, clínicos e laboratoriais deve ser realizada anualmente, principalmente no caso daquelas pacientes em que se recomendou mudanças de estilo de vida associadas ou não à metformina. Se a paciente está em uso de espironolactona, os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Pacientes em que o diagnóstico não possa ser firmado ou que apresentem comorbidades metabólicas, hirsutismo grave, sinais de virilização ou níveis de testosterona acima de 2 desvios padrão do valor de referência da dosagem devem ser encaminhadas para serviço especializado em Endocrinologia. 11. COMPLICAÇÕES 1.8. Risco de neoplasia em mulheres com SOP Os estudos que avaliaram o risco de neoplasia em mulheres com SOP apresentam limitações metodológicas significativas. Algumas comorbidades associadas a SOP (obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabete mélito tipo 2) podem elevar o risco de câncer (70). Os tipos de câncer ginecológicos mais frequentemente avaliados em mulheres com SOP são os de ovário, mama e endométrio. Os cânceres de mama (71,72) e ovário (71) não parecem ser mais prevalentes em doentes de SOP. Portanto, o rastreamento para neoplasia de mama em mulheres com SOP não difere da população geral, de acordo com a idade e outros fatores de risco adicionais associados a esta neoplasia. Entretanto, o câncer de endométrio é três vezes mais prevalente nas mulheres com anovulação crônica (4,71,73). Por outro lado, o uso de AHC por 4 a 12 anos reduz em 50% a 70% o risco de desenvolver câncer de endométrio (4). Embora a presença de SOP não esteja associada a maior risco para neoplasia de ovário, a oligomenorreia (ciclos com intervalo > 35 dias) ou amenorreia (ausência de fluxo menstrual por 6 ciclos) podem apresentar relação com o tipo histopatológico do câncer ovariano. Estes padrões menstruais podem estar associados a tumores borderlines, mas não a neoplasias invasivas do ovário em mulheres com sobrepeso ou que nunca utilizaram contraceptivos hormonais (74). 1.9. Risco cardiovascular em mulheres com SOP As mulheres com SOP apresentam prevalências mais altas de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Proporção significativa destas pacientes é resistente à insulina e apresentam maiores concentrações de marcadores inflamatórios, diabete, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica e até mesmo de alterações angiográficas (como calcificação e alterações ecocardiográficas), quando comparadas às mulheres sem diagnóstico de SOP (8,11,75-77). Os estudos mais bem delineados e com menor risco de viés não demonstram incidência ou prevalência aumentada para a maioria dos desfechos cardiovasculares em populações com SOP, como infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC), cirurgia de revascularização do miocárdio e maior tempo de internação hospitalar por causas cardiovasculares, ou mortalidade total e por causa cardiovascular (78-83). Por outro lado, estudos com alto risco de viés evidenciaram maior risco de IAM e DAC, demonstrando incerteza nessa associação (84, 85). Em relação ao risco para acidente vascular cerebral (AVC), os resultados são conflitantes, havendo uma tendência a um maior número de eventos neuro-isquêmicos nas portadoras da SOP (78,86). Por fim, há evidências confiáveis que associam a SOP ao maior risco de eventos tromboembólicos, mesmo ajustado para uso de contraceptivos orais e IMC (87-89). Diversas são as dificuldades para definir a exata relação entre a SOP e maior número de eventos ou mortalidade cardiovasculares. Primeiramente, pelo próprio diagnóstico da SOP, com seus diferentes fenótipos, que apresentam perfis de morbidade variáveis. Depois, pelas possíveis influências do diagnóstico precoce da síndrome, geralmente feito em mulheres adultas jovens, o que leva a maior busca pelo serviço de saúde e consequente maior oportunidade de tratamento e redução no risco de complicações cardiovasculares. Por fim, o efeito dos medicamentos utilizados para controle dos sintomas, como, por exemplo, pelo uso de AHC, pode influenciar o curso natural da doença. Principalmente devido à baixa qualidade metodológica dos estudos e elevado risco de viés, há dificuldade para afirmar-se a existência de maior risco para eventos cardiovasculares como IAM e AVC em mulheres com SOP, havendo apenas evidências de baixa qualidade. 12. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR Pacientes com suspeita de SOP devem ser encaminhadas para um serviço especializado em Ginecologia ou Endocrinologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso do medicamento. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Verificar no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), disponível em http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp, os exames laboratoriais e procedimentos incluídos neste PCDT, além daqueles para acompanhamento pré- e pós-cirurgia bariátrica, para atendimentos de intercorrências clínica e cirúrgica pós-cirurgia bariátrica e de cirurgias plásticas pós-cirurgia bariátrica: Testosterona 02.02.06.034-9 Dosagem de testosterona Androstenediona 02.02.06.011-0 Dosagem de androstenediona SDHEA 02.02.06.014-4 Dosagem de dehidroepiandrosterona (DHEA) (Sulfato de dehidroepiandrosterona) Ultrassonografia 02.05.02.016-0 - Ultrassonografia pelvica (ginecologica) 02.05.02.018-6 - Ultrassonografia transvaginal 17-OHP 02.02.06.004-7 Dosagem de 17-alfa-hidroxiprogesterona TSH 02.02.06.025-0 Dosagem de hormonio tireoestimulante (TSH) Prolactina sérica 02.02.06.030-6 Dosagem de prolactina FSH 02.02.06.023-3 Dosagem de hormonio foliculo-estimulante (FSH) Glicemia 02.02.01.047-3 Dosagem de glicose Glicemia após sobrecarga de glicose 02.02.01.004-0 Determinacao de curva glicemica (2 DOSAGENS) Colesterol 02.02.01.027-9 Dosagem de colesterol HDL 02.02.01.029-5 Dosagem de colesterol total Triglicerídeos 02.02.01.067-8 Dosagem de triglicerideos Cirurgia bariátrica 04.07.01.012-2 - Gastrectomia c/ ou s/ desvio duodenal 04.07.01.017-3 – Gastroplastia com derivação intestinal 04.07.01.018-1 – Gastroplastia vertical com banda 04.07.01.036-0 - Gastrectomia vertical em manga (Sleeve) 04.07.01.038-6 - Cirurgia bariátrica por videolaparoscopia Espermograma 02.02.09.021-3 - Pesquisa de anticorpos antiespermatozoides (ELISA) (espermograma) Histerossalpingografia 02.04.05.006-5 – Histerossalpingografia βHCG 02.02.06.021-7 - Dosagem de gonadotrofina corionica humana (HCG, BETA HCG) 13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE- TER Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados aos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER, assim como aos procedimentos indicados. 14. REFERÊNCIAS 1. de Melo AS DS, de Carvalho Cavalli R, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS,. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. Reproduction. 2015;150(1):R11-24. 2. Sir-Petermann T, Hitchsfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. Human reproduction. 2005;20(8):2122-6. 3. Baptiste CG BM, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2010;122(1):42-52. 4. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. Steroids. 2013;78(8):782-5. 5. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2013;11(1):56. 6. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clinical epidemiology. 2014;6:1-13. 7. 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. Fertility and sterility. 2004;81(1). 8. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocrine reviews. 2016;37(5):467-520. 9. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014;58(2):182-7. 10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009;91(2):456-88. 11. Goodman NF CR, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. Endocrine Practice. 2015;25(11):1291-300. 12. Goodman NF CR, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 2. Endocrine Practice. 2015b;21(12):1415-26. 13. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. National Institutes of Health. December 3-5, 2012. . 14. Broekmans FJ KE, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. . PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO‐II anovulation and association with metabolic factors. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2006;113(10):1210-7. 15. Aziz R CE, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. Position 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. 16. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC, et al. AntiMullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(1):318-23. 17. Vries LWA, Phillipa M. Clinical Criteria Remain Paramount for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent Age Group. European Society for Paediatric Endocrinology2016. 18. Hart R DD, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, Sloboda DM. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). Fertility and sterility. 2010;94(3):1118-21. 19. Silfen ME DM, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(10):4682-8. 20. Hickey M DD, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. Human reproduction. 2011;26(6):1469-77. 21. Villarroel C, López P, Merino PM, Iñiguez G, Codner E, Author A, et al. Evaluation of diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome (PCOS) during adolescence. Hormone Research in Paediatrics. 2013;80 SUPPL. 1:172-3. 22. Kenigsberg LE AC, Sin S, Shifteh K, Isasi CR, Crespi R, Ivanova J, Coupey SM, Heptulla RA, Arens R. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. . Fertility and sterility. 2016;104(5):1302-9. 23. Youngster M WV, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD,. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Fertility and sterility. 2014;102(5):1432-8. 24. Villa P RA, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, Pontecorvi A, Scambia G, Lanzone A. Ovarian volume and gluco‐insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. Clinical endocrinology. 2013;78(2):285-90. 25. Shah B PL, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2010;23(3):146-52. 26. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015;100(4):1537-43. 27. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(12):4565-92. 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica,. In: Cadernos de Atenção Básica n, editor. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013. p. 1-318. 29. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. . Human reproduction update. 2006;12(6):673-83. 30. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ HS, Norman RJ, Teede HJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta‐analysis. Obesity Reviews. 2013;14(2):95-109. 31. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7(2). 32. Kiddy DS, Hamilton‐Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 1992;36(1):105-11. 33. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2008;89(3):505-22. 34. Mara Spritzer P, Rocha Barone C, Bazanella de Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. Current pharmaceutical design. 2016;22(36):5603-13. 35. Pasquali R GA. Therapy of endocrine disease:Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology. 2014;170(2):R75-90. 36. Colonna L PV, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(11):1364-71. 37. Bhattacharya SM JA. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2012;98(4):1053-9. 38. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone. The Cochrane Library. 2015;28(4):CD010334. 39. Gallo MF NK, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 microg versus> 20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;1:CD003989. 40. Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. . European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2017;210:13-21. 41. Kriplani A PA, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. Contraception. 2010;82(2):139-46. 42. Pehlivanov B MM. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2007;12(1):30-5. 43. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenoneethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. Fertility and sterility. 2010;94(4):1417-25. 44. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. Bmj. 2013;347:f5298. 45. Amiri M TF, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E,. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. Metabolism. 2017;73:22-35. 46. Halperin IJ SKS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Human Reproduction. 2010;26(1):191-201. 47. Domecq JP PG, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ, Welt C, Ehrmann D, Montori VM, Murad MH. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(12):4646-54. 48. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th edition. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 49. Li XJ YY, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta‐analysis. Clinical endocrinology. 2011;74(3):332-9. 50. Naderpoor N SS, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2015;21(5):560-74. 51. Tang T LJ, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin‐sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D‐chiro‐inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. . The Cochrane Library. 2012(5):CD003053. 52. Leelaphiwat S JT, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, Weerakiet S,. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2015;41(3):402-10. 53. Spritzer PM LK, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long‐term therapy of hirsute patients. Clinical endocrinology. 2000;52(5):587-94. 54. ciproterona) Aad. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532. Fabricado por: Delpharm Lille S.A.S. Lys Lez Lannoy – França; Embalado por: Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo – SP; Importado por:Bayer S.A. Rua Domingos Jorge, 1.100 04779-900 – Socorro - São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2018. 55. van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matjila MJ. Cyproterone acetate for hirsutism. The Cochrane Library. 2003;4:CD001125. 56. Carmina E LR. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clinical endocrinology. 2002;57(2):231-4. 57. Swiglo BA CM, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM,. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(4):1153-60. 58. Luque-Ramírez M Al-BF, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007 92(7):2453-61. 59. Mazza A FB, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, Fava A, Belfiore A. . In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2014;24(2):132-9. 60. Wu J ZY, Jiang Y, Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2008;24(7):392-8. 61. Spritzer PM BC, Oliveira FB. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. Curr Pharm Des. 2016;22(36):5603-13. 62. Du Q WY, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. . A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. Current medical research and opinion. 2012;28(5):723-30. 63. Li XJ YY, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. . Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta‐analysis. Clinical endocrinology. 2011;74(3):332-9. 64. Bruno RV dÁM, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. Fertility and sterility. 2007;88(2):510-2. 65. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(8):4593-8. 66. Lord JM FI, Norman RJ,. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2003;327(7421):951. 67. Conway G DD, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. European journal of endocrinology. 2014;171(4):P1-29. 68. Skubleny D SN, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, de Gara C, Birch DW, Karmali S,. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obesity surgery. 2016;26(1):169-76. 69. Kokaly W MT. Relapse of hirsutism following long‐term successful treatment with oestrogen–progestogen combination. Clinical endocrinology. 2000;52(3):379-82. 70. Berger SM GG, Moore LL, Andersson C, Torp-Pedersen C, Denis GV, Schmiegelow MD,. Associations between metabolic disorders and risk of cancer in Danish men and women–a nationwide cohort study. BMC cancer. 2016;16(1):133. 71. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(5):748-58. 72. Shobeiri F JE. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. Obstetrics & gynecology science. 2016;59(5):367-72. 73. Haoula Z SM, Atiomo W, . Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2012;27(5):1327-31. 74. Harris HR TL, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population‐based case‐control study. International journal of cancer. 2017;140(2):285-91. 75. De Leo V MM, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. . Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. Reproductive Biology and Endocrinology. 2016;14(1):38. 76. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertility and sterility. 2008;90(5):S21-9. 77. Shaw LJ BMC, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RM, Johnson BD, Vaccarino V. Withdrawn: Postmenopausal Women with a History of Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for Worsening Cardiovascular Event-Free Survival: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(4):1276-84. 78. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD, Jr., Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. The Netherlands journal of medicine. 2012;70(2):74-80. 79. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(6):926-34. 80. Merz CNB, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Women's Health. 2016;25(9):875-81. 81. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E, Author A, Department of O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: A 21-year controlled follow-up study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(12):3794-803. 82. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. Human fertility (Cambridge, England). 2000;3(2):101-5. 83. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(5):595-600. 84. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. 2000;15(4):785-9. 85. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A, Author A, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1992;71(8):599-604. 86. Matthesen T RA, Nielsen LH, Lidegaard O,. Hormonal Contraception and Thrombotic Stroke: A Historical Cohort Study. Journal of Neurological Disorders & Stroke. 2015;3(2):1101. 87. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JA. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(2):E115-20. 88. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL, Author A, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012;207(5):377.e1-.e8. 89. Thranov S, Lidegaard O, Nielsen LH, Author A, University of C, Rigshospitalet CD, et al. Hormonal contraception, polycystic ovary syndrome, and venous thrombosis. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2014;19 SUPPL. 1:S231. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, CIPROTERONA, ETINILESTRADIOL MAIS LEVONORGESTREL, METFORMINA E NORETISTERONA. Eu,- \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de acetato de medroxiprogesterona, ciproterona, etinilestradiol mais levonorgestrel, metformina e noretisterona, indicadas para o tratamento da síndrome de ovários policísticos. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve). Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias: • regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento); • diminuição da quantidade de pelos (após pelo menos 6 meses de tratamento); • redução do peso e melhora das manifestações de resistência insulínica. Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento: • contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejem engravidar; • contraindicado em mulheres que estão amamentando; • contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco; • efeitos adversos cardiovasculares mínimos com o uso de ciproterona e estrógeno como terapia de hirsutismo e acne; • efeitos adversos sobre o sistema nervoso central mínimos em mulheres sob terapia combinada de ciproterona e estrógeno; • ocasionalmente tensão das mamas e galactorreia associadas com hiperprolactinemia em mulheres sob terapia de ciproterona e estrógeno; • diminuição da libido em mulheres tratadas com ciproterona associado ao estrógeno; • efeitos adversos relativamente infrequentes: náusea, diarreia e indigestão; • elevação das transaminases/alaninotransferases séricas pode ocorrer em homens e mulheres, tendo sido relatados vários casos de hepatite, alguns dos quais fatais, tendo os sintomas de hepatite se manifestado geralmente vários meses após o início da terapia; • risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com o aumento da dose. Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê- lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o(s) medicamento(s). Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s): ( ) Acetato de medroxiprogesterona ( ) Ciproterona ( ) Etinilestradiol mais levonorgestrel ( ) Metformina ( ) Noretisterona Local: Data: Nome do paciente: Cartão Nacional de Saúde: Nome do responsável legal: Documento de identificação do responsável legal: Assinatura do paciente ou do responsável legal Médico responsável: CRM: UF: Assinatura e carimbo do médico Data: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. APÊNDICE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA A) METODOLOGIA Com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo destes Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados. Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida considerando a Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (90), como roteiro para elaboração dos PCDTs, e as seções do documento foram definidas. Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas. Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica. Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Figura 2– Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO. Ao final dessa dinâmica, 11 questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1). Quadro 3 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Número Descrição Seção 1 Quais são os critérios diagnósticos vigentes para SOP em adolescentes? Diagnóstico 2 Dosagem de hormônio anti-Mulleriano é melhor que ultrassonografia para o diagnóstico de SOP? Diagnóstico 3 Qual a estimativa de risco de câncer de mama em mulheres com PCOS? Monitoramento 4 Quais são os tratamentos não medicamentosos para Hirsutismo em mulheres com PCOS? Tratamento não medicamentoso 5 Qual a eficácia e segurança dos anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) em relação aos princípios ativos e à via de administração? Tratamento medicamentoso 6 Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para irregularidades menstruais em mulheres com PCOS? Tratamento medicamentoso Número Descrição Seção 7 Qual é o antiandrogênico mais eficiente (eficaz e seguro) para o tratamento de hiperandrogenismo em mulheres com PCOS? Tratamento medicamentoso 8 Qual o risco/prevalência de eventos cardiovasculares maiores em mulheres com SOP? Monitoramento 9 Qual a eficácia e segurança da cirurgia bariátrica para o tratamento de comorbidades metabólicas (e infertilidade) associadas à PCOS? Tratamento medicamentoso 10 Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para comorbidades metabólicas em mulheres com PCOS? Tratamento medicamentoso 11 Qual a eficácia e segurança da metformina em mulheres grávidas com SOP? Tratamento medicamentoso PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso. Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados. O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clinico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significante, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Apêndice 1. Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) (91), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (92), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (93) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) (94). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés. Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Apêndice 1. A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (95), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediaram as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação. B) QUESTÕES DE PESQUISA Questão de Pesquisa 1: Quais são os critérios diagnósticos vigentes para SOP em adolescentes? 1) Estratégia de busca MEDLINE via Pubmed: ((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Adolescent"[Mesh] OR Adolescence OR Teen\* OR Female Adolescent)) AND (("Diagnostic Techniques, Endocrine"[Mesh]) OR ("Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological"[Mesh])) Total: 259 referências Data de acesso: 13/06/2017 EMBASE: 'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('adolescent'/exp OR 'adolescent' AND [embase]/lim) AND ('diagnostic procedure'/exp/mj AND [embase]/lim) Total: 149 referências Data de acesso: 13/06/2017 2) Seleção das evidências A busca nas bases de dados resultou em 408 referências (259 no MEDLINE e 149 no EMBASE). Destas, 12 estavam duplicadas. Trezentas e noventa e seis referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Vinte citações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 10 foram excluídos nessa etapa. Os motivos da exclusão foram: três estudos foram excluídos por serem revisões narrativas; dois estudos foram excluídos por serem consensos de especialistas, dois estudos não incluíram população adolescente, um estudo compara a avaliação diagnóstica de SOP por especialidade; um estudo apenas descreve participantes com SOP e um estudo foi excluído por não considerar população exclusiva com SOP. Ao final, 10 estudos foram considerados elegíveis para a questão de pesquisa (21, 96- 104), sendo cinco recuperados por busca manual (96-98, 102, 104). 3) Descrição dos estudos e seus resultados A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 3 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos avaliados nos estudos. A Tabela 4 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros morfológicos avaliados nos estudos. A Tabela 5 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros clínicos avaliados nos estudos e as conclusões dos estudos.