

Aleide Tavares e Silva

**Prevalência de Síndrome Metabólica em diferentes fenótipos da
Síndrome dos Ovários Policísticos em mulheres atendidas em dois
hospitais de Pernambuco**

Recife

2017

Aleide Tavares e Silva

**Prevalência de Síndrome Metabólica em diferentes fenótipos da
Síndrome dos Ovários Policísticos em mulheres atendidas em dois
hospitais de Pernambuco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Recife

2017

Catálogo na fonte:

Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4-1895

S586p Silva, Aleide Tavares e.

Prevalência de síndrome metabólica em diferentes fenótipos da síndrome dos ovários policísticos em mulheres atendidas em dois hospitais de Pernambuco / Aleide Tavares e Silva. – Recife: o autor, 2017.

75 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Romualda Castro do Rêgo Barros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui referências, figuras, tabelas, apêndices e anexos.

Aleide Tavares e Silva

**Prevalência de Síndrome Metabólica em diferentes fenótipos da Síndrome
dos Ovários Policísticos em mulheres atendidas em dois hospitais de
Pernambuco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 09/03/2017

Banca Examinadora

Prof^o. Dr^o. Lúcio Vilar Rabelo Filho (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa
Universidade de Pernambuco

Profa. Dra. Lucila Maria Valente
Universidade Federal de Pernambuco

*Às minhas filhas amadas, Isadora e Helena,
que esse trabalho seja exemplo de
determinação e coragem em suas vidas, além
disso, que possa ser fonte de inspiração e
interesse pelo surpreendente mundo das
Ciências.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que foram os meus primeiros mestres na vida;

Ao meu marido, Douglas, pelo incentivo e compreensão;

Aos meus irmãos, que são exemplos de persistência e coragem;

Aos meus tios, pelo amor e apoio em todos os projetos da vida;

A minha orientadora, Dr.^a Romualda Castro do Rego Barros, pela confiança no meu trabalho, incentivo e disponibilidade e pela orientação proficiente, sem a qual esse trabalho não seria possível.

À Prof.^a Dr.^a Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, pela disponibilidade em compartilhar o conhecimento sobre o tema, aprimorando o trabalho;

Ao Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho, pelas observações precisas e fundamentais para aperfeiçoamento do trabalho;

A Agostinho de Souza Machado Júnior, pela amizade e pelo apoio na finalização desse trabalho;

A Vinícius Quintas, com o conhecimento aprimorado em Bioestatística, colaborou imensamente na elaboração desse trabalho;

Às pacientes que participaram do projeto e se dispuseram a colaborar;

Às funcionárias da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde, especialmente Cybelle e Esmeralda, pela competência no trabalho e dedicação aos mestrandos.

RESUMO

O presente estudo avaliou a prevalência da Síndrome Metabólica nos fenótipos da Síndrome do Ovário Policístico, em um grupo de mulheres tratadas em dois hospitais da cidade de Recife, Brasil. Estudo transversal que envolveu 111 mulheres com idade entre 18 e 39 anos com Síndrome do Ovário Policístico, de acordo com os critérios diagnósticos de Rotterdam e agrupados nos quatro fenótipos: A: oligo ou anovulação + clínicos e / ou bioquímicos sinais de hiperandrogenismo + ovários policísticos; B: oligo ou anovulação + sinais clínicos e / ou bioquímicos de hiperandrogenismo; C: sinais clínicos e / ou bioquímicos de hiperandrogenismo + ovários poliquísticos; D: oligo- ou anovulação + ovários poliquísticos. Para avaliar a presença de Síndrome Metabólica, foram dosados os níveis séricos de triglicerídeos, colesterol-HDL e glicemia em jejum, foram medidas a pressão arterial e a circunferência da cintura. A prevalência de síndrome metabólica encontrada nesta amostra foi de 33,6%, sem diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os fenótipos da PCOS. O fenótipo D apresentou alta prevalência de circunferência abdominal ≥ 80 cm (68,2%), bem como a média mais alta (90,1 cm), o que pode justificar a maior frequência de alterações metabólicas encontradas neste grupo. No grupo de mulheres com CA ≥ 80 cm, o fenótipo A aumentou aproximadamente 6 vezes a chance de desenvolver Síndrome Metabólica em relação ao fenótipo C. Os quatro fenótipos apresentaram taxas de prevalência semelhantes de Síndrome Metabólica; a obesidade apresentou papel relevante no desenvolvimento de alterações metabólicas, independentemente do fenótipo da Síndrome do ovário Policístico .

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico. Resistência à insulina. Síndrome X Metabólica.

ABSTRACT

The present study evaluated the prevalence of metabolic syndrome in the polycystic ovarian syndrome phenotypes, in a group of women treated at two hospitals in the city of Recife, Brazil. This was a cross-sectional study involving 111 women aged between 18 and 39 years with polycystic ovarian syndrome, according to the Rotterdam diagnostic criteria and grouped into the four phenotypes: A: oligo- or anovulation + clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism + polycystic ovaries; B: oligo- or anovulation + clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism; C: clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism + polycystic ovaries; D: oligo- or anovulation + polycystic ovaries. For evaluated the presence of metabolic syndrome, we measured serum triglyceride levels, cholesterol HDL and fasting blood glucose, blood pressure, waist circumference. The prevalence of Metabolic Syndrome found in this sample was 33.6%, with no statistically significant difference ($p < 0.05$) among the PCOS phenotypes. Phenotype D presented a high prevalence of abdominal circumference ≥ 80 cm (68.2%), as well as the highest mean (90.1 cm), which may justify the higher frequency of metabolic alterations found in this group. In the group of women with CA ≥ 80 cm, phenotype A increased approximately 6-fold the chance of developing MS in relation to phenotype C. The four phenotypes showed similar prevalence rates of Metabolic Syndrome; obesity presented a relevant role in the development of metabolic alterations, regardless of the phenotype of PCOS.

Keywords: Polycystic ovarian syndrome. Insulin resistance. Metabolic syndrome X

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ULTRASSONOGRAFIA EVIDENCIANDO OVÁRIOS COM CARACTERÍSTICAS POLICÍSTICAS (ARQUIVO DA PESQUISA)	19
FIGURA 2 - ESCALA MODIFICADA DE FERRIMAN E GALLWEY	20
FIGURA 3 - PACIENTE DO ARQUIVO DA PESQUISA	21
FIGURA 4 - MECANISMO PROPOSTO PARA EXPLICAR AS INTERAÇÕES ENTRE RESISTÊNCIA À INSULINA E OS EFEITOS METABÓLICOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (ANZAI, 2015)	29
FIGURA 5 - MODELO TEÓRICO: RELAÇÃO ENTRE SOP (CAIXAS VERMELHAS), OBESIDADE E SM	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HORMONAIS E METABÓLICAS DAS PACIENTES COM SOP. HC-UFPE/IMIP/RECIFE, 2016.	40
TABELA 2 – MÉDIA (E DESVIO-PADRÃO) DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS EM ESTUDO HC-UFPE/IMIP RECIFE, 2016	41
TABELA 3 - NÚMERO (E PORCENTAGEM) DE SM, DE CADA COMPONENTE DA SM, DE RI E DE TOLERÂNCIA DIMINUÍDA À GLICOSE DENTRO DE CADA FENÓTIPO DA SOP HC-UFPE/IMIP/RECIFE, 2016	42
TABELA 4 - PREVALÊNCIA DE SM, RI E OBESIDADE ENTRE OS FENÓTIPOS DE SOP	43
TABELA 5 – ODDS RATIOS E INTERVALOS DE 95% DE CONFIANÇA DE FATORES PARA PREDIÇÃO DA SM BASEADOS NA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	44
TABELA 6 - ODDS RATIOS E INTERVALOS DE 95% DE CONFIANÇA DE FATORES PARA PREDIÇÃO DE RI BASEADOS NA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	44
TABELA 7 - RAZÃO DE CHANCES DO DESENVOLVIMENTO DE SM ENTRE OS FENÓTIPOS	45
TABELA 8 - RAZÃO DE CHANCES DO DESENVOLVIMENTO DE SM ENTRE OS FENÓTIPOS DE SOP, NO GRUPO DE MULHERES COM CA $\geq$ 80 CM.	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>AE-PCOS Society</i>	Sociedade de Excesso Androgênico e Síndrome de Ovário Policístico
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
CA	Circunferência Abdominal
DCV	Doença Cardiovascular
ESHRE	Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
FG	Ferriman e Gallwey
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HC- UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HDL Colesterol	Lipoproteínas de alta densidade
HOMA-IR	Avaliação do Modelo Homeostático — Resistência Insulínica
IC	Intervalo de Confiança
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina - 1
IGFBP-1	Proteína carregadora do fator de crescimento semelhante à insulina - 1
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
KLF-15	Fator semelhante a Kruppel -15
LH	Hormônio luteinizante
NCEP	Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol

NIH	Instituto Nacional de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPC	Ovário Policístico
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PPAR-gama	Receptor Peroxisome Proliferador Ativado - gama
RI	Resistência Insulínica
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SM	Síndrome Metabólica
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	JUSTIFICATIVA	17
1.2	OBJETIVOS.....	17
1.2.1	Geral.....	17
1.2.2	Objetivos específicos	17
1.3	HIPÓTESE	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	DEFINIÇÃO DE SOP	18
2.2	PREVALÊNCIA DE SOP	22
2.3	ETIOLOGIA DA SOP	22
2.4	FISIOPATOLOGIA DA SOP	25
2.4.1	Síndrome Metabólica.....	26
2.4.2	Relação entre SOP e Síndrome Metabólica.....	26
3	MÉTODOS.....	31
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
3.2	FLUXOGRAMA	31
3.3	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	32
3.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	32
3.4.1	CrITÉRIOS de inclusão	32
3.4.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	32
3.4.3	Tipo de amostragem	32
3.4.4	Tamanho da amostra e processo de amostragem	33
3.5	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	34
3.5.1	Variáveis dependentes	34
3.5.2	Variáveis independentes.....	35
3.6	COLETA DOS DADOS.....	36
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
3.7.1	Organização do banco de dados e <i>softwares</i> utilizados	37
3.7.2	Análises Descritivas	37

3.7.3	Análises Univariadas	38
3.7.4	Análises Multivariadas	38
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	39
4	RESULTADOS	39
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	39
4.1.1	Características das mulheres segundo os aspectos demográficos, clínicos, hormonais e metabólicos	39
4.1.2	Prevalência dos fenótipos da SOP	40
4.1.2.1	Média das variáveis contínuas nos diferentes fenótipos da SOP	42
4.1.2.2	Prevalência das alterações metabólicas nos fenótipos da SOP	42
4.1.2.3	Razão de Chances do desenvolvimento de SM e RI.....	43
4.1.2.4	Razão de Chances do desenvolvimento de SM entre os fenótipos.....	45
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÕES.....	49
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A - ARTIGO	58
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
	APÊNDICE C - ROTEIRO PARA ANAMNESE, EXAME FÍSICO E RESULTADOS LABORATORIAIS E ULTRASSONOGRÁFICO	74
	ANEXO A - PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA	75

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia que se manifesta com uma heterogeneidade de sinais e sintomas, dos quais destacam-se o hiperandrogenismo, disfunções menstruais, infertilidade, obesidade e alterações metabólicas (AZZIZ et al., 2004; FAUSER et al., 2012). A definição de SOP mais empregada no Brasil é baseada no Consenso de Rotterdam, que considera a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1- oligoanovulação; 2- hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; 3- ovários com característica policística à ultrassonografia (AZZIZ et al., 2004). Considerando excesso androgênico, clínico ou laboratorial, como um único critério é possível a composição de quatro fenótipos (DAAN et al., 2014; YILDIZ et al., 2012):

- A: oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- B: oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial;
- C: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- D: oligoanovulação + ovário policístico.

Estudos indicam que a SOP está associada à resistência insulínica (RI) (REHME, MARTA FRANCIS BENEVIDES et al., 2013; SPRITZER, 2014). Presume-se que a hiperinsulinemia compensatória e o hiperandrogenismo são os responsáveis pelos distúrbios metabólicos da SOP, os quais estão associados ao risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (OLIVEIRA; LIMA; SOUZA, 2007). Como a RI e o hiperandrogenismo não estão presentes em todos os fenótipos de SOP, postula-se que os distúrbios metabólicos variem em prevalência e em gravidade em cada fenotipo. Diferenças étnicas e características regionais são consideradas nas prevalências de SOP e dos distúrbios metabólicos (DAAN et al., 2014; LADRÓN DE GUEVARA et al., 2014; MOGHETTI et al., 2013).

O presente estudo, descritivo, observacional e transversal, pertencente à linha de pesquisa **Epidemiologia, a Promoção e Prevenção em Saúde**, tem como principal objetivo avaliar a prevalência de Síndrome Metabólica nos diferentes fenótipos de SOP de acordo com os critérios diagnósticos de Rotterdam, em um grupo de mulheres atendidas em ambulatórios de ginecologia de dois hospitais em Pernambuco.

A motivação desse estudo surgiu da observação na variedade das características clínicas das mulheres com o diagnóstico SOP que procuram atendimento no ambulatório de Ginecologia e também da observação dos prontuários delas, nos quais frequentemente não constam a avaliação de parâmetros metabólicos. A investigação diagnóstica e o tratamento da

maioria dessas mulheres muitas vezes se limitavam às queixas referidas, sendo as mais frequentes oligomenorreia e/ou amenorreia, infertilidade, sem referência de cuidados voltados aos riscos aumentados de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, associados à SOP.

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o panorama atual da SOP e os distúrbios metabólicos associados. A busca de artigos, em português, inglês e espanhol, foi realizada em bases de dados PubMed e Scielo, utilizando as palavras chaves: síndrome dos ovários policísticos; fenótipos da síndrome dos ovários policísticos; resistência insulínica; síndrome metabólica.

Como pergunta condutora foi se há diferença na prevalência de síndrome metabólica entre os fenótipos de SOP, diagnosticados segundo o Consenso de Rotterdam. Formulou-se como hipótese que pacientes com os fenótipos clássicos de SOP apresentam maior prevalência de Síndrome Metabólica e resistência insulínica que os demais fenótipos.

1.1 JUSTIFICATIVA

A SOP é uma síndrome complexa e heterogênea, que apresenta fenótipos diferentes, os quais estão associados a diferentes níveis de distúrbios metabólicos, dos quais se destaca a SM. As prevalências de SM e SOP variam de acordo com a etnia, hábitos alimentares, fatores ambientais e culturais. É fundamental estudar a frequência dos fenótipos, bem como a associação deles com distúrbios metabólicos, em determinado grupo populacional para contribuir na elaboração de medidas de prevenção e tratamento precoce.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Geral

Avaliar a prevalência de Síndrome Metabólica e seus componentes nos diferentes fenótipos de SOP de acordo com os critérios diagnósticos de Rotterdam, em um grupo de mulheres atendidas em dois hospitais em Pernambuco.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar a prevalência dos fenótipos de SOP;
- Avaliar a prevalência de resistência insulínica através do índice HOMA- IR nos diferentes fenótipos de SOP;

- Estabelecer a associação entre ocorrência de resistência insulínica e Síndrome Metabólica, entre os diferentes fenótipos de SOP;
- Avaliar a tolerância à glicose nos fenótipos de SOP.

1.3 HIPÓTESE

Pacientes com os fenótipos clássicos de SOP apresentam maior prevalência de Síndrome Metabólica e resistência insulínica que aquelas com os demais fenótipos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO DE SOP

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia que se manifesta com uma heterogeneidade de sinais e sintomas, dos quais destacam-se o hiperandrogenismo, disfunções menstruais (oligomenorreia/amenorreia), infertilidade e alterações metabólicas (FAUSER et al., 2012). Foi descrita pela primeira vez por Stein e Leventhal, em 1935, os quais observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. Nas últimas duas décadas se tentou uniformizar os critérios diagnósticos, através de vários consensos elaborados por sociedades médicas (ROCHA; MARCONDES; BARCELLOS, 2011).

A definição elaborada pelo *National Institutes of Health* (Consenso do NIH), em 1990, considera a SOP um quadro de oligoanovulação crônica hiperandrogênica, caracterizada pela presença de disfunção menstrual com excesso androgênico, que pode ser de ordem clínica ou laboratorial (Zawadzki JK, Dunaif A., 1992 apud AZZIZ, 2006).

Em 2003, membros da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) se reuniram com membros da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) na cidade de Rotterdam e definiram a SOP como a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1- oligoanovulação; 2- hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 3- ovários com característica policística à ultrassonografia (AZZIZ et al., 2004).

Em 2006 *The Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS Society) definiu seu posicionamento em relação ao diagnóstico de SOP, no qual considerou o excesso androgênico, clínico ou laboratorial, como uma característica obrigatória. De acordo com a AE-PCOS Society, para o diagnóstico da síndrome são necessários, além do hiperandrogenismo, a

presença de oligoanovulação, com ou sem ovários policísticos à ultrassonografia (AZZIZ et al., 2006).

A disfunção menstrual consiste em amenorreia (ausência de menstruação por três ciclos consecutivos ou ausente por 6 meses) ou oligomenorreia (ciclo com intervalo igual ou maior que 35 dias). Ovário é de aspecto policístico quando a ultrassonografia pélvica (ou transvaginal) evidencia 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm ou volume ovariano maior que 10 cm³ (AZZIZ et al., 2004).



Figura 1 - Ultrassonografia evidenciando ovários com características policísticas (Arquivo da pesquisa)

No Consenso de Rotterdam, o sinal mais relevante de hiperandrogenismo clínico é o hirsutismo, pelo terminal presente em mulheres e distribuídos no corpo conforme o padrão masculino (YILDIZ et al., 2009). Acne e alopecia androgênica são considerados sinais secundários, quando encontrados isoladamente e na ausência de hiperandrogenemia e de disfunção menstrual não são suficientes para definir o hiperandrogenismo (AZZIZ et al., 2004; FAUSER et al., 2012).

O hirsutismo é avaliado através da escala modificada de Ferriman e Gallwey, na qual avalia-se a presença de pelos no lábio, queixo, tórax, abdômen superior, abdômen inferior, braço, coxa, parte superior das costas e parte inferior das costas. Cada uma dessas áreas é pontuada numa escala de 0 a 4, onde zero indica que não existe crescimento terminal do pelo e

4 indica um crescimento completo do pelo terminal masculino. O hirsutismo está presente se o escore for igual ou maior que 8 (COOK; BRENNAN; AZZIZ, 2011).

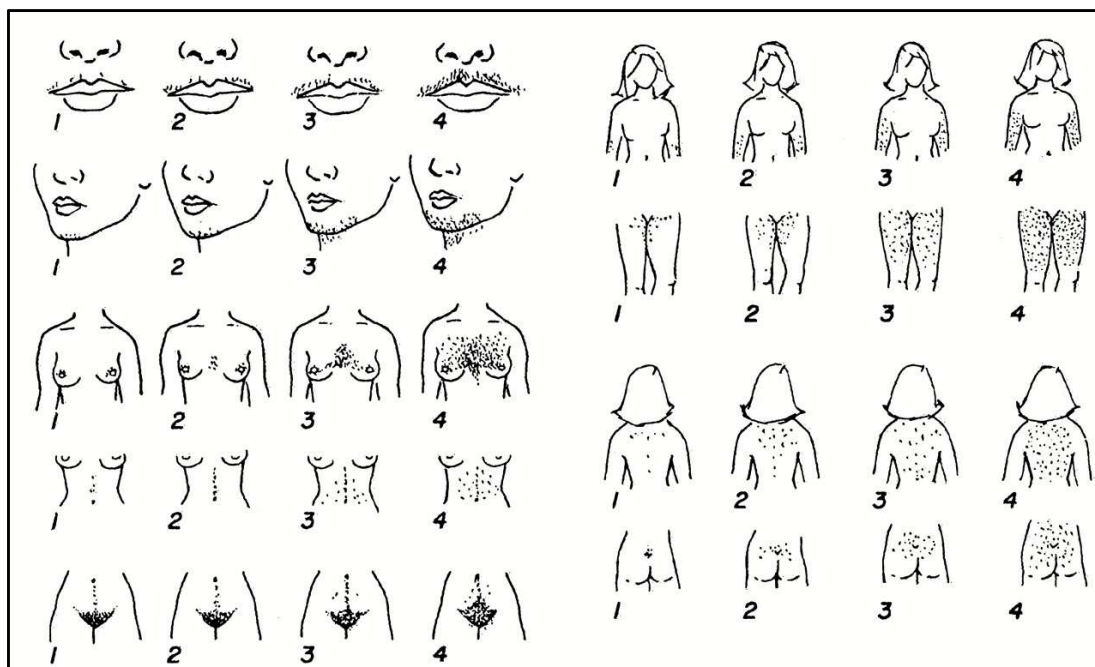


Figura 2 - Escala modificada de Ferriman e Gallwey



Figura 3 - Paciente do arquivo da pesquisa

De acordo com os critérios diagnósticos do Consenso de Rotterdam é possível compor 10 arranjos fenotípicos diferentes, que compreendem desde pacientes que apresentam essas quatro manifestações (disfunção menstrual, hiperandrogenismo clínico, hiperandrogenemia, ovário de aspecto policístico) até pacientes com apenas duas delas (AZZIZ, 2006). Considerando excesso androgênico clínico ou laboratorial como um único critério é possível obter-se quatro fenótipos:

- A: oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- B: oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial;
- C: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- D: oligoanovulação + ovário policístico.

Sendo A e B considerados os fenótipos clássicos da SOP; C, o ovulatório e D, o não-hiperandrogênico (CARVAJAL G; HERRERA G; PORCILE J, 2010).

2.2 PREVALÊNCIA DE SOP

A literatura aponta uma ampla variação na prevalência de SOP em mulheres em idade reprodutiva, com taxas que abrangem de 2 a 20% (ALVES et al., 2015; ANTUNES; RICCI; MACEDO, 2014; HABIB et al., 2016; SIRMANS; PATE, 2013; YILDIZ et al., 2012). Características regionais da população em estudo, bem como o critério diagnóstico adotado, implicam na grande variação da prevalência de SOP (MELO et al., 2011). Um estudo de prevalência realizado em Salvador - Bahia com amostra randomizada de mulheres atendidas na atenção primária de saúde, utilizando critérios diagnósticos do Consenso de Rotterdam, estimou a prevalência de 8,5% (IC 95%: 6,8 – 10,6) (GABRIELLI; AQUINO, 2012).

As prevalências de cada um dos fenótipos também variam de acordo com características étnicas e ambientais. Os diversos estudos apontam que o fenótipo A é o mais prevalente, no entanto, em termos de taxas de prevalências dos fenótipos, há muitas divergências. A literatura descreve taxas de prevalências do fenótipo A na amplitude de 48,2% a 72%; fenótipo B de 2,3% a 30,7%; fenótipo C de 0,7% a 20%; fenótipo D de 1% a 46,7% (CARMINA et al., 2005; CARVAJAL G; HERRERA G; PORCILE J, 2010; CLARK et al., 2014; DAAN et al., 2014; FREIRE et al., 2012; KIM et al., 2014; LADRÓN DE GUEVARA et al., 2014; MARCH et al., 2010; MOGHETTI et al., 2013; PANIDIS et al., 2012).

2.3 ETIOLOGIA DA SOP

A etiologia da SOP ainda não foi completamente esclarecida, admite-se que tenha uma origem multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais (COSTA; VIANA; OLIVEIRA, 2007). Os fatores ambientais que influenciam no desenvolvimento da SOP podem ocorrer tanto no período pré-natal quanto após o nascimento. Alterações do ambiente intrauterino como etilismo, tabagismo e, principalmente, a exposição do feto a um excesso de andrógenos podem implicar na patogenia da doença. Dados experimentais mostram que androgenização pré-natal em animais condicionam muitas das características da SOP, por aumentar a expressão de genes envolvidos com a lipogênese (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006; WEN et al., 2007). Dentre os fatores ambientais pós-nascimento, destaca-se uma dieta rica em gorduras saturadas e com baixo teor em fibras, que está associada a níveis mais altos de andrógenos circulantes e também favorece o desenvolvimento de obesidade (CARVALHO, 2009).

Diversas vias bioquímicas também têm sido implicadas na patogênese da SOP. Muitos

genes destas vias têm sido testados, incluindo genes envolvidos na biossíntese e metabolismo de hormônios esteroides e gonadotrofinas, na obesidade e regulação de energia, genes relacionados à secreção e ação da insulina, entre outros (ANTUNES; RICCI; MACEDO, 2014; GOODARZI et al., 2011; TEHRANI et al., 2013). O quadro abaixo relaciona os genes candidatos envolvidos na patogênese da SOP, bem como sua expressão gênica e função.

Quadro 1- Genes envolvidos na patogênese da SOP (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006)

GENES CANDIDATOS (LOCALIZAÇÃO CROMOSSÓMICA)	EXPRESSÃO	
	GENÉTICA	FUNÇÃO
Genes envolvidos na esteroidogênese ovariana e adrenal:		
CYP11a (15q23-24)	Enzima scc CitP450	Conversão do colesterol para progesterona
CYP21 (6p21.3)	Enzima 21-hidroxilase	Conversão da 17-OHP para 11- deoxicortisol
CYP17 (10q24.1)	Enzima P450c17 α	Conversão da pregnenolona e progesterona em DHEA e androstenediona
CYP19 (15q21)	P450 arom	Conversão de androgênios em estrogênios
Genes envolvidos nos efeitos dos esteróides:		
Gene do receptor de androgênios (Xq11.2)	Receptor de androgênios	Fator de transcrição nuclear
Gene da SHBG (17p13.2)	SHBG	Regula o acesso de androgenios à tecidos alvos
Genes envolvidos na regulação e ação gonadotrópica:		
Gene da LH (19q13.32)	Subunidade β de LH	Responsável para a especificidade da LH
Gene da FSH (5q11.2)	Folistatina	Proteína de ligação de alta afinidade para a ativina
Genes envolvidos na ação e secreção da insulina:		
Gene da insulina (11p15.5)	-	Ação e secreção de insulina
Gene do receptor da insulina (19p13.3)	Receptor da insulina	Ação e secreção de insulina
Gene de substratos do receptor à insulina (2q36)	Substratos de receptores de insulina	Promove as atividades metabólicas da insulina
Gene calpaína-10 (2q37.3)	Calpain-10 (protease cisteína)	Ação e secreção de insulina
Genes envolvidos na homeostase da energia:		
Gene da leptina (7q31.3-32.1)	Leptina (adipocitocina)	Metabolismo energético
Adiponectina (3q27)	Adiponectina	Metabolismo energético
Gene de PPAR- γ (3p25)	PPAR- γ	Fator de transcrição envolvido na adipogênese, metabolismo energético e receptor funcional para as tiazolidinedionas
Genes envolvidos na inflamação crônica:		
TNF α	TNF α	Citocina do adipócito
Gene TNFR2	Receptor TNF	Mediador de ações de TNF α
IL6	IL6	Estimulação do eixo hipotálamo- hipófise-suprarrenal e modulação do metabolismo lipídico

2.4 FISIOPATOLOGIA DA SOP

Muitos estudos indicam que o hiperandrogenismo e a resistência insulínica (RI) com a hiperinsulinemia compensatória são alterações preponderantes na fisiopatologia da SOP (KANDARAKI; CHRISTAKOU; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2009; LEÃO, 2014; LIM et al., 2012).

O hiperandrogenismo é uma característica marcante da SOP, no entanto não está presente em todos os fenótipos dos critérios diagnósticos de Rotterdam, ocorre em aproximadamente 53% dos casos (DAAN et al., 2014). Vários mecanismos estão envolvidos na elevação do nível de andrógenos na SOP: disfunções no próprio ovário, em que há maior quantidade de folículos pré-antrais ou defeitos inerentes a esses folículos, onde as células da teca convertem mais facilmente os precursores dos andrógenos em testosterona (LOMBARDI et al., 2012; WALTERS; ALLAN; HANDELSMAN, 2008; WEN et al., 2007); aumento da pulsatilidade de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) por defeito primário do eixo neuroendócrino, com maior liberação de hormônio luteinizante (LH); e hiperinsulinemia (COSTA; VIANA; OLIVEIRA, 2007; LEÃO, 2014).

A resistência insulínica (RI) ocorre devido às alterações pós-receptor de insulina, como excesso de fosforilação dos resíduos de serina, depleção de adenosina e deficiência do fator de transcrição peroxisome proliferator activated receptor (PPAR-gama) (LEÃO, 2014; YARAK; HASSUN, 2005). A RI não é um achado universal em mulheres com SOP, está presente entre 25 a 70% destas, sendo mais frequente nos fenótipos clássicos (FAUSER et al., 2012; JOVANOVIC; CARMINA; LOBO, 2010; LEÃO, 2014; MOGHETTI et al., 2013; WILTGEN; SPRITZER, 2010).

Para compensar a RI, há uma maior produção de insulina, que por sua vez estimula uma produção excessiva de andrógenos através de várias vias: por aumentar a expressão do fator de transcrição Kruppel-like fator 15 (KLF-15) o qual, além de estimular a adipogênese, aumenta a atividade da enzima 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 5, responsável pela conversão periférica de androstenediona em testosterona; por estimular a androgênese ovariana via aumento da secreção de LH e do fator semelhante à insulina (IGF-1), além de suprimir a produção hepática da proteína carregadora do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1); por suprimir a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), elevando a biodisponibilidade androgênica e, juntamente com a leptina, aumentando a frequência dos pulsos de GnRH, que favorece a secreção de LH (LEÃO, 2014; YARAK; HASSUN, 2005).

2.4.1 Síndrome Metabólica

A associação entre RI e risco de doença cardiovascular (DCV) é referida desde o final da década de 60. A partir das publicações de Reaven (1988) e Kaplan (1989) o tema ganhou maior importância na literatura. Em seus artigos, esses autores argumentam sobre a coexistência frequente de fatores de risco para DCV em um mesmo indivíduo, como a redução da tolerância à glicose, a dislipidemia e a hipertensão. Consideraram a RI como um nexo causal entre esses fatores, presumiram a obesidade como amplificadora da redução da sensibilidade tissular à insulina e propuseram a existência de uma síndrome metabólica (SM), denominada de “síndrome X”, por Reaven, e de “Quarteto Mortal”, por Kaplan (FOSS-FREITAS et al., 2012; OLIVEIRA; LIMA; SOUZA, 2007; SPRITZER, 2014). A RI leva à perda da supressão de ácidos graxos livres do tecido adiposo, contribuindo para a dislipidemia, o que induz a disfunção endotelial e estado inflamatório crônico (FILHO et al., 2013; MARTINS et al., 2009).

Há muitas definições de SM, as que se destacam são as elaboradas pelo *National Cholesterol Education Program* (NECEP), pela *International Diabetes Federation* (IDF) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2009, várias entidades científicas relacionadas ao estudo de doenças cardiovasculares e diabetes realizaram uma força-tarefa, na tentativa de harmonizar as diversas definições de SM. Esse consenso recomenda para a medida da circunferência abdominal usar pontos de cortes estabelecidos para cada população. Para a população brasileira recomenda-se usar como referência os mesmos valores estabelecidos para população do Sul da Ásia (80 cm para as mulheres), até que estudos populacionais realizados no Brasil definam valores mais específicos (ALBERTI et al., 2009). Essa definição, adotada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (MALACHIAS et al., 2016), considera o diagnóstico de SM a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (cintura da mulher ≥ 80 cm), hipertensão arterial (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg), elevação da glicemia (nível no jejum ≥ 100 mg/dL ou com diagnóstico de diabetes tipo 2), triglicerídeos elevados (≥ 150 mg/dL ou em tratamento) e redução de colesterol HDL (< 50 mg/dL ou em tratamento) (ALBERTI et al., 2009).

2.4.2 Relação entre SOP e Síndrome Metabólica

Muitos estudos demonstram que, em geral, as mulheres com SOP têm maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, comparadas com grupos controles (FREIRE et al., 2012; MARTINS et al., 2009; MELO et al., 2011; SPRITZER, 2014;

WILD et al., 2010, 2011; WILTGEN; SPRITZER, 2010). Claramente na maioria das mulheres com os fenótipos clássicos, nos quais o hiperandrogenismo está presente, são encontradas alterações que sugerem o aumento da aterogênese, como a dislipidemia e a obesidade. No entanto, há pouca informação se os riscos cardiovasculares dizem respeito a todos os fenótipos da SOP, cujo espectro é amplo e se estende desde mulheres com sinais evidentes de hiperandrogenismo e amenorreia àquelas que não apresentam características de hiperandrogenismo ou apresentam ciclos regulares. Recentemente vem se discutindo que, em termos de doenças cardiovasculares e riscos metabólicos, nem todas as mulheres com SOP devem ser consideradas iguais (JOVANOVIĆ; CARMINA; LOBO, 2010).

Os distúrbios metabólicos da SOP estão relacionados principalmente ao hiperandrogenismo e à hiperinsulinemia compensatória, ocorrem independente da obesidade e são mais prevalentes nos fenótipos considerados clássicos (LEÃO, 2014; MOGHETTI et al., 2013; ROMANO et al., 2011). Em relação aos distúrbios metabólicos nos fenótipos não-clássicos, alguns estudos demonstraram que a SOP ovulatória é um fenótipo mais leve, com características menos predominantes de resistência à insulina; e que o fenótipo não-hiperandrogênico é ainda mais suave, sugerindo que o excesso de androgênios *per se* contribui significativamente para o perfil de risco metabólico e cardiovascular (JOVANOVIĆ; CARMINA; LOBO, 2010). Devido a essas variações fisiopatológicas entre os fenótipos da SOP, cada um deles está associado a um risco metabólico diferente (CARMINA et al., 2005; KIM et al., 2014; LADRÓN DE GUEVARA et al., 2014; YILDIZ et al., 2012).

A obesidade, presente de 30 a 70% dos casos de SOP, apresenta um efeito aditivo nos fatores de riscos metabólicos, devido ao agravamento da resistência insulínica (ROMANO et al., 2011). O tecido adiposo secreta uma variedade de moléculas bioativas denominadas adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina, interleucina-6, fator de necrose tumoral-alfa), que modulam vários processos fisiológicos como exemplos: a regulação da sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose e dos lipídeos e o funcionamento dos sistemas de coagulação e inflamação. A adiponectina, a mais recente adipocitocina descoberta, parece apresentar propriedades antiaterogênicas, anti-inflamatórias e regular a sensibilidade à ação da insulina, vem sendo objeto de estudos na tentativa de elucidar a relação da obesidade com as patologias a ela relacionadas. Baixas concentrações de adiponectina também estão diretamente associadas ao desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade e à resistência insulínica (VIEIRA et al., 2009).

A literatura aponta para a existência de alterações em vários marcadores de doenças cardiovasculares e metabólicas em grupos de obesos. Alguns desses marcadores estão

frequentemente presentes em mulheres com SOP, mesmo nas magras. A evidência sugere que nessas mulheres, apesar do índice de massa corpórea (IMC) normal, há muitas vezes uma alteração na composição corporal, com um aumento na distribuição de gordura abdominal, que por sua vez está correlacionada com a resistência insulínica e alteração na secreção de adipocitocinas (JOVANOVIĆ; CARMINA; LOBO, 2010). Provavelmente, isso se deve ao hiperandrogenismo, que aumenta a expressão de genes envolvidos na lipogênese predispondo ao acúmulo de gordura, particularmente na cavidade abdominal (LEÃO, 2014).

Dentre os distúrbios do metabolismo presentes em pacientes com SOP destaca-se a SM, essa associação tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos (DAAN et al., 2014). Comparada com a população em geral, mesmo quando pareados por idade e IMC, a prevalência de SM é maior na população de mulheres com SOP, especialmente em pessoas afetadas pela presença de acantose *nigricans*, marcador clínico relacionado com RI, indicando a importância da hiperinsulinemia compensatória na fisiopatologia dos distúrbios metabólicos (JOVANOVIĆ; CARMINA; LOBO, 2010). A literatura aponta uma variação da prevalência de SM em mulheres com SOP que abrange taxas de 10 a 46,4% (ALVES et al., 2015; COSTA; VIANA; OLIVEIRA, 2007; DE AVILA et al., 2014; KANDARAKI; CHRISTAKOU; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2009; SOARES et al., 2008). Para explicar essa associação, existe a proposta de um círculo vicioso que pode iniciar no período neonatal ou mesmo pré-natal nestas mulheres com SOP (Figura 2) em que o excesso de androgênios favorece o aumento de gordura visceral abdominal; e o aumento de gordura visceral faz aumentar a secreção de vários mediadores que favorecem diretamente (seta branca) a produção de androgênios pelos ovários e adrenais ou indiretamente (seta preta) através da resistência insulínica com hiperinsulinemia (ANZAI, 2015).

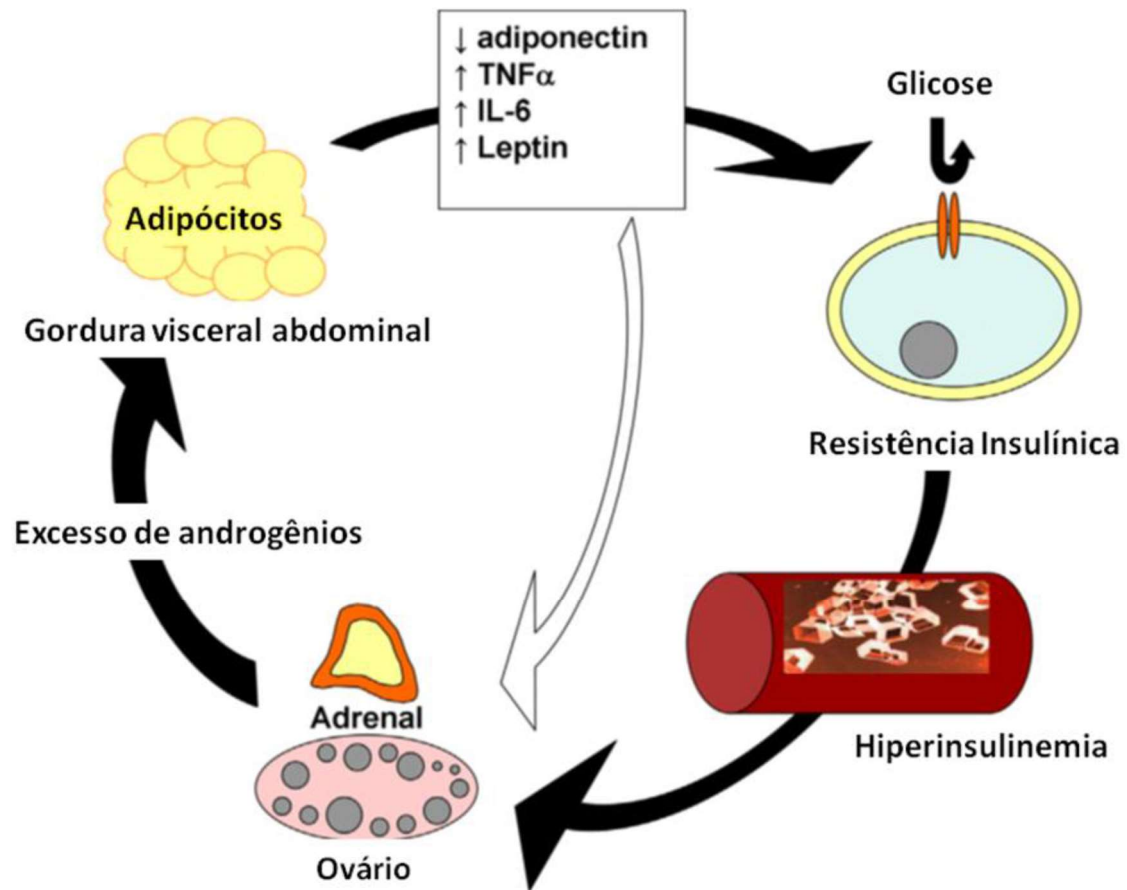
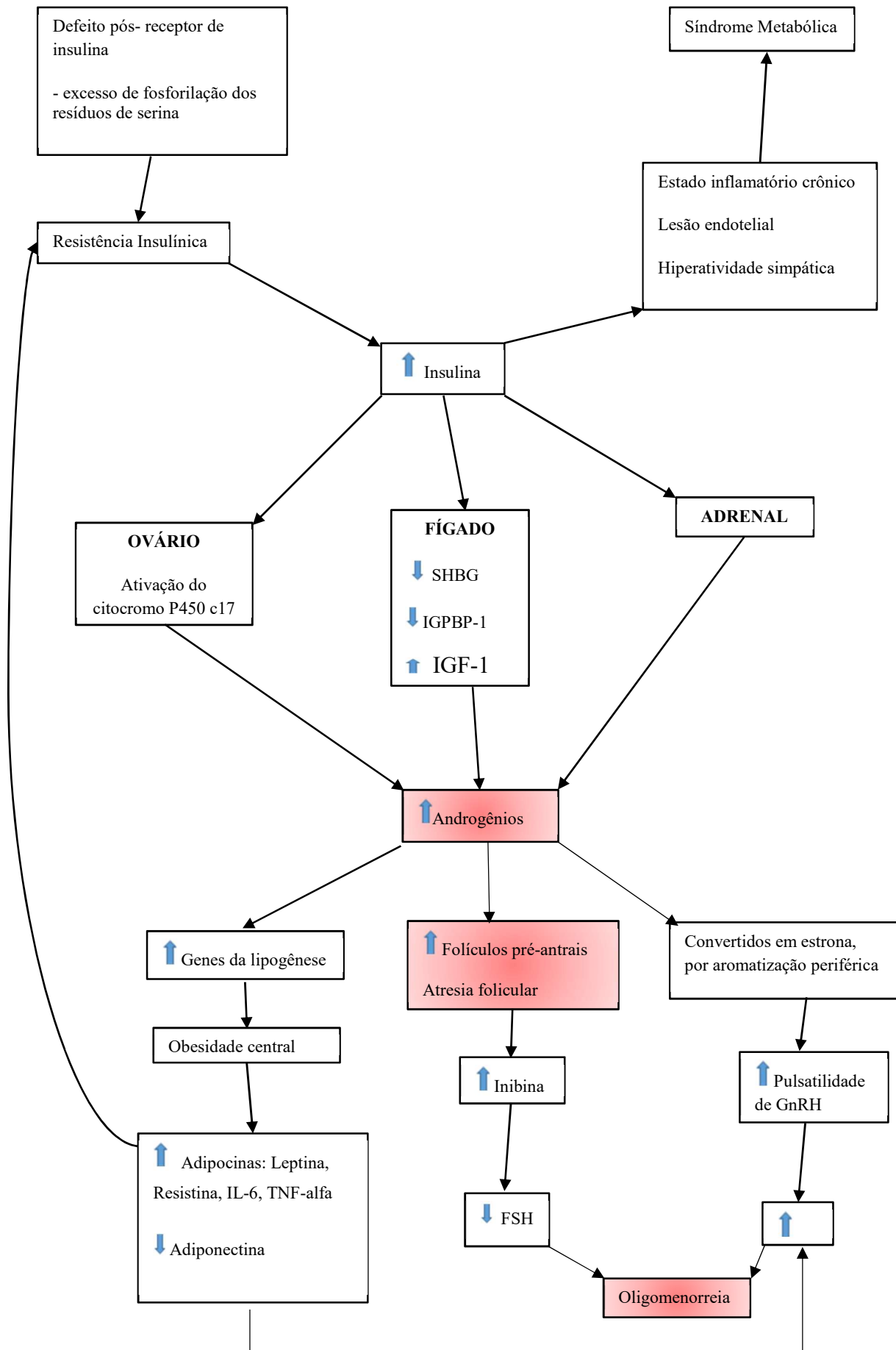


Figura 4 - Mecanismo proposto para explicar as interações entre resistência à insulina e os efeitos metabólicos da síndrome dos ovários policísticos (ANZAI, 2015)

Figura 5 - Modelo teórico: relação entre SOP (caixas vermelhas), obesidade e SM

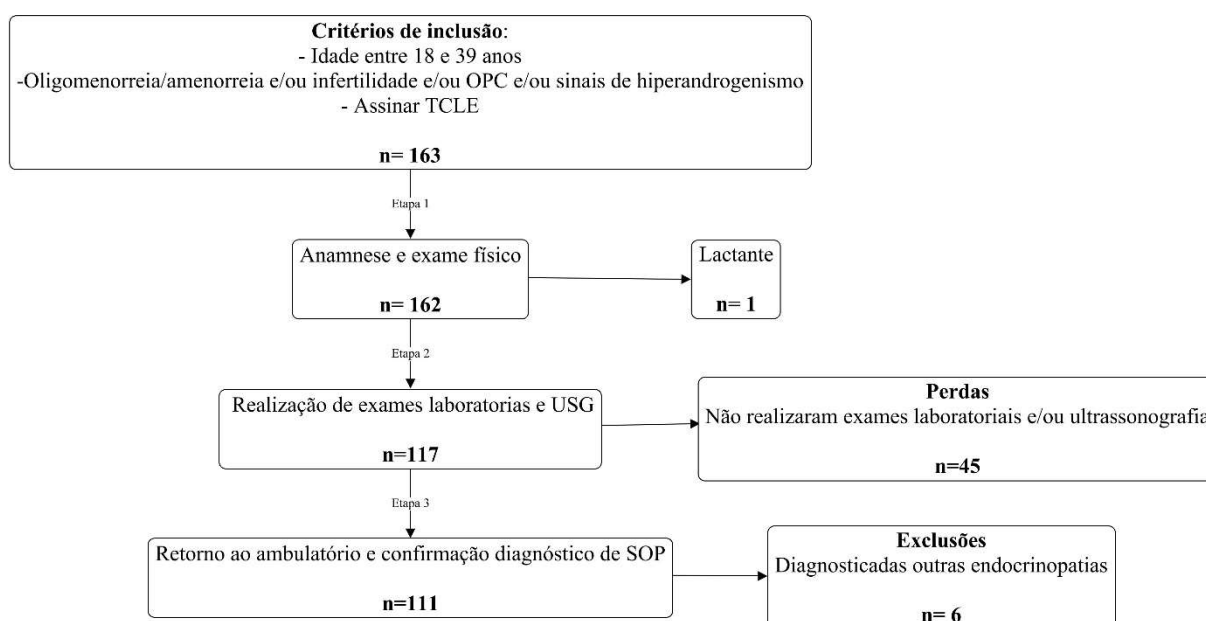


3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo descritivo, observacional, transversal.

3.2 FLUXOGRAMA



Durante o período do estudo, entre junho de 2015 e novembro de 2016, compareceram ao ambulatório de ginecologia 163 mulheres que atendiam aos critérios de inclusão, pelas queixas clínicas. Destas, seis foram excluídas por apresentarem outras endocrinopatias: hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia (n=1), hipertireoidismo (n=2), hipotireoidismo (n=1), hiperprolactinemia (n=2) e uma por ser lactante. Houve perda de 45 participantes por não terem realizado todos os exames laboratoriais e/ou ultrassonografia pélvica.

3.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC- UFPE) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

3.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída pelas pacientes aprazadas para os ambulatórios de ginecologia e endocrinologia e as que apresentavam queixas de oligomenorreia, amenorreia, excesso de pelos ou infertilidade eram encaminhadas à pesquisadora que aplicava os critérios de inclusão por meio da avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica.

3.4.1 Critérios de inclusão

- Mulheres em idade reprodutiva, entre 18 e 39 anos;
- Mulheres com oligomenorreia ou amenorreia secundária e/ou hiperandrogenismo e/ou imagem ultrassonográfica de ovários de aspecto micropolicístico, caracterizando o diagnóstico de SOP segundo os critérios de Rotterdam;

3.4.2 Critérios de exclusão

- Mulheres com outras endocrinopatias associadas à anovulação;
- Gestantes, lactantes ou mulheres em uso de anticoncepcionais hormonais.

3.4.3 Tipo de amostragem

Amostragem não probabilística e acidental.

3.4.4 Tamanho da amostra e processo de amostragem

O tamanho da amostra é de 111 pacientes, considerando uma prevalência de SOP de 8,5% (GABRIELLI; AQUINO, 2012).

O cálculo da amostra para proporções, população finita enumerável = infinita:

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{e^2}$$

em que:

z = quartil da normal padrão (1,96, quando considerado um coeficiente de confiança de 95%, ou seja, 5% de significância);

p = proporção estimada para cada categoria. Nessa pesquisa p foi fixado em 8,5%;

e = erro amostral. Deseja-se que a diferença entre o proporção real e a estimada seja de até 5,05%. Logo $e = 0,0505$.

EXEMPLO:

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{e^2}$$

$$= \frac{1,96^2 \times 0,08 \times (1 - 0,08)}{0,0505^2} = \frac{3,84 \times 0,08 \times 0,92}{0,0026} = \frac{0,2826}{0,0026} = 110,81 \approx 111$$

3.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

3.5.1 Variáveis dependentes

Síndrome Metabólica, considerada quando presente pelo menos três dos cinco critérios (ALBERTI et al., 2009):

- **Circunferência abdominal:** medida da circunferência do abdome com fita métrica à meia distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Considerada aumentada quando maior ou igual a 80 cm.
- **Pressão Arterial:** medida da pressão na artéria braquial através de esfigmomanômetro analógico. **Pressão Arterial Sistólica** corresponde ao do primeiro batimento regular audível (fase I de Korotkoff) e foi considerada elevada quando ≥ 130 mmHg. **Pressão Arterial Distólica** corresponde ao último batimento regular audível (fase V de Korotkoff) e foi considerada elevada quando ≥ 85 mmHg (MALACHIAS et al., 2016).
- **Glicemia de jejum:** medida do nível de glicose sérica após no mínimo 8 horas sem ingestão calórica. Considerada elevada quando ≥ 100 mg/dL (LYRA et al., 2016).
- **Triglicerídeos:** medida do nível sérico de triglicerídeos após no mínimo 8 horas sem ingestão calórica. Considerado elevado quando ≥ 150 mg/dL.
- **Colesterol HDL:** medida do nível sérico de lipoproteínas de alta densidade após no mínimo 8 horas sem ingestão calórica. Considerado baixo quando < 50 mg/dL.

Síndrome metabólica foi categorizada em presente e ausente.

Resistência Insulínica (RI) avaliada pelo índice HOMA-IR (*homeostatic model assessment — insulin resistance*), que é calculado pela fórmula: glicemia de jejum (mmol/L) multiplicado por insulina de jejum (μ U/mL), dividido por 22,5. RI é considerado presente se $\text{HOMA-IR} \geq 2,7$ (GELONEZE et al., 2009). RI categorizado em PRESENTE e AUSENTE.

Tolerância à glicose diminuída avaliada pelo nível da glicemia duas horas após ingestão de uma solução com 75 g de glicose anidra (teste de tolerância oral à glicose 75 - TOTG). Considerada tolerância à glicose diminuída, se a glicemia após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose anidra for ≥ 140 e < 200 mg/dL (LYRA et al., 2016).

Índice de massa corpórea (IMC): definido como o resultado da divisão da massa corporal (Kg) pelo quadrado da altura (m²). Agrupado em 3 categorias:

- normal (IMC < 25 kg/m²);
- sobrepeso (IMC ≥ 25 e < 30 kg/m²);
- obesidade (IMC ≥ 30kg/m²) (GODOY-MATOS et al., 2010).

3.5.2 Variáveis independentes

Síndrome dos Ovários Policísticos definida conforme os critérios de Rotterdam, pela presença de dois dos seguintes critérios (AZZIZ et al., 2004; FAUSER et al., 2012):

- **Oligoanovulação:**
 - **Oligomenorreia:** ciclo menstrual com intervalo igual ou maior que 35 dias;
 - **Amenorreia:** considerada como a ausência de menstruação por três ciclos consecutivos ou por 6 meses. Categorizada em SIM e NÃO.
- **Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial:**
 - **Hirsutismo** utilizado no presente estudo para caracterizar o hiperandrogenismo clínico. (AZZIZ et al., 2004). Foi avaliado pela escala modificada de Ferriman e Gallwey (FG). Hirsutismo foi considerado presente se a escala de FG ≥ 8 (FIGURA 1) (COOK; BRENNAN; AZZIZ, 2011). Hirsutismo foi categorizado em PRESENTE ou AUSENTE.
 - **Testosterona total** parâmetro utilizado para avaliar o hiperandrogenismo laboratorial, considerado presente quando o nível sérico foi maior ou igual a 80 ng/dL (REHME, MARTA FRANCIS BENEVIDES et al., 2013).
- **Ovário policístico (OPC)** foi considerado quando volume ovariano > 10 cm³ (AZZIZ et al., 2004). Categorizada em PRESENTE ou AUSENTE.

SOP foi categorizada em quatro fenótipos:

- A (clássico): oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- B (clássico sem OPC): oligoanovulação+ hiperandrogenismo clínico ou laboratorial;
- C (ovulatório): hiperandrogenismo clínico ou laboratorial + ovário policístico;
- D (não-hiperandrogênico): oliganovulação + ovário policístico

Idade definida pelo número de anos completos no momento do atendimento ambulatorial. Categorizada em 5 grupos:

- 18 ┤ 20 anos;
- 20 ┤ 25 anos;
- 25 ┤ 30 anos;
- 30 ┤ 35 anos;
- 35 ┤ 40 anos.

3.6 COLETA DOS DADOS

Etapa 1

As pacientes com queixas de oligomenorreia/amenorreia e/ou infertilidade e/ou sinais de hiperandrogenismo e/ou imagem ultrassonográfica de ovário policístico (provenientes de outros ambulatorios) eram encaminhadas à pesquisadora. Aquelas consideradas elegíveis foram convidadas a participar do estudo e as que concordaram assinaram o TCLE após leitura (APÊNDICE A).

Conforme o roteiro da coleta de dados da pesquisa (APÊNDICE B) inicialmente foi feita a anamnese detalhada, com os antecedentes ginecológicos e obstétricos. A seguir em uma balança antropométrica mecânica da marca Filizola foram avaliados o peso e altura da paciente descalça e em posição ortostática. Aferição da pressão arterial sistêmica foi feita de acordo com as recomendações da Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, após 5 minutos de repouso, usando esfigmomanômetro analógico da marca Incoterm: o manguito insuflado rapidamente e depois desinsuflado, observando no manômetro o ponto do primeiro batimento regular audível (fase I de Korotkoff), que corresponde a pressão sistólica e o último batimento regular audível, que corresponde a pressão diastólica (fase V de Korotkoff) (MALACHIAS et al., 2016).

A seguir era feita a avaliação da presença e distribuição dos pelos terminais e quantificação do hirsutismo, segundo a escala de Ferriman Gallwey (FIGURA 1). A medida da cintura abdominal foi feita com a paciente em posição ortostática e relaxada, utilizando uma fita métrica, à meia distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior.

Nessa etapa eram solicitados os exames laboratoriais e a ultrassonografia, ambos realizados nos hospitais de origem.

Etapa 2

As pacientes voltavam ao hospital em jejum de no mínimo 8 horas e no laboratório de análises clínicas foram coletados 10 mL de sangue por meio de punção venosa na fossa antecubital, essa amostra era dividida em dois tubos de ensaio secos, centrifugados a 3.500 rotações por minuto. Para análise das dosagens séricas dos hormônios, um dos tubos de ensaio era processado por quimioluminescência na máquina Architect I 2000, Abbott®; para a avaliação da glicemia, triglicerídeos e HDL-colesterol, o outro tubo de ensaio era processado por espectrofotometria na máquina Au680, Beckman Coulter®.

Para excluir outras endocrinopatias que causam oligoanovulação, foram dosados os níveis séricos de prolactina, 17-hidroxiprogesterona, TSH e T4 livre. Para excluir hipogonadismo hipogonadotrófico foi dosado FSH e LH. Para exclusão de gravidez foi realizada a dosagem de β -hCG.

Em todas as pacientes foi realizada a ultrassonografia pélvica nos serviços de imagem dos dois hospitais, por via transvaginal nas pacientes não virgens e por via abdominal, nas virgens e medido o volume do ovário, calculado pela fórmula: $0,5 \text{ versus profundidade versus largura versus comprimento}$.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1 Organização do banco de dados e *softwares* utilizados

Os dados foram inseridos no *software* Excel e analisados no programa estatístico R em sua versão 3.3.1 que se encontra disponível gratuitamente em <http://www.r-project.org>. Os gráficos apresentados foram produzidos no R e no Excel, versão 2010.

3.7.2 Análises Descritivas

Inicialmente efetuou-se a análise descritiva das variáveis do estudo. Algumas variáveis quantitativas foram dicotomizadas satisfazendo os critérios descritos na metodologia. Para as variáveis contínuas utilizou-se a média e a mediana como medidas de tendência central e o desvio padrão como medida de dispersão. As prevalências de risco metabólico, da resistência insulínica e da obesidade foram estimadas de forma pontual e intervalar com 95% de confiança em cada fenótipo da SOP. Recorreu-se ao diagrama de caixa para avaliar inicialmente possíveis

associações da síndrome metabólica com as seguintes variáveis: índice HOMA-IR, idade e IMC. Além disso, associações do índice HOMA-IR com IMC também foram avaliadas.

3.7.3 Análises Univariadas

Para as variáveis quantitativas inicialmente avaliou-se as suposições de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Sendo a suposição de normalidade válida, a suposição de homogeneidade foi avaliada pelo teste de Bartlett e na ausência de normalidade o teste de Levene modificado foi aplicado. A comparação de médias dessas variáveis entre indivíduos com e sem síndrome metabólica foi realizada pelo teste t (quando a suposição de normalidade foi verificada) e pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (na ausência de normalidade). Por outro lado, a comparação da prevalência da síndrome metabólica, da resistência insulínica e obesidade entre os fenótipos da SOP foi realizada por meio da ANOVA, quando a suposição de normalidade e homogeneidade foram aceitas, e pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, na ausência de normalidade. Para as variáveis qualitativas foi empregado o teste exato de Fisher.

3.7.4 Análises Multivariadas

A fim de identificar os possíveis fatores associados à síndrome metabólica e a resistência insulínica testou-se a relação entre esses desfechos e as variáveis do estudo. Em particular, foram estimadas as razões de chances entre os fenótipos para o desenvolvimento da síndrome metabólica e da resistência insulínica. Um intervalo de 90% de confiança foi obtido pelo método Delta e o valor- p apresentado. A associação de outras variáveis foi avaliada pelo modelo de regressão logística sob o processo de seleção de variáveis *stepwise forward*. As variáveis foram mantidas no modelo final quando apresentaram valor- $p < 0,05$ de acordo com o teste da razão da máxima verossimilhança. Finalmente foram estimadas as razões de prevalência para cada uma dessas variáveis com seus respectivos intervalos de confiança (IC: 95%).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IMIP (instituição proponente), com o parecer número 1.050.636 e pelo Comitê de Ética da UFPE- CCS (instituição coparticipante), parecer número 1.076.206.

Todas as pacientes foram esclarecidas quanto aos riscos e benefícios relacionados aos procedimentos e à pesquisa, leram com a pesquisadora o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE (**APÊNDICE A**) e aquelas que concordaram em participar do estudo o assinaram.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

4.1.1 Características das mulheres segundo os aspectos demográficos, clínicos, hormonais e metabólicos

Foram estudadas 111 mulheres entre 18 e 39 anos de idade atendidas no HC-UFPE e IMIP no período de junho de 2015 a novembro de 2016.

As características das mulheres participantes do estudo segundo os aspectos demográficos, clínicos, hormonais e metabólicos encontram-se na Tabela 1. A faixa etária dos 20 aos 30 anos compreendeu mais da metade das pacientes (54%). Em relação ao IMC, 23,4% apresentavam sobrepeso e 44,1% eram obesas. A quase totalidade das pacientes (83,8%) referia oligomenorreia ou amenorreia secundária e o hirsutismo foi identificado em 87 mulheres (78,4%). RI foi identificado em 39,6% das pacientes. A síndrome metabólica foi observada em 33,6 %. A presença de ovários com aspecto policístico (OPC) à ultrassonografia foi identificada em 83,3% das mulheres.

Na avaliação dos componentes da síndrome metabólica, os mais frequentes foram o aumento da circunferência abdominal, presente em 65,8%, seguido da diminuição do nível sérico de HDL-colesterol, identificado em 54,1% das pacientes e da elevação dos níveis de triglicerídeos, em 35,1% dos casos.

4.1.2 Prevalência dos fenótipos da SOP

A classificação das pacientes nos quatro fenótipos da SOP é apresentada no Gráfico 1. Observa-se que 54,1% atendiam aos critérios do fenótipo A, 11,7 % foram classificadas como B, 14,4% eram C e 19,8% encontravam-se no fenótipo D.

Tabela 1 - Características clínicas, hormonais e metabólicas das pacientes com SOP. HC-UFPE/IMIP/Recife, 2016.

Variáveis	n	%
Idade		
18 -20	16	14,4
20 -25	23	20,7
25 -30	37	33,3
30 -35	25	22,5
35 -40	10	9,1
IMC		
< 25 kg/m ²	36	32,4
25 -30 kg/m ²	26	23,4
≥ 30 kg/m ²	49	44,1
Oligomenorreia/amenorreia	93	83,8
Hirsutismo	87	78,4
CA ≥ 80 cm	73	65,8
HDL < 50 mg/dL	60	54,1
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	39	35,1
PA ≥ 130/85 mmHg	25	22,5
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL	8	7,2
RI	44	39,6
Tolerância à glicose diminuída	8	7,2
Testosterona Total ≥ 80 mg/dL	11	9,9
OPC	98	83,3
Síndrome metabólica	34	33,6

IMC= Índice de Massa Corpórea; CA= Circunferência Abdominal; PA= Pressão Arterial; RI= Resistência Insulínica; OPC= Ovário Policístico.

Gráfico 1 Distribuição dos casos de SOP segundo os fenótipos. HC-UFPE/IMIP/Recife, 2016

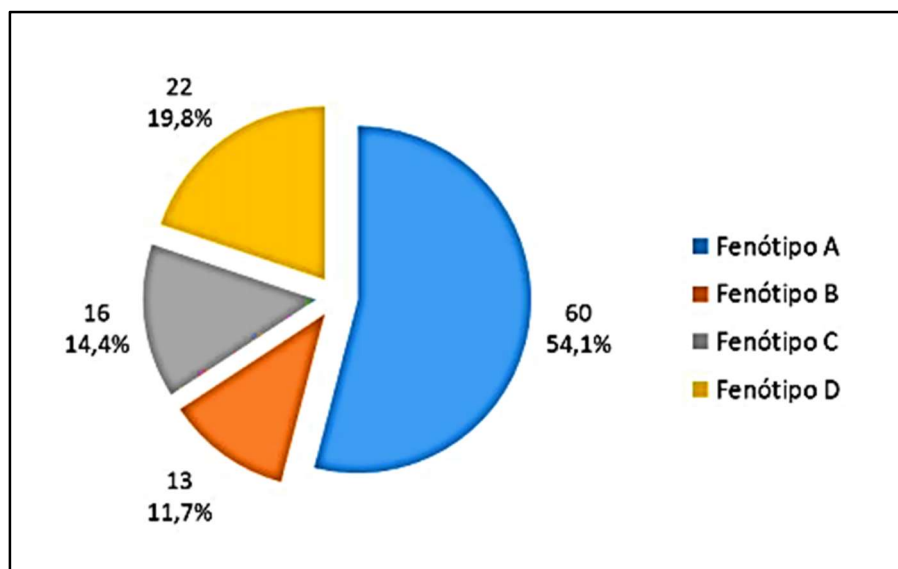


Tabela 2 – Média (e desvio-padrão) das variáveis contínuas em estudo HC-UFPE/IMIP Recife, 2016

Variáveis	Fenótipos da SOP				p valor*
	A n = 60	B n = 13	C n = 16	D n = 22	
GJ (mg/dL)	86,5 (8,8)	89,5 (10,8)	80,9 (9,1)	93,6 (16,4)	0,0207
HDL (mg/dL)	51,5 (14,2)	49,2 (9,4)	57,8 (12,3)	44,7 (11,7)	0,0251
Triglicerídeos (mg/dL)	158 (122,8)	98,4 (38,2)	132,2 (44,9)	117,5 (63,1)	0,0213
CA (cm)	85,2 (16,7)	82,5 (15,8)	83,9 (8,5)	90,11 (15,6)	0,5327
PAS (mmHg)	117 (16,8)	106,9 (18,4)	116,2 (10,2)	114,1 (13,0)	0,2944
PAD (mmHg)	74,8 (11,1)	70,8 (8,6)	76,2 (6,2)	74,3 (10,9)	0,4525
HOMA-IR	3,2 (2,3)	2,7 (2,5)	2,4 (1,5)	3,2 (2,2)	0,4157
TOTG (mg/dL)	112,7 (19,6)	107,9 (19)	102,6 (5,7)	120,0 (31,1)	0,0448
IMC (kg/m ²)	29,34 (6,51)	27,08 (7,46)	29,15 (4,23)	29,10 (6,91)	0,5385

*Comparações estatisticamente significante ($p < 0,05$)

*Teste não paramétrico Kruskal-Wallis

GJ= Glicemia de Jejum; CA= Circunferência Abdominal; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; TOTG= Teste Oral de Tolerância à Glicose; IMC=Índice de Massa Corpórea

4.1.2.1 Média das variáveis contínuas nos diferentes fenótipos da SOP

Na tabela 2, encontram-se as médias das variáveis contínuas em relação aos fenótipos da SOP onde identifica-se que a média da glicemia de jejum e o TOTG foram maiores no fenótipo D. A média do HDL-colesterol (44,7 mg/dL) foi menor no fenótipo D enquanto a média dos triglicerídeos (158 mg/dL) foi maior no fenótipo A. Todas estas quatro variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,05\%$).

4.1.2.2 Prevalência das alterações metabólicas nos fenótipos da SOP

Na Tabela 3, encontram-se as prevalências das alterações metabólicas entre os fenótipos e percebe-se que a diminuição do HDL-colesterol (< 50 mg/dL) é mais frequente no fenótipo D, sendo essa a única característica com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05\%$) entre os fenótipos.

Tabela 3 - Número (e porcentagem) de SM, de cada componente da SM, de RI e de tolerância diminuída à glicose dentro de cada fenótipo da SOP HC-UFPE/IMIP/Recife, 2016

Variáveis	Fenótipos da SOP				p valor*
	A n = 60	B n = 13	C n = 16	D n = 22	
Síndrome Metabólica	20 (33,3)	4 (30,8)	2 (12,5)	8 (36,4)	0,3811
GJ ≥ 100 mg/dL	3 (5,0)	1 (7,7)	0,0 (0,0)	4 (18,2)	0,1225
HDL < 50 mg/dL	32 (53,3)	7 (53,8)	4 (25,0)	17 (77,3)	0,0155
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	25 (41,7)	2 (15,4)	6 (37,5)	6 (27,3)	0,2826
CA ≥ 80 cm	38 (63,3)	7 (53,8)	13 (81,2)	15 (68,2)	0,4457
PA $\geq 130/85$ mmHg	14 (23,3)	3 (23,1)	3 (18,7)	5 (22,7)	0,9844
RI	26 (43,3)	4 (30,8)	3 (18,7)	11 (50,0)	0,1943
Tolerância à GL diminuída	4 (6,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	4 (18,2)	0,1541
Obesidade	32 (53,3)	4 (30,8)	7 (43,7)	6 (27,3)	0,1403

* Comparação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

* Teste exato de Fisher

GJ= Glicemia de Jejum; CA= Circunferência Abdominal; PA= Pressão Arterial; RI= Resistência Insulínica, GL= glicose

Na Tabela 4, observa-se que não foram encontrados indícios, ao nível de 95% de confiança, de que as taxas de prevalência de SM, presente em 33,6% dos casos de SOP, variaram entre os fenótipos. No entanto, a prevalência de SM foi maior em mulheres

classificadas com o fenótipo D (36,4 %), com taxa muito próxima à encontrada no fenótipo A (33,3%). Resultados similares foram observados para RI, presente em 39,6% dos casos, sem diferença estatisticamente significativa da prevalência entre os fenótipos, porém apresentou-se mais prevalente no fenótipo D (50%), seguido do A (43,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de obesidade entre os grupos.

Tabela 4 - Prevalência de SM, RI e Obesidade entre os fenótipos de SOP

Variáveis	Fenótipos da SOP					
	A	B	C	D		
	n = 60	n = 13	n = 16	n = 22		
Variáveis	PRV	IC 95%	PRV	IC 95%	PRV	IC 95%
						<i>p</i> valor*
SM	33,3 (21,4-45,3)	30,8	(5,7-55,8)	12,5 (0,0-28,7)	36,4 (16,3-56,5)	0,3811
RI	43,3 (30,8-55,8)	30,8	(5,7-55,8)	18,7 (0,0-37,9)	50,0 (29,1-70,9)	0,1943
Obesidade	53,3 (40,7-66,0)	30,8	(5,7-55,8)	43,7 (19,4-68,0)	27,3 (8,7-45,9)	0,1430

* Comparação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

* Teste exato de Fisher

SM= Síndrome Metabólica; RI= Resistência Insulínica; PRV= Prevalência, IC= Intervalo de Confiança

4.1.2.3 Razão de Chances do desenvolvimento de SM e RI

Na análise de regressão logística, as variáveis HOMA-IR, idade e IMC exerceram impacto sobre a chance de desenvolver SM (Tabela 5). Avaliando a razão de chances (“odds ratio”) constata-se que a obesidade aumenta em aproximadamente 4,8 vezes a chance de desenvolver SM (Tabela 5) e em 3,8 vezes a chance de RI (Tabela 6). Na tabela 5, observam-se que níveis mais elevados de índice HOMA-IR estão associados a maior chance de desenvolver SM (OR=1,435) e também que a idade aumenta 1,16 vezes a chance de desenvolver SM.

Tabela 5 – Odds Ratios e intervalos de 95% de confiança de fatores para predição da SM baseados na análise de regressão logística

Variáveis	Categoria positiva	OR (IC 95%)	<i>p</i> valor*	AIC*
HOMA-IR	-	1,435 (1,083 - 1,904)	0,0120	103,81
Idade	-	1,159 (1,049 - 1,281)	0,0037	
IMC	-	1,114 (1,011 - 1,227)	0,0290	
RI	HOMA-IR $\geq 2,7$	2,595 (1,043 – 6,459)	0,0403	121,06
Obesidade	IMC ≥ 30	4,851 (1,907 - 12,340)	0,0009	

* AIC – Akaike Information Criterion

Na regressão logística para avaliar quais variáveis executam impacto sobre a chance de desenvolver RI (Tabela 6), identificamos associação positiva apenas com a obesidade.

Tabela 6 - Odds Ratios e intervalos de 95% de confiança de fatores para predição de RI baseados na análise de regressão logística

Variáveis	Categoria positiva	OR (IC 95%)	<i>p</i> valor*	AIC*
IMC	-	1,154 (1,074 – 1,241)	< 0,00001	134,64
Obesidade	IMC ≥ 30	3,833 (1,718 – 8,551)	< 0,0001	141,73

* AIC – Akaike Information Criterion

Na análise de regressão logística para avaliar o impacto que cada fenótipo exerce na chance de desenvolver SM, observa-se na Tabela 7 que não há associação estatisticamente significativa. Na tabela 8, ao avaliar o impacto que cada fenótipo exerce na chance de desenvolver SM no grupo de mulheres com CA ≥ 80 cm, observa-se que o fenótipo A aumenta aproximadamente em 6 vezes a chance de desenvolver SM em relação ao fenótipo C.

4.1.2.4 Razão de Chances do desenvolvimento de SM entre os fenótipos

Tabela 7- Razão de Chances do desenvolvimento de SM entre os fenótipos HC-UFPE/IMIP Recife, 2016

Fenótipo <i>x</i> em relação ao fenótipo <i>y</i>				
x	y	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor*
A	B	1,125	(0,308 – 4,105)	0,858
A	C	3,500	(0,724 – 16,922)	0,119
A	D	0,875	(0,315 – 2,429)	0,798
B	A	0,889	(0,243 – 3,243)	0,858
B	C	3,111	(0,469 – 20,650)	0,240
B	D	0,778	(0,180 – 3,361)	0,736
C	A	0,286	(0,059 – 1,381)	0,119
C	B	0,321	(0,048 – 2,133)	0,240
C	D	0,250	(0,045 – 1,393)	0,114
D	A	1,143	(0,412 – 3,173)	0,798
D	B	1,286	(0,297 – 5,556)	0,736
D	C	4,000	(0,718 – 22,282)	0,114

Tabela 8 - Razão de Chances do desenvolvimento de SM entre os fenótipos de SOP, no grupo de mulheres com CA $\geq$ 80 cm. HC-UFPE/IMIP Recife, 2016

Fenótipo <i>x</i> em relação ao fenótipo <i>y</i>				
x	y	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor*
A	B	0,833	(0,164 -4,239)	0,8261
A	C	6,111	(1,191 – 31,366)	0,0301
A	D	0,972	(0,294 – 3,220)	0,9632
B	A	1,200	(0,236 – 6,105)	0,8261
B	C	7,333	(0,877 – 61,327)	0,0660
B	D	1,167	(0,191 – 7,116)	0,8673
C	A	0,164	(0,032 – 0,840)	0,0301
C	B	0,136	(0,016 – 1,140)	0,0660
C	D	0,159	(0,026 – 0,978)	0,0473
D	A	1,029	(0,311 – 3,407)	0,9632
D	B	0,857	(0,141 – 5,228)	0,8673
D	C	6,286	(1,022 – 38,648)	0,0473

5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi identificada a prevalência dos fenótipos da SOP como segue: fenótipo A (54,1%), fenótipo B (11,7%), fenótipo C (14,4%) e fenótipo D (19,8%). Outros estudos relatam uma distribuição onde os fenótipos clássicos (A e B) foram os mais frequentes, seguidos do não-hiperandrogênico (D) e o menos frequente o ovulatório (C) (DAAN et al., 2014; FREIRE et al., 2012; MOGHETTI et al., 2013). No estudo realizado por Ladrón de Guevara et al., que avaliaram 220 mulheres chilenas e 206 mulheres argentinas com SOP, o fenótipo menos prevalente foi o não-hiperandrogênico (D), correspondendo a 1% e 10% em cada país, respectivamente (LADRÓN DE GUEVARA et al., 2014). Estudo realizado por Clark *et al* encontrou 11% das participantes com o fenótipo não-hiperandrogênico (CLARK et al., 2014) e em outro estudo de E. Diamanti-Kandarakis *et al*, 6,78 % das participantes eram do fenótipo não-hiperandrogênico (DIAMANTI-KANDARAKIS; PANIDIS, 2007).

Essa variação na prevalência do fenótipo D (não-hiperandrogênico) entre os estudos pode ser devida à subjetividade da avaliação do hirsutismo, sinal relevante para na avaliação do hiperandrogenismo clínico. A escala de Ferriman e Gallwey apresenta baixa reprodutibilidade com grande variabilidade interobservador, que pode chegar a 50%, dependendo da área considerada (ROCHA; MARCONDES; BARCELLOS, 2011). Entretanto, a principal limitação para o emprego dessa escala consiste na determinação do ponto de corte considerado normal, levando-se em consideração inclusive a etnia das mulheres estudadas. Embora ferramentas mais objetivas estejam disponíveis (incluindo avaliação fotográfica, medição microscópica do diâmetro do pelo, com contagem do número de pelos em cada área avaliada, avaliação computadorizada de medidas fotográficas e outras) estas são complexas, caras ou difíceis de usar. A escala de Ferriman Gallwey é um instrumento amplamente utilizado na prática clínica devido à facilidade de uso e ao baixo custo (WILD et al., 2005).

Em nosso estudo a avaliação do hiperandrogenismo laboratorial foi realizada pela dosagem dos níveis séricos de testosterona total. Estudos consideram a medição da testosterona livre ou índice de testosterona livre como medidas mais sensíveis para avaliar a hiperandrogenemia (AZZIZ et al., 2004; ROCHA; MARCONDES; BARCELLOS, 2011). Para avaliação desse índice mede-se a SHBG e a T total. Como a avaliação da SHBG estava temporariamente indisponível em um dos hospitais do estudo, foi feita a análise exclusiva da testosterona total, o que pode ter contribuído para uma superestimação do fenótipo D.

A identificação de 83,3% das pacientes com OPC pode estar superestimada devido à problemas na caracterização ultrassonográfica do ovário no presente estudo, quer devida à variabilidade interobservador, um especialista em cada serviço, como também ao não seguimento dos padrões diagnósticos estabelecidos, no que diz respeito à contagem de folículos, caracterizando vieses de observador e de seleção. O critério ultrassonográfico de Rotterdam para Ovário Policístico (OPC) vem sendo questionado, à luz dos avanços na tecnologia da imagem, que ocorreram nos últimos dez anos, desde a elaboração do consenso (CLARK et al., 2014). A observação de grande quantidade de mulheres saudáveis com imagem ultrassonográfica de OPC, motivou um estudo elaborado por Lujan et al, que concluiu que o limiar de 26 folículos – sensibilidade (S) 85% e especificidade (E) 94% - numa varredura em todo o ovário, tem melhor acurácia em detectar o OPC associado à SOP, comparado com o ponto de corte estabelecido pelos critérios de Rotterdam (sensibilidade 100% e especificidade 36%). Esse mesmo trabalho, mostrou também que a acurácia do volume 10 cm³ em se correlacionar com SOP é menor (S = 81% e E = 84%), comparada com a contagem de folículos (LUJAN et al., 2013). No nosso estudo foi considerado apenas o volume ovariano maior que 10 cm³ e não foi possível obtermos as informações de contagem dos folículos, apesar de solicitada na requisição do exame.

A prevalência de SM encontrada nessa amostra foi de 33,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os fenótipos, no entanto, observa-se uma menor prevalência no fenótipo C (ovulatório). Em um grupo de mulheres residentes em Natal, RN, Soares *et al* encontrou que 28,4% das mulheres com SOP apresentavam SM, segundo os critérios NCEP/ATP III (SOARES et al., 2008). Ao comparar nosso achado com o de outros países, percebe-se uma menor prevalência de SM em mulheres italianas, de acordo com estudo realizado por Carmina et al, no qual 8,2 % dos casos de SOP apresentaram SM segundo os critérios NCEP/ATP III (CARMINA et al., 2006). Como também observado menor prevalência em mulheres chinesas, taxa de 18,2% encontrado em estudo transversal com 833 casos (LI et al., 2014). No entanto, comparando com pesquisas realizadas nos Estados Unidos, mulheres norteamericanas com SOP apresentam maior prevalência de SM, encontrado taxa de 43% em estudo realizado por Apridonidze et al (APRIDONIDZE et al., 2005). Essas diferenças corroboram com a hipótese de que fatores genéticos relacionados à etnia, bem como características de estilo de vida e hábitos alimentares influenciam no desenvolvimento de distúrbios metabólicos.

No grupo de mulheres com CA $\geq$ 80 cm, observamos que o fenótipo A aponta para um maior risco de SM, o que é corroborado na literatura (DAAN et al., 2014; LADRÓN DE

GUEVARA et al., 2014; YILDIZ et al., 2012). Por outro lado, também se observou que o fenótipo D (não-hiperandrogênico) aumenta a chance de SM em relação ao fenótipo C, isso pode ter ocorrido devido ao critério utilizado nesse estudo para avaliar hiperandrogenismo laboratorial, o qual pode ter deixado no grupo D mulheres do fenótipo A, as quais assim poderiam ser classificadas, se tivessem sido avaliados os níveis de testosterona livre.

No presente estudo a prevalência de RI nas mulheres com SOP foi de 39,6%, taxa compatível com a relatada na literatura, que varia de 25 a 70% (LEÃO, 2014; MOGHETTI et al., 2013; WILTGEN; SPRITZER, 2010). No entanto, comparando os fenótipos, não se identifica diferença estatisticamente significativa na prevalência de RI entre os grupos. Esse achado é diferente de outros estudos, os quais relatam maior frequência de RI nos fenótipos clássicos (A e B), atribuindo ao excesso de androgênios papel relevante no desenvolvimento da obesidade central e no agravamento da RI (CARMINA et al., 2005; CARVAJAL G; HERRERA G; PORCILE J, 2010; DAAN et al., 2014; DIAMANTI-KANDARAKIS; PANIDIS, 2007; KIM et al., 2014; LADRÓN DE GUEVARA et al., 2014; MOGHETTI et al., 2013; SPRITZER, 2014).

Ao avaliar separadamente cada alteração metabólica, observa-se que há uma tendência de maior prevalência de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL no fenótipo A. Identifica-se uma tendência a uma maior frequência de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, tolerância à glicose diminuída, HDL-colesterol < 50 mg/dL e resistência insulínica no fenótipo D. Vale ressaltar que o fenótipo D (não-hiperandrogênico) apresentou alta prevalência de CA aumentada, 68,2% das pacientes classificadas como fenótipo D apresentaram CA ≥ 80 cm, bem como apresentaram a maior média da circunferência abdominal (90,1 cm), o que pode justificar uma maior prevalência de alterações metabólicas encontradas nesse grupo. A ausência de maior prevalência de SM nos fenótipos clássicos (A e B), com diferença estatisticamente significativa, pode ter sido devido ao tamanho da amostra insuficiente e às limitações técnicas do presente estudo em medir a hiperandrogenemia e em avaliar o critério OPC.

Neste estudo a prevalência de obesidade nas mulheres com SOP foi de 44,14%, resultado semelhante ao encontrado por outros pesquisadores e acima da taxa da população em geral, ajustada para o sexo e idade, conforme relatado na literatura (ROMANO et al., 2011). Um estudo realizado para avaliar a prevalência de excesso de peso em mulheres em idade reprodutiva, residentes em Vitória de Santo Antão - Pernambuco, encontrou obesidade presente em 27% das participantes (PINHEIRO, 2013), taxa abaixo da encontrada nesse e em outros

estudos de mulheres com SOP. As inter-relações entre SOP e obesidade são complexas, no entanto, pode-se destacar dois aspectos importantes: 1 - o hiperandrogenismo, que aumenta a expressão de genes envolvidos na lipogênese predispondo ao acúmulo de gordura particularmente na cavidade abdominal; 2 - a resistência insulínica com a hiperinsulinemia compensatória, que estimula a produção de andrógenos pelos ovários e adrenais, fechando o ciclo que se retroalimenta (ANZAI, 2015; JOVANOVIĆ; CARMINA; LOBO, 2010; LEÃO, 2014). Corroborando com esse modelo teórico, nosso estudo encontrou que obesidade aumenta 3,8 vezes a chance de desenvolver RI.

Como bem relatado na literatura, foi evidenciado nesse estudo uma associação positiva de SM com as seguintes variáveis: obesidade, RI e idade. Na análise de regressão logística, a obesidade aumentou em aproximadamente 4,8 vezes a chance de desenvolver SM. Esses achados estão em consonância com estudos que relatam uma variedade de moléculas bioativas (leptina, adiponectina, resistina, interleucina-6, fator de necrose tumoral-alfa) secretadas pelo tecido adiposo e que modulam vários processos fisiológicos como a regulação da sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose e dos lipídeos e o funcionamento dos sistemas de coagulação e inflamação. Qualquer um desses processos fisiológicos quando desequilibrados podem acarretar o desenvolvimento de alterações metabólicas. Observa-se também níveis mais elevados de índice HOMA-IR associado a maior chance de desenvolver SM (OR=1,43). Conforme apontado por outros estudos, a RI leva a perda da supressão de ácidos graxos livres do tecido adiposo, contribuindo para a dislipidemia, o que induz a disfunção endotelial e estado inflamatório crônico (FILHO et al., 2013; FRANKS et al., 2010; MARTINS et al., 2009).

Neste estudo, evidenciou-se que a idade aumenta 1,15 vezes a chance de desenvolver SM. Associação semelhante foi relatada por Habib et al, em estudo que avaliou a importância da idade na síndrome metabólica em mulheres com SOP (HABIB et al., 2016).

6 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para este estudo podemos concluir que:

- Os fenótipos clássicos da SOP (A e B) foram os mais frequentes, seguidos do não-hiperandrogênico (D) e do ovulatório (C);
- A prevalência de SM foi de 33,6% e a de RI foi 39,6%;

- As prevalências de SM e RI entre os fenótipos da SOP não apresentaram diferenças estatisticamente significante;
- O fenótipo D apresentou a maior média de circunferência abdominal, bem como a maior prevalência de alterações metabólicas;
- Oito pacientes apresentaram alteração no TOTG – 75 g, metade em cada um dos fenótipos A e D.

Recomendação:

- É importante incluir na rotina clínica das mulheres com SOP rastreamento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, para que se possa iniciar o tratamento precocemente.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, K. G. M. M. et al. **Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; InternationalCirculation**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.abstract>\n<http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.full.pdf>>.
- ALVES, J. et al. Artigo original LAP (produto da acumulação lipídica) e síndrome metabólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Reprodução & Climatério**, v. 0, n. 3, p. 127–131, 2015.
- ANTUNES, M. D.; RICCI, G. C. L.; MACEDO, L. C. MARCADORES MOLECULARES E BIOQUÍMICOS PARA A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. **SaBios: Rev. Saúde e Biol**, v. 9, n. 3, p. 118–130, 2014.
- ANZAI, A. **Análise metabolômica e histomorfométrica do fígado de ratas adultas em modelo experimental da síndrome dos ovários policísticos induzida por exposição neonatal a esteroides sexuais**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2015.
- APRIDONIDZE, T. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 4, p. 1929–1935, 2005.
- AZZIZ, R. et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 1, p. 19–25, jan. 2004.
- AZZIZ, R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 3, p. 781–785, 2006.
- AZZIZ, R. et al. POSITION STATEMENT : Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome : An Androgen Excess Society Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4237–4245, 2006.
- CARMINA, E. et al. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Cardiovascular Risk

Parameters. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 5, p. 2545–2549, 2005.

CARMINA, E. et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): Lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. **European Journal of Endocrinology**, v. 154, n. 1, p. 141–145, 2006.

CARVAJAL G, R.; HERRERA G, C.; PORCILE J, A. ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. **REV CHIL OBSTET GINECOL**, v. 75, n. 2, p. 124–132, 2010.

CARVALHO, L. B. **Síndrome dos ovários poliquísticos**. [s.l.] Universidade de Coimbra, 2009.

CLARK, N. M. et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. **Reproductive sciences**, v. 21, n. 8, p. 1034–1043, 2014.

COOK, H.; BRENNAN, K.; AZZIZ, R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: Is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 5, p. 1266–1271, 2011.

COSTA, L. O. B.; VIANA, A. DE O. R.; OLIVEIRA, M. DE. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 29, n. 1, p. 10–17, 2007.

DAAN, N. M. P. et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? **Fertility and sterility**, n. 1, 16 set. 2014.

DE AVILA, M. A. P. et al. Síndrome dos ovários policísticos: implicações da disfunção metabólica. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 41, n. 2, p. 106–111, 2014.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors 1632. **Hormones.(Athens.)**, v. 5, n. 1109-3099 (Print), p. 17–34, 2006.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; PANIDIS, D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. **Clinical endocrinology**, v. 67, n. 5, p. 735–42, nov. 2007.

FAUSER, B. C. J. M. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. **Fertility and Sterility**, v. 97, n. 1, 2012.

FILHO, M. S. P. et al. Fatores de risco cardiovasculares , metabólicos e inflamatórios e suas relações com obesidade em crianças e adolescentes: aspectos clínicos e terapêuticos. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 02, n. 2, p. 41–46, 2013.

FOSS-FREITAS, M. C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions in a Japanese-Brazilians community. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 4, n. 1, p. 38, jan. 2012.

FRANKS, P. W. et al. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 6, p. 1991–2002, 2010.

FREIRE, G. I. DE M. et al. Síndrome Dos Ovários Policísticos Em Um Serviço De Referência : Prevalência E Risco Cardiovascular Associado. **Rev Pesq Saúde**, v. 13, n. 3, p. 32–36, 2012.

GABRIELLI, L.; AQUINO, E. M. I. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. **Reproductive biology and endocrinology**, v. 10, p. 96, 2012.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 2, p. 281–287, 2009.

GODOY-MATOS, A. et al. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010** Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf>.

GOODARZI, M. O. et al. Replication of association of a novel insulin receptor gene polymorphism with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 5, p. 1736–

1741, 2011.

HABIB, L. et al. A importância da idade na síndrome metabólica em pacientes portadoras de ovários policísticos. **International Journal of Nutrology**, v. 9, n. 2, p. 199–208, 2016.

JOVANOVIC, V. P.; CARMINA, E.; LOBO, R. A. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. **Fertility and sterility**, v. 94, n. 3, p. 826–32, ago. 2010.

KANDARAKI, E.; CHRISTAKOU, C.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 53, n. 2, p. 227–237, 2009.

KIM, J. J. et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, 6 mar. 2014.

LADRÓN DE GUEVARA, A. et al. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. **Fertility and sterility**, v. 101, n. 6, p. 1732–9.e1–2, 22 jun. 2014.

LEÃO, L. M. Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, p. 33–37, 17 mar. 2014.

LI, R. et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross- sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, p. 76, 2014.

LIM, S. S. et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 18, n. 6, p. 618–637, 2012.

LOMBARDI, L. A. et al. Morfologia das células intersticiais de ovários policísticos de ratas : um estudo experimental. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2012, v. 34, n. 7, p. 323–8, 2012.

LUJAN, M. E. et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: Reliable

thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. **Human Reproduction**, v. 28, n. 5, p. 1361–1368, 2013.

LYRA, R. et al. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF>
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

MALACHIAS, M. et al. **7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.arquivosonline.com.br>.

MARCH, W. A et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 25, n. 2, p. 544–51, fev. 2010.

MARTINS, W. DE P. et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 3, p. 111–6, 2009.

MELO, A. SANCHES et al. Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p. 4–10, 2011.

MOGHETTI, P. et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 98, n. 4, p. E628–37, abr. 2013.

OLIVEIRA, E. P. DE; LIMA, M. DAS D. A. DE; SOUZA, M. A. DE. Síndrome Metabólica , Seus Fenótipos e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 9, p. 1506–1515, 2007.

PANIDIS, D. et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: A prospective study. **Human Reproduction**, v. 27, n. 2, p. 541–549, 2012.

PINHEIRO, M. DE M. **Prevalência de excesso de peso e fatores associados em mulheres na idade reprodutiva no município de Vitória de Santo Antão – PE**. Vitória de Santo

Antão: UFPE, 2013.

REHME, MARTA FRANCIS BENEVIDES et al. Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 35, n. 12, p. 562–8, 2013.

ROCHA, M. P.; MARCONDES, J. A. M.; BARCELLOS, C. R. G. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 1, p. 6–15, 2011.

ROMANO, L. G. M. et al. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 6, p. 310–316, 2011.

SIRMANS, S. M.; PATE, K. A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clinical Epidemiology**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2013.

SOARES, E. M. M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 89, n. 3, p. 649–655, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. suplemento I, p. 4–28, 2005.

SPRITZER, P. M. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 58, n. 2, p. 182–7, 2014.

TEHRANI, F. R. et al. Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v. 11, n. 3, p. 185–194, 2013.

VIEIRA, F. et al. Adiponectina: elo entre obesidade, resistência à insulina e síndrome do ovário policístico? **FEMINA**, v. 37, n. 5, p. 289–291, 2009.

WALTERS, K. A; ALLAN, C. M.; HANDELSMAN, D. J. Androgen actions and the ovary. **Biology of reproduction**, v. 78, n. November 2007, p. 380–389, 2008.

WEN, B. et al. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. **NIH Public Access**, v. 454, n. 1, p. 42–54, 2007.

WILD, R. A et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 95, n. 5, p. 2038–49, maio 2010.

WILD, R. A et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 3, p. 1073–9.e1–11, 1 mar. 2011.

WILD, R. A. et al. Ferriman Gallwey self-scoring I: Performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 4112–4114, 2005.

WILTGEN, D.; SPRITZER, P. M. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. **Fertility and sterility**, v. 94, n. 6, p. 2493–6, nov. 2010.

YARAK, S.; HASSUN, K. M. Hiperandrogenismo e pele : síndrome do ovário policístico e Hyperandrogenism and skin : polycystic ovary syndrome. **An Bras Dermatol.**, v. 80, n. 4, p. 395–410, 2005.

YILDIZ, B. O. et al. Visually scoring hirsutism. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 1, p. 51–64, 2009.

YILDIZ, B. O. et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 27, n. 10, p. 3067–73, out. 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO

Prevalência de Síndrome Metabólica nos diferentes fenótipos da Síndrome dos Ovários Policísticos.

ABSTRACT

Objective: The present study evaluated the prevalence of Metabolic Syndrome in the polycystic ovarian syndrome (PCOS) phenotypes, in a group of women treated at two hospitals in the city of Recife, Brazil. **Materials and methods:** This was a cross-sectional study involving 111 women aged between 18 and 39 years with PCOS, according to the Rotterdam diagnostic criteria and grouped into the four phenotypes: A: oligo- or anovulation + clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism + polycystic ovaries; B: oligo- or anovulation + clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism; C: clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism + polycystic ovaries; D: oligo- or anovulation + polycystic ovaries. For evaluated the presence of metabolic syndrome, we measured serum triglyceride levels, cholesterol HDL and fasting blood glucose, blood pressure, waist circumference. **Results:** The prevalence of Metabolic Syndrome found in this sample was 33.6%, with no statistically significant difference ($p < 0.05$) among the PCOS phenotypes. Phenotype D presented a high prevalence of abdominal circumference ≥ 80 cm (68.2%), as well as the highest mean (90.1 cm), which may justify the higher frequency of metabolic alterations found in this group. In the group of women with CA ≥ 80 cm, phenotype A increased approximately 6-fold the chance of developing MS in relation to phenotype C. **Conclusion:** The four phenotypes showed similar prevalence rates of Metabolic Syndrome; obesity presented a relevant role in the development of metabolic alterations, regardless of the phenotype of PCOS. **Descriptors:** Polycystic ovarian syndrome. Insulin resistance. Metabolic syndrome. Decreased glucose tolerance.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia que se manifesta com uma heterogeneidade de sinais e sintomas, dos quais destacam-se o hiperandrogenismo, oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade e obesidade^{1,2}. A SOP é uma síndrome complexa, que apresenta vários fenótipos diferentes². De acordo com os critérios diagnósticos de Rotterdam, sem desmembrar o excesso androgênico em clínico e laboratorial, é possível a composição de quatro fenótipos^{3,4}: A: oligoanovulação + hiperandrogenismo + ovário policístico; B: oligoanovulação + hiperandrogenismo; C: hiperandrogenismo + ovário

policístico; D: oliganovulação + ovário policístico. Fatores ambientais, culturais e genéticos, bem como o critério diagnóstico utilizado, interferem nas taxas de prevalência de SOP e de seus fenótipos. Há publicado na literatura que a prevalência de SOP abrangem taxas que variam de 2 a 20% das mulheres em idade reprodutiva ⁴⁻⁸.

Muitos estudos demonstram que, em geral, as mulheres com SOP têm maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, comparadas com grupos controles ⁹⁻¹⁵. Os distúrbios metabólicos da SOP estão relacionados principalmente ao hiperandrogenismo e à hiperinsulinemia compensatória e ocorrem independente da obesidade ¹⁶⁻¹⁸. No entanto, há pouca informação se os riscos cardiovasculares dizem respeito a todos os fenótipos da SOP, cujo espectro é amplo e se estende desde mulheres com sinais evidentes de hiperandrogenismo e amenorreia àquelas que não apresentam características de hiperandrogenismo ou apresentam ciclos regulares. Recentemente vem se discutindo que, em termos de doenças cardiovasculares e riscos metabólicos, nem todas as mulheres com SOP devem ser consideradas iguais ¹⁹. Os distúrbios metabólicos parecem ser mais prevalentes nos fenótipos A e B, considerados clássicos, seguido do C (ovulatório) e menos frequente ainda no D (não-hiperandrogênico). ^{4,20-22}.

A obesidade, presente de 30 a 70% dos casos de SOP, apresenta um efeito aditivo nos fatores de riscos metabólicos, devido ao agravamento da resistência insulínica ¹⁸. O tecido adiposo secreta uma variedade de moléculas bioativas denominadas adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina, interleucina-6, fator de necrose tumoral-alfa), que modulam vários processos fisiológicos como exemplos: a regulação da sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose e dos lipídeos e o funcionamento dos sistemas de coagulação e inflamação. A adiponectina, a mais recente adipocitocina descoberta, parece apresentar propriedades antiaterogênicas, anti-inflamatórias e regular a sensibilidade à ação da insulina, vem sendo objeto de estudos na tentativa de elucidar a relação da obesidade com as patologias a ela relacionadas. Baixas concentrações de adiponectina também estão diretamente associadas ao desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade e à resistência insulínica ²³.

Os distúrbios metabólicos, presentes nas mulheres com SOP, podem compor a Síndrome Metabólica (SM), que é definida como a coexistência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em um mesmo indivíduo, sendo a redução da tolerância à glicose, a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica os fatores mais relevantes. A resistência insulínica é considerada como um nexos causal entre esses fatores e a obesidade, considerada como amplificadora da redução da sensibilidade tissular à insulina ^{13,24,25}. É fundamental

estudar a frequência dos fenótipos de SOP, bem como a associação deles com a SM, em determinado grupo populacional para contribuir na elaboração de medidas de prevenção e tratamento precoce de doenças cardiovasculares e diabetes tipo II.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal avaliando 111 mulheres de idade entre 18 e 39 anos, com diagnóstico de SOP de acordo com o Consenso de Rotterdam ², atendidas nos ambulatórios de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC- UFPE) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), em Recife - PE. Essas pacientes foram divididas em quatro grupos, de acordo com os fenótipos: A- oligomenorreia ou amenorreia + hiperandrogenismo + ovário policístico; B - oligomenorreia ou amenorreia + hiperandrogenismo; C - hiperandrogenismo + ovário policístico; D - oligomenorreia ou amenorreia + ovário policístico.

Na anamnese foram pesquisados a característica do ciclo menstrual; idade; uso de medicamentos; métodos contraceptivos. No exame físico foram avaliados peso corporal; altura; medida da circunferência abdominal, utilizando uma fita métrica à meia distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior; aferida a pressão arterial sistêmica, de acordo com as recomendações da Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial²⁶. A avaliação do hirsutismo foi feita pela presença e distribuição dos pelos terminais, segundo a escala Ferriman Gallwey modificada (hirsutismo presente se escore ≥ 8)²⁷.

Em todas as pacientes foi realizada a ultrassonografia nos serviços de imagem dos dois hospitais, por via transvaginal nas mulheres não virgens e por via abdominal, nas virgens. O volume do ovário, calculado pela fórmula: 0,5 *versus* profundidade *versus* largura *versus* comprimento.

Realizada coleta de sangue para dosagem da glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-colesterol. Para excluir outras endocrinopatias que causam oligoanovulação, foram dosados os níveis séricos de prolactina, 17-hidroxiprogesterona, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina (T4) livre. Para exclusão de gravidez foi realizada a dosagem de fração β da gonadotrofina coriônica humana (β – hCG). A tolerância à glicose foi avaliada pelo nível da glicemia duas horas após ingestão de uma solução com 75 g de glicose anidra (teste de tolerância oral à glicose 75 - TOTG). Considerada tolerância à glicose diminuída, se a glicemia após 2 horas da ingestão de 75 g de

glicose anidra for ≥ 140 e $< 200\text{mg/dL}$ ²⁸. Também foi avaliada a resistência insulínica através do índice HOMA- IR (*homeostatic model assessment — insulin resistance*), que foi calculado pela fórmula: glicemia de jejum (mmol/L) multiplicado por insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$), dividido por 22,5. A RI foi considerada presente se $\text{HOMA-IR} \geq 2,7$ ²⁹.

Como o objetivo principal do presente estudo foi avaliar a prevalência de SM e seus componentes nos diferentes fenótipos de SOP. A SM foi definida de acordo com o consenso realizado no ano 2009 por várias entidades científicas relacionadas ao estudo de doenças cardiovasculares e diabetes, o qual considera o diagnóstico de SM a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (cintura da mulher $\geq 80\text{cm}$), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica $\geq 130\text{mmHg}$ e/ou diastólica $\geq 85\text{mmHg}$), elevação da glicemia (nível no jejum $\geq 100\text{mg/dL}$ ou com diagnóstico de diabetes tipo 2), triglicerídeos elevados ($\geq 150\text{mg/dL}$ ou em tratamento) e redução de lipoproteína de alta densidade ($\text{HDL} < 50\text{mg/dL}$ ou em tratamento) ³⁰.

Como critérios de exclusão foram considerados gestantes, lactantes, uso de anticoncepcionais hormonais nos últimos três meses e a presença de outras endocrinopatias associadas à anovulação.

Na análise estatística, inicialmente foi efetuada a análise descritiva das variáveis do estudo, algumas das quais foram dicotomizadas satisfazendo os critérios descritos na metodologia. Para as variáveis contínuas utilizou-se a média e a mediana como medidas de tendência central e o desvio padrão como medida de dispersão. Nas análises univariadas, inicialmente foram avaliadas as suposições de normalidade das variáveis quantitativas, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Sendo a suposição de normalidade válida, a suposição de homogeneidade foi avaliada pelo teste de Bartlett e na ausência de normalidade o teste de Levene modificado foi aplicado. A comparação de médias dessas variáveis entre indivíduos com e sem SM foi realizada pelo teste *t* (quando a suposição de normalidade foi verificada) e pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (na ausência de normalidade). Por outro lado, a comparação da prevalência da síndrome metabólica, da resistência insulínica e obesidade entre os fenótipos da SOP foi realizada por meio da ANOVA, quando a suposição de normalidade e homogeneidade foram aceitas, e pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, na ausência de normalidade. Para as variáveis qualitativas foi empregado o teste exato de Fisher. Através de análises multivariadas, foram estimadas as razões de chances entre os fenótipos para o desenvolvimento da SM e da resistência insulínica. Todas as pacientes foram esclarecidas quanto aos riscos e benefícios relacionados aos procedimentos e à pesquisa, leram com a

pesquisadora o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do IMIP.

RESULTADOS

Tabela 9 - Características clínicas, hormonais e metabólicas das pacientes com SOP. HC-UFPE/IMIP/Recife, 2016.

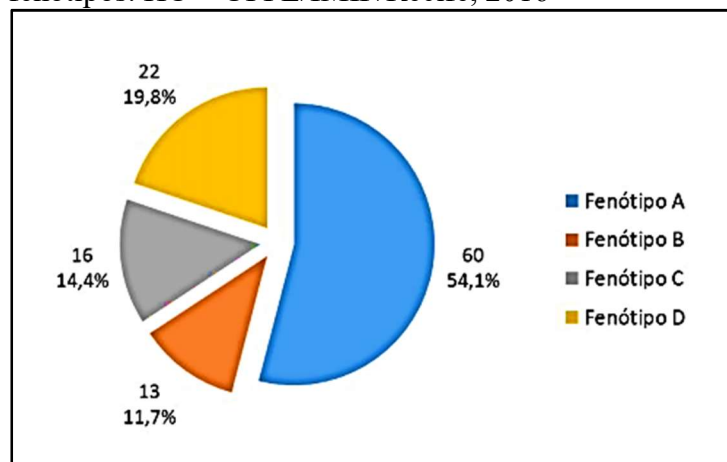
Variáveis	<i>n</i>	%
Idade		
18 -20	16	14,4
20 -25	23	20,7
25 -30	37	33,3
30 -35	25	22,5
35 -40	10	9,1
IMC		
< 25 kg/m ²	36	32,4
25 -30 kg/m ²	26	23,4
≥ 30 kg/m ²	49	44,1
Oligomenorreia/amenorreia	93	83,8
Hirsutismo	87	78,4
CA ≥ 80 cm	73	65,8
HDL < 50 mg/dL	60	54,1
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	39	35,1
PA ≥ 130/85 mmHg	25	22,5
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL	8	7,2
RI	44	39,6
Tolerância à glicose diminuída	8	7,2
Testosterona Total ≥ 80 mg/dL	11	9,9
OPC	98	83,3
Síndrome metabólica	34	33,6

IMC= Índice de Massa Corpórea; CA= Circunferência Abdominal; PA= Pressão Arterial; RI= Resistência Insulínica; OPC= Ovário Policístico.

As características clínicas, hormonais e metabólicas das pacientes estão presentes na Tabela 1.

A classificação das pacientes nos quatro fenótipos da SOP é apresentada no Gráfico 1, onde se observa que 54,1% atendiam aos critérios do fenótipo A, 11,7 % foram classificadas como B, 14,4% eram C e 19,8% encontravam-se no fenótipo D.

Gráfico 1 Distribuição dos casos de SOP segundo os fenótipos. HC- UFPE/IMIP/Recife, 2016



Na tabela 2, encontram-se as médias das variáveis contínuas em relação aos fenótipos da SOP onde se identifica que a média da glicemia de jejum e o TOTG foram maiores no fenótipo D. A média do HDL-colesterol (44,7 mg/dL) foi menor no fenótipo D enquanto a média dos triglicerídeos (158 mg/dL) foi maior no fenótipo A. Todas estas quatro variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,05\%$).

Tabela 10 – Média (e desvio-padrão) das variáveis contínuas em estudo HC-UFPE/IMIP Recife, 2016

Variáveis	Fenótipos da SOP				p valor*
	A n = 60	B n = 13	C n = 16	D n = 22	
GJ (mg/dL)	86,5 (8,8)	89,5 (10,8)	80,9 (9,1)	93,6 (16,4)	0,0207
HDL (mg/dL)	51,5 (14,2)	49,2 (9,4)	57,8 (12,3)	44,7 (11,7)	0,0251
Triglicerídeos (mg/dL)	158 (122,8)	98,4 (38,2)	132,2 (44,9)	117,5 (63,1)	0,0213
CA (cm)	85,2 (16,7)	82,5 (15,8)	83,9 (8,5)	90,11 (15,6)	0,5327
PAS (mmHg)	117 (16,8)	106,9 (18,4)	116,2 (10,2)	114,1 (13,0)	0,2944
PAD (mmHg)	74,8 (11,1)	70,8 (8,6)	76,2 (6,2)	74,3 (10,9)	0,4525
HOMA-IR	3,2 (2,3)	2,7 (2,5)	2,4 (1,5)	3,2 (2,2)	0,4157
TOTG (mg/dL)	112,7 (19,6)	107,9 (19)	102,6 (5,7)	120,0 (31,1)	0,0448
IMC (kg/m ²)	29,34 (6,51)	27,08 (7,46)	29,15 (4,23)	29,10 (6,91)	0,5385

*Comparações estatisticamente significante ($p < 0,05$)

*Teste não paramétrico Kruskal-Wallis

GJ=Glicemia de Jejum; CA= Circunferência Abdominal; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; TOTG= Teste Oral de Tolerância à Glicose; IMC=Índice de Massa Corpórea.

Na Tabela 3, encontram-se as prevalências das alterações metabólicas entre os fenótipos e percebe-se que a diminuição do HDL-colesterol (< 50 mg/dL) é mais frequente no fenótipo

D, sendo essa a única característica com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05\%$) entre os fenótipos.

Tabela 11 - Número (e porcentagem) de SM, de cada componente da SM, de RI e de tolerância diminuída à glicose dentro de cada fenótipo da SOP HC-UFPE/IMIP/Recife, 2016

Variáveis	Fenótipos da SOP				p valor*
	A n = 60	B n = 13	C n = 16	D n = 22	
Síndrome Metabólica	20 (33,3)	4 (30,8)	2 (12,5)	8 (36,4)	0,3811
GJ ≥ 100 mg/dL	3 (5,0)	1 (7,7)	0,0 (0,0)	4 (18,2)	0,1225
HDL < 50 mg/dL	32 (53,3)	7 (53,8)	4 (25,0)	17 (77,3)	0,0155
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	25 (41,7)	2 (15,4)	6 (37,5)	6 (27,3)	0,2826
CA ≥ 80 cm	38 (63,3)	7 (53,8)	13 (81,2)	15 (68,2)	0,4457
PA $\geq 130/85$ mmHg	14 (23,3)	3 (23,1)	3 (18,7)	5 (22,7)	0,9844
RI	26 (43,3)	4 (30,8)	3 (18,7)	11 (50,0)	0,1943
Tolerância à GL diminuída	4 (6,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	4 (18,2)	0,1541
Obesidade	32 (53,3)	4 (30,8)	7 (43,7)	6 (27,3)	0,1403

* Comparação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) * Teste exato de Fisher GJ= Glicemia de Jejum; CA= Circunferência Abdominal; PA= Pressão Arterial; RI= Resistência Insulínica, GL= glicose

Na análise de regressão logística, as variáveis HOMA-IR, idade e IMC exerceram impacto sobre a chance de desenvolver SM. Avaliando a razão de chances (“odds ratio”) constata-se que a obesidade aumenta em aproximadamente 4,8 vezes a chance de desenvolver SM e em 3,8 vezes a chance de RI. Observam-se também que níveis mais elevados de índice HOMA-IR estão associados a maior chance de desenvolver SM (OR=1,435). Na regressão logística para avaliar quais variáveis exerceram impacto sobre a chance de desenvolver RI, identificamos associação positiva apenas com a obesidade.

Na análise de regressão logística para avaliar o impacto que cada fenótipo exerce na chance de desenvolver SM, observa-se que não há associação estatisticamente significativa, no entanto, ao avaliar o impacto que cada fenótipo exerce na chance de desenvolver SM no grupo de mulheres com CA ≥ 80 cm, observa-se que o fenótipo A aumenta aproximadamente em 6 vezes a chance de desenvolver SM em relação ao fenótipo C (tabela 4).

Tabela 4 - Razão de Chances do desenvolvimento de SM entre os fenótipos de SOP, no grupo de mulheres com CA $\geq$ 80 cm. HC-UFPE/IMIP Recife, 2016

Fenótipo <i>x</i> em relação ao fenótipo <i>y</i>				
x	y	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor*
A	B	0,833	(0,164 -4,239)	0,8261
A	C	6,111	(1,191 – 31,366)	0,0301
A	D	0,972	(0,294 – 3,220)	0,9632
B	A	1,200	(0,236 – 6,105)	0,8261
B	C	7,333	(0,877 – 61,327)	0,0660
B	D	1,167	(0,191 – 7,116)	0,8673
C	A	0,164	(0,032 – 0,840)	0,0301
C	B	0,136	(0,016 – 1,140)	0,0660
C	D	0,159	(0,026 – 0,978)	0,0473
D	A	1,029	(0,311 – 3,407)	0,9632
D	B	0,857	(0,141 – 5,228)	0,8673
D	C	6,286	(1,022 – 38,648)	0,0473

DISCUSSÃO

Neste estudo foi identificado que os fenótipos clássicos (A e B) foram os mais frequentes, seguidos do não-hiperandrogênico (D) e o menos frequente o ovulatório (C), resultado compatível com os observados em outros estudos^{3,10,16}. No entanto, a prevalência do fenótipo D é muito variável entre os estudos. Em pesquisa realizada por Ladrón de Guevara et al., que avaliaram 220 mulheres chilenas e 206 mulheres argentinas com SOP, o fenótipo D (não-hiperandrogênico) foi o menos prevalente, correspondendo a 1% e 10% em cada país, respectivamente²⁰. Clark *et al* encontrou 11% das participantes com o fenótipo D³¹, enquanto E. Diamanti-Kandarakis *et al* encontrou esse fenótipo em 6,78 % das participantes³².

Essa variação na prevalência do fenótipo D (não-hiperandrogênico) entre os estudos pode ser devida à subjetividade da avaliação do hirsutismo, sinal relevante para na avaliação do hiperandrogensmo clínico. A escala de Ferriman e Gallwey apresenta baixa reprodutibilidade com grande variabilidade interobservador, que pode chegar a 50%, dependendo da área considerada³³. Apesar disso, esta é um instrumento amplamente utilizado na prática clínica devido à facilidade de uso e ao baixo custo³⁴.

A prevalência de SM encontrada nessa amostra foi de 33,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os fenótipos, no entanto, observa-se uma menor prevalência no fenótipo C (ovulatório). No grupo de mulheres com cintura abdominal (CA) $\geq$ 80 cm,

observamos que o fenótipo A aumenta aproximadamente em 6 vezes a chance de desenvolver SM em relação ao fenótipo C (ovulatório), o que é corroborado na literatura ^{3,4,20}.

No presente estudo a prevalência de RI nas mulheres com SOP foi de 39,6%, taxa compatível com a relatada na literatura, que varia de 25 a 70% ^{9,16,17}. No entanto, comparando os fenótipos, não se identifica diferença estatisticamente significativa na prevalência de RI entre os quatro grupos. Esse achado é diferente de outros estudos, os quais relatam maior frequência de RI nos fenótipos clássicos (A e B), atribuindo ao excesso de androgênios papel relevante no desenvolvimento da obesidade central e no agravamento da RI ^{3,13,16,20-22,32,35}.

Ao avaliar separadamente cada alteração metabólica, observa-se que há uma tendência de maior prevalência de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL no fenótipo A. Identifica-se uma tendência a uma maior frequência de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, tolerância à glicose diminuída, HDL-colesterol < 50 mg/dL e resistência insulínica no fenótipo D. Vale ressaltar que o grupo do fenótipo D apresentou alta prevalência de CA aumentada, dos quais 68,2% apresentaram CA ≥ 80 cm, bem como apresentaram a maior média da circunferência abdominal (90,1 cm), o que pode justificar uma maior prevalência de alterações metabólicas encontradas nesse grupo. Esse achado evidencia o papel preponderante da obesidade no desenvolvimento das alterações metabólicas. As inter-relações entre SOP e obesidade são complexas, no entanto, pode-se destacar dois aspectos importantes: 1 - o hiperandrogenismo, que aumenta a expressão de genes envolvidos na lipogênese predispondo ao acúmulo de gordura particularmente na cavidade abdominal; 2 - a resistência insulínica com a hiperinsulinemia compensatória, que estimula a produção de andrógenos pelos ovários e adrenais, fechando o ciclo que se retroalimenta ^{17,19,36}. Corroborando com esse modelo teórico, nosso estudo encontrou que obesidade aumenta 3,8 vezes a chance de desenvolver RI.

CONCLUSÃO

Os fenótipos clássicos da SOP (A e B) foram os mais frequentes, seguidos do não-hiperandrogênico (D) e do ovulatório (C); as prevalências de SM e RI entre os fenótipos da SOP não apresentaram diferenças estatisticamente significante; a obesidade apresentou papel relevante no desenvolvimento das alterações metabólicas, independente do fenótipo da SOP. Estudos prospectivos são necessários para se identificarem quais particularidades clínicas, hormonais e metabólicas de cada fenótipo de SOP, possam ser considerados como fatores preditivos para o aparecimento da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

1. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012;97(1). doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
2. Azziz R, Tarlatzis R, Dunaif A, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004;81(1):19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
3. Daan NMP, Louwers Y V, Koster MPH, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil. Steril.* 2014;(1). doi:10.1016/j.fertnstert.2014.08.001.
4. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2012;27(10):3067-73. doi:10.1093/humrep/des232.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2013;6(1):1-13. doi:10.2147/ceps.s37559.
6. Alves J, Lúcia A, Ribeiro F, et al. Artigo original LAP (produto da acumulação lipídica) e síndrome metabólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. *Reprodução Clim.* 2015;0(3):127-131.
7. Antunes MD, Ricci GCL, Macedo LC. MARCADORES MOLECULARES E BIOQUÍMICOS PARA A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. *SaBios Rev. Saúde e Biol* 2014;9(3):118-130.
8. Habib L, Gois M, Gilmar J, Santos C, Maria J, Dias G. A importância da idade na síndrome metabólica em pacientes portadoras de ovários policísticos. *Int. J. Nutrology* 2016;9(2):199-208.
9. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2493-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.015.
10. Freire GI de M, Chein MB da C, Ribeiro ÁSS, et al. Síndrome Dos Ovários

Policísticos Em Um Serviço De Referência : Prevalência E Risco Cardiovascular Associado. *Rev Pesq Saúde*, 2012;13(3):32-36.

11. Martins W de P, Soares GM, Vieira CS, Reis RM dos, Sá MFS de, Ferriani RA. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2009;31(3):111-6.
12. Melo A sanches, Macedo CSV, Romano LGM, Ferriane RA, Navarro PA de AS. Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo. *Rev. Bras. Ginecol. e Obs*. 2011;34(1):4-10.
13. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2014;58(2):182-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830595>.
14. Wild R a, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;95(5):2038-49. doi:10.1210/jc.2009-2724.
15. Wild R a, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril*. 2011;95(3):1073-9-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.027.
16. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(4):E628-37. doi:10.1210/jc.2012-3908.
17. Leão LM. Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes. *Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto* 2014;13(1):33-37. doi:10.12957/rhupe.2014.9796.
18. Romano LGM, Bedoschi G, Melo AS, et al. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. *Rev. Bras. Ginecol. e Obs*. 2011;33(6):310-316. doi:10.1590/S0100-72032011000600008.

19. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo R a. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil. Steril.* 2010;94(3):826-32. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.04.021.
20. Ladrón de Guevara A, Fux-Otta C, Crisosto N, et al. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. *Fertil. Steril.* 2014;101(6):1732-9-2. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.020.
21. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Cardiovascular Risk Parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2545-2549. doi:10.1210/jc.2004-2279.
22. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2014. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.049.
23. Vieira F, Callegari R, Leite CM, Franci JAA, Ferriani RA. Adiponectina: elo entre obesidade, resistência à insulina e síndrome do ovário policístico? *FEMINA* 2009;37(5):289-291.
24. Oliveira EP de, Lima M das DA de, Souza MA de. Síndrome Metabólica , Seus Fenótipos e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(9):1506-1515.
25. Foss-Freitas MC, Gomes PM, Andrade RC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions in a Japanese-Brazilians community. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012;4(1):38. doi:10.1186/1758-5996-4-38.
26. Malachias M, Souza W, Plavnik F, et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial.; 2016. Available at: www.arquivosonline.com.br.
27. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: Is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil. Steril.* 2011;96(5):1266-1271. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.08.022.
28. Lyra R, Oliveira M, Lins D, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes.; 2016. doi:10.1590/S0102-311X2003000700004.
29. Geloneze B, Carolina A, Vasques J, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome

- Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(2):281-287.
30. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. *Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International.*; 2009.
doi:10.1161/circulationaha.109.192644.
 31. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod. Sci.* 2014;21(8):1034-1043.
doi:10.1177/1933719114522525.
 32. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007;67(5):735-42. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02954.x.
 33. Rocha MP, Marcondes JAM, Barcellos CRG. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011;55(1):6-15.
 34. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: Performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(7):4112-4114. doi:10.1210/jc.2004-2243.
 35. Carvajal G R, Herrera G C, Porcile J A. ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. *REV CHIL Obs. GINECOL* 2010;75(2):124-132.
 36. Anzai A. Análise metabolômica e histomorfométrica do fígado de ratas adultas em modelo experimental da síndrome dos ovários policísticos induzida por exposição neonatal a esteroides sexuais. *Diss. mestrado- Fac. Medicina da Universidade São Paulo* 2015. doi:10.11606/D.5.2015.tde-27102015-095105.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

A senhora está sendo convidada para participar, como voluntária, da pesquisa AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DISTÚBIOS METABÓLICOS NOS DIFERENTES FENÓTIPOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. Meu nome é Aleide Tavares e Silva, sou médica e pesquisadora responsável e minha área de atuação é ginecologia. A orientadora da pesquisa é a Dra. Romualdo Castro do Rego Barros.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que a senhora não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que a senhora esteja bem esclarecida sobre sua participação na pesquisa.

Após ler com atenção este documento e ser esclarecida sobre as informações, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubrique em todas as folhas e ao final deste documento, que está em duas vias e também será assinado por mim. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dar Aleide Tavares, pelo telefone (81) 88548767 ou no Rua casa forte, 65, Casa Forte. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br. Também garantimos que o a senhora tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

OBJETIVOS: avaliar a presença de alterações metabólicas, que são relacionadas com o risco de doenças do coração e diabetes tipo 2, em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

MÉTODOS:

- Serão coletadas informações contidas nos prontuários; coletado 20 ml de sangue (01 colher de sopa) por punção de veia do braço para análise bioquímica, caso o resultado de exames prévios não esteja anotada no prontuário; realização de ultrassonografia pélvica para avaliar os ovários.

- O período de coleta de dados será de seis meses, sendo necessário 01 retorno para realização da ultrassonografia e coleta de sangue.
- RISCOS diretos para a voluntária: desconforto da punção da veia para coleta de sangue, com possibilidade de formar um hematoma (arroxamento).
- BENEFÍCIOS: realização de exame ultrassonográfico e análise bioquímica, que poderão ajudar no acompanhamento do tratamento. As pacientes que terão o diagnóstico de síndrome metabólica continuarão seu tratamento no ambulatório onde já eram acompanhadas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados no computador pessoal da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. Essas informações serão repassadas para o prontuário da paciente, para que o médico assistente possa tomar medidas preventivas, no caso de a paciente apresentar tais alterações metabólicas.

A senhora não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DISTÚBIOS METABÓLICOS NOS DIFERENTES FENÓTIPOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS como voluntária.

Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento tratamento.

Recife, ____/____/____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar:

Testemunha 01

Testemunha 02

APÊNDICE C - ROTEIRO PARA ANAMNESE, EXAME FÍSICO E RESULTADOS LABORATORIAIS E ULTRASSONOGRÁFICO

Nome: _____ Idade: _____ Prontuário: _____

Escolaridade: () nenhum () 1 a 4 () 5 a 8 () 9 a 11 () superior incompleto

() superior

Ocupação: _____ Procedência: _____ Tel. _____

Origem: () IMIP () HC- UFPE

Peso: _____ H: _____ IMC: _____

PA 1: _____ PA 2: _____

Cintura abdominal: _____

Tabagismo: () sim () não Alcoolismo: () sim () não ACO: () sim () não

Medicamento em uso: _____

Intervalo menstrual: () < 35 dias () > 35 dias () 3 ciclos ausentes ou > 6 meses

DM: () sim () não HAS: () sim () não

PRL: _____ TSH: _____ T4 livre: _____ S-DHEA: _____

FSH: _____ LH: _____ 17-OH-P: _____ TOTG: _____

GJ: _____ TG: _____ HDL: _____ Insulina: _____

Testoterona total: _____ Progesterona: _____

USG: > 12 folículos () sim () não ovário > 10 cm³ () sim () não

Escore Ferriman Gallewy: _____

ANEXO A – PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS NOS DIFERENTES FENÓTIPOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Pesquisador: Aleide Tavares e Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42499315.3.0000.5201

Instituição Proponente: INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.050.636

Data da Relatoria: 06/05/2015

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS NOS DIFERENTES FENÓTIPOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a prevalência de Síndrome Metabólica e resistência insulínica dentro dos diferentes fenótipos de SOP, em um grupo de mulheres atendidas em dois hospitais em Pernambuco. **Objetivo Secundário:** Caracterizar a prevalência dos fenótipos de SOP, em um grupo de mulheres atendidas em dois hospitais de Pernambuco; • Avaliar a prevalência de resistência insulínica através do índice HOMA- IR dentro dos fenótipos de SOP; • Determinar a prevalência de Síndrome Metabólica entre os diferentes fenótipos de SOP; • Estabelecer a associação entre ocorrência de resistência insulínica e Síndrome metabólica entre os diferentes fenótipos do SOP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Desconforto da punção da veia para coleta de sangue, com possibilidade de formar um hematoma (arroeamento). **Benefícios:** A participante da pesquisa realizará exame ultrassonográfico e análise bioquímica, que poderão ajudar no acompanhamento do tratamento. As pacientes que terão o diagnóstico de síndrome metabólica continuarão seu tratamento no ambulatório onde já eram acompanhadas.

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br

INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 1.050.636

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Projeto é bem simples, mas contém os dados necessários para a boa execução do mesmo. O TCLE está bem elaborado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão bem colocados

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RECIFE, 06 de Maio de 2015

Assinado por:
Jose Eulalio Cabral Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br