

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**MARCOS OLIVEIRA PIRES DE ALMEIDA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E  
AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA**

**Recife  
2017**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARCOS OLIVEIRA PIRES DE ALMEIDA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E**  
**AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA**

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: Profa. Dra. Romualda Castro do Rêgo Barros**

Recife

2017

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

A447a Almeida, Marcos Oliveira Pires de.  
Associação entre síndrome dos ovários policísticos e autoimunidade tireoidiana / Marcos Oliveira Pires de Almeida. – Recife: o autor, 2017.  
103 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, apêndices e anexos.

1. Ovário. 2. Autoimunidade. 3. Doenças da glândula tireoide. I. Barros, : Romualda Castro do Rêgo (orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 -190)

MARCOS OLIVEIRA PIRES DE ALMEIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E  
AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 29/08/2017.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita de Cássia dos Santos Ferreira (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Aurélio Antônio Ribeiro da Costa (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Romero Henrique Teixeira Vasconcelos (Examinador Externo)  
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

Dedico este trabalho aos pacientes, que me fazem um médico e uma pessoa melhor a cada dia, de modo especial às pacientes que fizeram parte desta pesquisa, que mesmo num momento de fragilidade contribuíram para este momento.

## AGRADECIMENTOS

Ao finalizar esta dissertação não posso deixar de agradecer por ter vencido mas esta etapa. Expresso minha gratidão a todos que contribuíram de alguma maneira para esta realização.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade de aprendizado, e aos queridos professores, por presenciar e vivenciar exemplos que contribuíram para minha formação como pesquisador e como pessoa.

Agradeço especialmente a Prof<sup>ª</sup>. Dra. Romualda Castro do Rêgo Barros pela generosidade, disponibilidade, atenção e paciência na orientação, mesmo nos meus momentos conturbados, sem as quais eu não conseguiria concretizar a dissertação.

Agradeço à Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (UPAE) de Limoeiro-PE, pelo apoio e disponibilidade para a realização do projeto.

Agradeço a minha mãe, Raimunda, que principalmente nos últimos meses, entre idas e vindas pela BR 101, se fez cada vez mais presente aqui em Recife e foi uma espécie de base para mais esta vitória. Agradeço também a minha irmã, Márcia, pelo carinho e dedicação de sempre. E ao meu companheiro Stanley pelo apoio na fase final deste longo processo.

Agradeço aos meus colegas da turma de 2015, todos contribuíram a sua maneira para meu crescimento como profissional e como pessoa. Agradeço de forma especial a minha colega e amiga Manuella Perez pela total disponibilidade de me ajudar assim que pedi, você me livrou de momentos de surto amiga.

Agradeço a minha amiga Alline Oliveira, que foi minha parceira desde o início do pré-projeto, dividindo angústias e esperanças enquanto trabalhávamos juntos no NASE e por todo o tempo do mestrado.

Agradeço a meus amigos queridos, que me aguentam e me dão suporte sempre, mesmo quando não sou receptivo ou dou uma patada como resposta. Obrigado a Giordana, Pedro, Evandro, Karllos, Carlos, Thiago, Romero e Jarbas.

Por fim agradeço a Deus, ao universo, aos orixás, a toda energia boa, que mesmo sem evidência científica clara, rege a tudo e a todos nós.

“Mudar pelos outros é mentir para si mesmo.”

(Lawrence Konner)

## RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos acomete cerca de 10% das mulheres em idade fértil. Apresenta-se com predomínio relativo do estrógeno sobre a progesterona que associado à obesidade e resistência à insulina sugere uma resposta inflamatória exacerbada. Isso pode favorecer o aparecimento de doenças autoimunes como a tireoidite. Esta, por sua vez, tem seu diagnóstico feito pela presença do anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e/ou anti-tireoglobulina (Anti-Tg) somado a hipoeogenicidade da glândula à ultrassonografia ou elevação do hormônio tireoestimulante (TSH). Pesquisas recentes tentam demonstrar a associação entre essas condições, ainda com resultados conflitantes. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e a positividade dos anticorpos antitireoidianos. Realizou-se um estudo transversal analítico com grupo de comparação. O grupo de portadoras da SOP, com diagnóstico baseado nos critérios de *Rotterdam*, foi composto por 72 mulheres e o grupo sem a doença totalizou 69 pacientes. Todas foram submetidas a anamnese, exame físico, exames bioquímicos, dosagens hormonais e ultrassonografias de tireoide e ovários. A presença do Anti-TPO foi mais frequente no grupo de portadoras de SOP em comparação com as do grupo sem a doença, 31,9% x 8,7% respectivamente ( $p < 0,0001$ ). No grupo com SOP também foi observado maior frequência de Anti-Tg, 19,6% x 5,8% ( $p = 0,013$ ), da hipoeogenicidade à ultrassonografia do parênquima tireoideano, 43,1% x 14,5% ( $p < 0,0001$ ) e do diagnóstico de tireoidite autoimune, 37,5% x 10,1% ( $p < 0,0001$ ). Verificou-se médias mais elevadas, com significância estatística, no grupo com SOP para os seguintes parâmetros: glicemia de jejum (84,8 x 81,1 mg/dL), glicemia 2 horas após 75 g de glicose anidra (108,1 x 98,3 mg/dL), hemoglobina glicada (5,3 x 4,9 %), insulina (12,4 x 6,9  $\mu$ UI/mL), TSH (2,8 x 1,7  $\mu$ UI/mL), LH (9,5 x 4,8 mUI/mL), estradiol (86,5 x 62,6 pg/mL), testosterona total (49,1 x 32,9 ng/dL), testosterona livre (0,8 x 0,2 ng/dL), sulfato de DHEA (188,0 x 165,2  $\mu$ g/dL) e prolactina (10,8 x 9,1 ng/mL). Níveis significativamente reduzidos de progesterona (1,2 x 5,1 ng/mL) foram verificados nas pacientes portadoras de SOP quando comparadas as pacientes sem a síndrome. Na análise dos subgrupos de mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos e negativos, foi observado que o grupo com autoimunidade tireoideana apresentou maiores níveis de TSH (3,7 x 2,2  $\mu$ UI/mL) e estradiol (86,5 x 62,6 pg/mL), bem como menores níveis de 25-OH-vitamina D (25,7 x 31,0 ng/mL). Foi encontrada maior frequência de anticorpos antitireoidianos positivos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

**Palavras-chave:** Ovário. Autoimunidade. Doenças da Glândula Tireoide.

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome affects about 10% of women of childbearing age. It presents with relative predominance of estrogen over progesterone that associated with obesity and insulin resistance suggests an exacerbated inflammatory response. These facts may favor the appearance of autoimmune diseases such as thyroiditis. This condition is diagnosed by the presence of the anti-thyroperoxidase antibody (Anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin (Anti-Tg) added to the hypoechogenicity of the gland to ultrasonography exam or thyroid stimulating hormone (TSH) elevation. Recent research attempts to demonstrate the association between these conditions, yet with conflicting results. This study aimed to evaluate the association between polycystic ovary syndrome and thyroid autoimmunity. An analytical cross-sectional study was carried out with a comparison group. The SOP group, with diagnosis based on the Rotterdam criteria, contained 72 women and the group without the disease contained 69 patients. All patients were submitted to anamnesis, physical examination, biochemical tests, hormonal dosages and ultrasound of the thyroid and ovaries. The presence of anti-TPO was more frequent in the group of patients with PCOS than in the group without the disease, 31.9% vs. 8.7%, respectively ( $p < 0.0001$ ). The same occurred with Anti-Tg, 19.6% x 5.8% ( $p = 0.013$ ), with hypoechogenicity on the thyroid parenchyma ultrasound, 43.1% x 14.5% ( $p < 0.0001$ ), and diagnosis of autoimmune thyroiditis, 37.5% x 10.1% ( $p < 0.0001$ ). There were statistically significant higher mean values in the PCOS group for the following parameters: fasting glycemia (84.8 x 81.1 mg / dL), glycemia 2 hours after 75 g of anhydrous glucose (108.1 x 98.3 mg / dL), glycated hemoglobin (5.3 x 4.9%), insulin (12.4 x 6.9  $\mu$ UI / mL), TSH (2.8 x 1.7  $\mu$ UI / mL), LH (9.5 x 4.8 mIU / mL), estradiol (86.5 x 62.6 pg / mL), total testosterone (49.1 x 32.9 ng / dL), free testosterone (0.8 x 0.2 ng / dL), DHEA sulfate (188.0 x 165.2  $\mu$ g / dL) and prolactin (10.8 x 9.1 ng / ml). Significantly reduced levels of progesterone (1.2 x 5.1 ng / mL) were observed in patients with PCOS when compared to patients without the syndrome. In the analysis of the subgroups of women with PCOS and positive and negative antithyroid antibodies, the thyroid autoimmunity group had higher levels of TSH (3.7 x 2.2  $\mu$ UI / mL) and estradiol (86.5 x 62.6 Pg / mL) as well as lower levels of 25-OH-vitamin D (25.7 x 31.0 ng / mL). A higher frequency of positive antithyroid antibodies was found in women with polycystic ovary syndrome.

**Keywords:** Ovary. Autoimmunity. Thyroid Diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Modelo teórico-explicativo. ....	23
Figura 02 - Escala de Ferriman-Gallwey modificada .....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	42
Tabela 2 - Características do hiperandrogenismo clínico e irregularidade menstrual das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	43
Tabela 3 - Características bioquímicas das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	44
Tabela 4 - Características hormonais das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	45
Tabela 5 - Características volumétricas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	46
Tabela 6 - Características parenquimatosas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	46
Tabela 7 - Autoimunidade tireoidiana das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.....	46
Tabela 8 - Características clínicas das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	47
Tabela 9 - Características do hiperandrogenismo clínico e irregularidade menstrual das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	47
Tabela 10 - Características bioquímicas das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	48
Tabela 11 - Características hormonais das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	49
Tabela 12 - Características volumétricas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	50
Tabela 13 - Características parenquimatosas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17OHP	17-Hidroxiprogesterona
25OHD	25-hidroxi-vitamina D
AEPCOS	<i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society</i>
ALT-TEXT	Alteração de textura do parênquima da glândula tireoide.
AMH	Hormônio antimülleriano
AND	Androstenediona
Anti-Tg	Anticorpo antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo antitireoperoxidase
CA	Circunferência abdominal
CQ	Circunferência de quadril
CS	Cortisol sérico
CT	Colesterol total
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
FAN	Fator anti-nuclear
FSH	Hormônio foliculoestimulante
GJ	Glicemia de jejum
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de densidade alta
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF1	Fator de crescimento insulínico tipo 1
IJ	Insulina de jejum
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de densidade baixa
LH	Hormônio luteinizante
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

OP Ovários policísticos  
OPC Ovários policísticos  
PA Pressão arterial  
PAD Pressão arterial diastólica  
PAS Pressão arterial sistólica  
PRL Prolactina  
PROG Progesterona  
RCQ Relação cintura-quadril  
RI Resistência à insulina  
SDHEA Sulfato de deidroepiandrosterona  
SHBG Globulina ligadora de hormônios sexuais  
SOP Síndrome dos ovários policísticos  
T4L Tiroxina livre  
TAI Tireoidite autoimune  
TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido  
TG Triglicerídeos  
TH Tireoidite de Hashimoto  
TL Testosterona livre  
TOTG Teste de tolerância oral à glicose  
TSH Hormônio tireoestimulante  
TT Testosterona total  
VIGITEL Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico  
VOD Volume do ovário direito  
VOE Volume do ovário esquerdo  
VTGT Volume total da glândula tireoide

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Aspectos gerais da síndrome dos ovários policísticos</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 Critérios diagnósticos da SOP</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Etiopatogenia da SOP</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4 SOP e autoimunidade tireoidiana</b> .....	<b>22</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>24</b>
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	<b>25</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1 Geral</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2 Específicos</b> .....	<b>26</b>
<b>6 MÉTODOS</b> .....	<b>27</b>
<b>6.1 Delineamento do estudo</b> .....	<b>27</b>
<b>6.2 Local de realização do estudo</b> .....	<b>28</b>
<b>6.3 População do estudo</b> .....	<b>29</b>
<b>6.4 Critérios de inclusão</b> .....	<b>29</b>
<b>6.5 Critérios de exclusão</b> .....	<b>29</b>
<b>6.6 Tipo de amostragem</b> .....	<b>30</b>
<b>6.7 Definição do tamanho amostral</b> .....	<b>31</b>
<b>6.8 Definição de termos e categorização das variáveis</b> .....	<b>32</b>
<b>6.9 Procedimentos de coleta de dados</b> .....	<b>37</b>
<b>6.10 Plano de tabulação e análise dos dados</b> .....	<b>40</b>
<b>6.11 Considerações éticas</b> .....	<b>41</b>
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
<b>8 DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>80</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>80</b>
<b>APÊNDICE B – ANAMNESE E EXAME FÍSICO</b> .....	<b>83</b>

<b>APÊNDICE C – EXAMES LABORATORIAIS .....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICE D – EXAMES DE IMAGEM.....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE E – ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>99</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O presente estudo desenvolveu-se a partir da observação do autor na prática ambulatorial da presença frequente de pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) que também eram hipotireoideas. Assim, surgiu o questionamento sobre a possível associação entre essas doenças e sobre a possibilidade da autoimunidade estar implicada na fisiopatologia da SOP. O trabalho foi realizado dentro da linha de pesquisa “Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, com o objetivo de avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e a positividade dos anticorpos antitireoidianos.

A SOP é a doença endócrina mais comum em mulheres na idade reprodutiva (MACKLON, 2011). Foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal, em 1935 (STEIN e LEVENTHAL, 1935), quando observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. A doença, caracterizada por disfunção ovulatória e sinais de hiperandrogenismo, tem manifestação heterogênea, podendo ser observados vários sinais e sintomas como acne, hirsutismo, alopecia, irregularidade menstrual, infertilidade entre outros (AZZIZ *et al.*, 2004).

O diagnóstico da SOP baseia-se em critérios inicialmente definidos em 1990 no *National Institutes of Health (NIH) Consensus*, que considerou a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico juntamente com anovulação e/ou amenorreia (ZAWADASKI *et al.*, 1992). Posteriormente, em 2003, o *Rotterdam Consensus* introduziu o achado de ovários policísticos (OP) na ultrassonografia como critério adicional aos do NIH, considerando, portanto, o diagnóstico quando dois dos três critérios estiverem presentes (ROTTERDAM, 2004). Por sua vez, em 2006, a *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* considerou o excesso de andrógenos como o determinante principal da patogênese e desenvolvimento da doença, estabelecendo como necessária a presença deste critério em associação com um dos outros dois (AZZIZ, 2006).

A fisiopatologia da síndrome ainda não é bem compreendida e pesquisas recentes tentam associá-la a autoimunidade. Componentes da doença como hiperestrogenismo não contrabalançado por uma elevação de progesterona, obesidade e síndrome metabólica, que são situações pró-inflamatórias, bem como a deficiência de vitamina D, postulada como imunoprotetora, estimulariam o sistema imune podendo promover a autoimunidade nestas pacientes (PETRÍKOVÁ *et al.*, 2010).

Sabe-se que a tireoidite autoimune é a doença autoimune mais frequente em mulheres no menacme (ARTINI *et al.*, 2013) e que alguns estudos começam a associar tireoidite e hipotireoidismo subclínico à SOP (DU e LI, 2013). Desta forma, este trabalho torna-se importante para a comunidade científica por discutir um assunto ainda com resultados conflitantes, mas que pode com o tempo ajudar a compreender a fisiopatologia de uma doença frequente, com melhor abordagem e tratamento das pacientes acometidas.

A presente pesquisa foi usada como base para o artigo original “Associação entre autoimunidade tireoidiana e síndrome dos ovários policísticos”, será submetido à revista *Archives of Endocrinology and Metabolism* e à comissão científica do Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia, na condição de tema livre. Pretende-se ainda elaborar outros artigos a partir desta dissertação e apresentá-los em eventos e/ou congressos científicos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Aspectos gerais da síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das doenças endócrinas mais comuns, acometendo 6% a 10% das mulheres no menacme (EHRMANN, 2005), mas pode chegar ao dobro desta prevalência de acordo com o critério diagnóstico utilizado e a região geográfica (DUMESIC *et al.*, 2015).

A SOP se caracteriza por ausência de ciclos ovulatórios ou presença destes de forma irregular e infrequente, graus variados de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, podendo cursar com ovários de aspeto policístico à ultrassonografia (MACCARTNEY e MARSHALL, 2016). A doença está relacionada a maiores prevalências de ansiedade e depressão (BARRY *et al.*, 2011), aumento do risco para complicações obstétricas como diabetes gestacional e pré-eclâmpsia (BOOMSMA *et al.*, 2006) e pode estar associada aos cânceres de mama, endométrio e ovário (HARRIS e TERRY, 2016).

Em 1935, STEIN e LEVENTHAL descreveram uma síndrome caracterizada por amenorreia, hirsutismo, obesidade e ovários aumentados, alongados, nacarados e policísticos bilateralmente, que posteriormente recebeu o nome dos autores (BALEN *et al.*, 2003). Devido a heterogeneidade dos achados morfológicos, bioquímicos e hormonais estabeleceu-se o termo “síndrome dos ovários policísticos” (AZZIZ *et al.*, 2004).

Segundo LOBO (1995), a nomenclatura “ovários policísticos” não seria adequada porque descreve apenas uma apresentação de uma doença mais complexa. Desta forma, não há consenso em relação à correta nomenclatura da síndrome (HOMBURG, 2002).

Além das alterações anatômicas dos ovários, a SOP foi associada à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, cursando com secreção aumentada de andrógenos, oligo ou anovulação persistente com manifestações clínicas diversas (GUZICK, 2004). Histologicamente os ovários se apresentariam com aumento no número dos folículos primordiais e primários, vários cistos foliculares dispostos periféricamente, espessamento da cortical, hiperplasia e luteinização das células da teca (WEBBER *et al.*, 2003). O volume do estroma também encontra-se aumentado nesta doença (FOX, 1999).

## 2.2 Critérios diagnósticos da SOP

Em 1990, foi elaborado um consenso para definição do critério diagnóstico da SOP, durante encontro organizado pelo *National Institute of Health* (NIH), que se baseou na presença de hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia e anovulação crônica, com exclusão de causas secundárias como a hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase (HAC-21), doenças tireoidianas, síndrome de Cushing, tumores produtores de andrógenos ou uso de andrógenos exógenos (ZAWADASKI *et al.*, 1992).

Após acompanhamento de maior número de pacientes com a SOP, foi observado que esta poderia se apresentar de forma mais ampla que a estabelecida pelos critérios do NIH. Assim, em 2003, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva elaboraram um novo consenso, este caracterizou o diagnóstico da SOP como a presença de dois dos três seguintes critérios: oligo ou anovulação crônica, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia e morfologia policística dos ovários à ultrassonografia, sendo excluídas causas secundárias de forma semelhante ao NIH (ROTTERDAM, 2004). Após o estabelecimento desses critérios (Consenso de Rotterdam), considerados mais flexíveis, pacientes anteriormente excluídas da síndrome passaram a ser diagnosticadas com a mesma (CARMINA, 2004).

Em 2006, a *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AEPCOS) sugeriu um novo consenso para o diagnóstico da SOP, que considerou obrigatória a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, acompanhado de anovulação crônica e/ou ovários policísticos (AZZIZ, 2006).

O hiperandrogenismo se manifesta clinicamente por meio de acne, alopecia androgênica e/ou hirsutismo. Este é caracterizado por crescimento excessivo de pelos terminais em padrão masculino e pode ser quantificado pelo índice de Ferriman-Gallwey. (FERRIMAN E GALLWEY, 1961). Este sistema de pontos envolve uma análise e graduação de escala visual de nove áreas de crescimento de pelos andrógenos dependentes (queixo, buço, abdome superior e inferior, tórax anterior, parte superior e interior das costas, braço e face interna das coxas), cada área é pontuada de 0 (ausência de pelos) a 4 (presença abundante de pelo terminal), sendo o valor estabelecido para definir uma mulher branca e adulta como hirsuta é de um índice maior ou igual a 8 (AZZIZ *et al.*, 2000). Valores mais baixos devem ser utilizados para mulheres descendentes do leste asiático e valores mais elevados para aquelas que descendência hispânica, mediterrânea ou do oriente médio (LIZNEVA *et al.*, 2016).

O hiperandrogenismo laboratorial pode ser demonstrado pela elevação da testosterona total, porém os ensaios podem não ter boa acurácia, o mesmo acontece com os ensaios para testosterona livre, sendo mais apropriado o cálculo desta a partir dos valores de testosterona total e da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (ROSNER *et al.*, 2007).

A disfunção ovariana geralmente é caracterizada por ciclos menstruais menores que 21 dias ou maiores que 35 dias de intervalo, mas mulheres com hiperandrogenismo com ciclo menstrual dentro deste intervalo também podem apresentar disfunção ovulatória, com progesterona nos 21º ou 22º dias de ciclo abaixo de 2,5 ng/mL (AZZIZ *et al.*, 2009; GOODMAN *et al.*, 2015).

A morfologia denominada de ovário policístico é controversa, inicialmente foi caracterizada pela presença de 12 ou mais folículos, de 2 a 9 mm de diâmetro, ou um volume ovariano maior que 10 mL em qualquer dos ovários ou em ambos. (ROTTERDAM, 2004). Posteriormente a AEPCOS determinou que o diagnóstico em mulheres adultas é feito com a presença de 25 ou mais folículos por ovário, utilizando um transdutor ultrassonográfico com frequência > 8 MHz (DEWAILLY *et al.*, 2014). Várias entidades tem critérios próprios, levando-se em consideração o equipamento e a experiência de cada serviço, dificultando uma normatização, alguns autores consideram o ponto de corte do número de folículos em 22 por ovário (CARMINA *et al.*, 2016a).

O hormônio antimülleriano (AMH), produzido pelas células da granulosa dos folículos antrais e pré-antrais ovarianos, encontra-se elevado na SOP, porém ainda não pode ser incluído como critério diagnóstico devido a ausência de um ponto de corte ideal (BHIDE E HOMBURG, 2016).

O diagnóstico da SOP ainda permanece controverso entre os especialistas, o critério de Roterdam é utilizado por aqueles que preferem representar a heterogeneidade da doença, o critério da AEPCOS pelos que acreditam que o hiperandrogenismo seja obrigatório e até mesmo o critérios o NIH ainda é bastante utilizado nos Estados Unidos da América (CARMINA *et al.*, 2016b).

### **2.3 Etiopatogenia da SOP**

A origem da SOP parece ser multifatorial. Uma das hipóteses para sua etiologia é a exposição androgênica intraútero, o que levaria a uma sensibilização do ovário fetal para posteriormente, na puberdade, reagir ao estímulo hormonal do período com uma hiperprodução androgênica. (FRANK, 2008). A patogenia da doença ainda não foi totalmente

esclarecida, sabe-se que envolve fatores tanto genéticos quanto ambientais (AZZIZ e KASHAR-MILLER, 2000; CARMINA 2003).

A heterogeneidade clínica e laboratorial da síndrome talvez venha a ser explicada por uma herança poligênica. Um polimorfismo do promotor -1031(T/C) do fator de necrose tumoral-alfa foi relacionado a SOP (YUN et al., 2011). História familiar de SOP, de ovários policísticos, de obesidade central, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou outros aspectos de resistência à insulina (RI) podem aumentar o risco da síndrome (TRIKUDANATHAN *et al.*, 2015). O ovários policísticos parecem ter transmissão autonômica dominante e mesmo sem produzir sintomas eles podem vir associados de disfunção ovariana subclínica (ROSENFELD *et al.*, 2011).

O ponto principal das alterações fisiopatológicas ainda é incerto, mas vários fatores estão envolvidos como alterações na pulsatilidade da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio luteinizante (LH), anormalidades da esteroidogênese ovariana e ação da hiperinsulinemia, que estimula a síntese de andrógenos, além de fatores ambientais como atividade física e dieta (TEEDE *et al.*, 2010; CARMINA *et al.*, 2012; MERKIN *et al.*, 2016).

Algumas das portadoras da síndrome apresentam altas concentrações de LH em comparação às do hormônio folículo estimulante (FSH), o que geralmente resulta em aumento da produção androgênica pelas células da teca, alterando o feedback da progesterona e estradiol, tendo como consequência a perpetuação da elevação do LH e o estabelecimento de uma espécie de ciclo (SILFEN *et al.*, 2003).

A hiperandrogenemia é normalmente representada pelo aumento da testosterona circulante ou pelo aumento da sua biodisponibilidade em decorrência de baixos níveis de SHBG (SILFEN *et al.*, 2003).

A RI e a hiperinsulinemia também estão envolvidas na fisiopatologia da SOP (BAILLARGEON *et al.*, 2003; DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2012), favorecendo distúrbios metabólicos como a intolerância à glicose, aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e triglicerídeos, e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL-Colesterol) (AMATO *et al.*, 2012; SPRITZER, 2014). A insulina, além de diminuir a síntese hepática de SHBG, exerce efeito estimulatório, através da produção do fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF1), sobre a esteroidogênese dos ovários, de forma semelhante à ação do LH, aumentando a resposta das células da teca às gonadotrofinas e incrementando a produção de andrógenos e sua biodisponibilidade. Estes hormônios, em

excesso no ovário, levam a atresia prematura dos folículos formando pequenos cistos e culminando com a anovulação (BACH, 1999; AZZIZ *et al.*, 2006, 2009; TEEDE *et al.*, 2010).

A obesidade é uma característica prevalente nas pacientes com SOP, estimando-se uma prevalência média de 50% (LIM *et al.*, 2012). O tecido adiposo é o local mais importante para a conversão dos precursores androgênicos (OJANIEMI *et al.*, 2010) e o aumento da adiposidade está relacionado com a diminuição de SHBG e com a hiperandrogenemia (ELIZONDO-MONTEMAYOR *et al.*, 2016). A presença da obesidade, por ser uma doença inflamatória e que cursa com RI periférica e conseqüentemente hiperinsulinemia, pode piorar os distúrbios metabólicos e reprodutivos associados à síndrome (DIAMANTI-KANDARAKIS e DUNAIF, 2012). A diminuição da obesidade e conseqüente melhora da RI, através da perda de peso ou do tratamento medicamentoso pode resultar em diminuição da androgenemia e melhora da função ovariana, o que se comprova pela regulação dos ciclos menstruais e valores hormonais que comprovam a ovulação (KIDDY *et al.*, 1992; WITCHEL *et al.*, 1999; LEWY *et al.*, 2001; BAILLARGEON *et al.*, 2003; DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2012).

Além das alterações metabólicas já descritas, estudos tem demonstrado associação da SOP com a hipovitaminose D (XIN-ZHUAN *et al.*, 2015) e com outras doenças como hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, depressão e transtorno de ansiedade (LEGRO *et al.*, 2013).

Outra possibilidade fisiopatológica estudada para a SOP é a autoimunidade, existe uma hipótese de que autoanticorpos funcionais estimulariam os ovários, tendo como consequência recrutamento aumentado de folículos e hiperfunção destes, de modo semelhante ao que acontece na doença de Graves (GLEICHER *et al.*, 2007). Sabe-se que o excesso estrogênico é relacionado a diferentes doenças autoimunes, fato comprovado pela maior prevalência dessas doenças em mulheres em idade fértil e em homens hipogonádicos com excesso de estrógeno. (LAHITA *et al.*, 2008; ROVENSKY *et al.*, 2010). Durante a fase folicular do ciclo menstrual fisiológico, por influência do estrógeno, ocorre elevação dos níveis de interleucina 6 (IL6), por outro lado, há redução dos níveis dessa citocina durante a fase lútea devido a ação da progesterona (ANGSTWURM *et al.*, 1997). Em pacientes com SOP os níveis de progesterona são baixos devido a oligo e/ou anovulação, assim, o sistema imune dessas mulheres poderia ser hiperestimulado levando a produção de autoanticorpos. (PETRÍKOVÁ *et al.*, 2010).

A obesidade e a RI são achados presentes na SOP e sabidamente inflamatórios, já havendo evidência da associação destas condições com alterações reumáticas autoimunes

(ESCÁRCEGA *et al.*, 2006; DESSEIN *et al.*, 2006). Além disso o excesso de peso também é um fator de risco para hipovitaminose D, uma vez que esta vitamina pode ficar retida no interior dos adipócitos (ZITTERMANN, 2003). Um estudo relacionou níveis de suficiência de vitamina D como fator protetor para doenças autoimunes (HOLICK, 2003), associado a isso, foi identificado menores concentrações de vitamina D em indivíduos portadores de doenças reumáticas autoimunes quando comparados a um grupo controle (ORBACH *et al.*, 2007).

Alguns estudos tem mostrado associação da SOP com autoimunidade não específica, evidenciando a presença de anticorpos como fator anti-nuclear (FAN), anti-DNS, anti-histona, anti-mitochondrial, anti-célula parietal gástrica, entra outros (LAHITA, 1999; REIMAND *et al.*, 2001; HEFLER-FRISCHMUTH *et al.*, 2009;). A presença de autoimunidade específica também tem sido pesquisada em pacientes com SOP, e apesar de resultados inconclusivos, uma das associações mais frequentemente encontradas é com a tireoidite autoimune (TAI) (DANFENG e XUELIAN, 2013).

#### **2.4 SOP e autoimunidade tireoidiana**

Algumas pesquisas tem estudado a relação entre SOP e disfunções tireoidianas, nas suas diversas formas de apresentação (JANSSEN *et al.*, 2004; NISAR *et al.*, 2012; PEI *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2014). Um trabalho brasileiro mostrou maior prevalência de hipotireoidismo subclínico em mulheres com SOP do que na população geral (BENETTI-PINTO *et al.*, 2012).

A principal causa de hipotireoidismo clínico ou subclínico é a TAI (PEETERS 2017). A TAI também chamada de tireoidite de Hashimoto (TH) é a doença autoimune mais comum em mulheres na idade fértil, afetando cerca de 5% a 20% destas, variando geograficamente, com o critério diagnóstico utilizado e com a ingestão de iodo (ARTINI *et al.*, 2013).

A TAI ocorre devido a inflamação crônica da tireoide podendo levar ao hipotireoidismo (DAYAN e DANIELS, 1996). A maioria dos pacientes com a doença apresenta positividade para os anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO) e antitireoglobulina (Anti-Tg) e um padrão típico de hipoeogenicidade à ultrassonografia da tireoide. (COOPER, 2001). O diagnóstico de TAI é feito pela presença de dois dos seguintes achados: positividade para o Anti-TPO e/ou Anti-Tg, hipoeogenicidade da glândula ao exame de ultrassonografia e TSH acima do nível normal (CATUREGLI *et al.*, 2014). A tireoidite autoimune pode estar

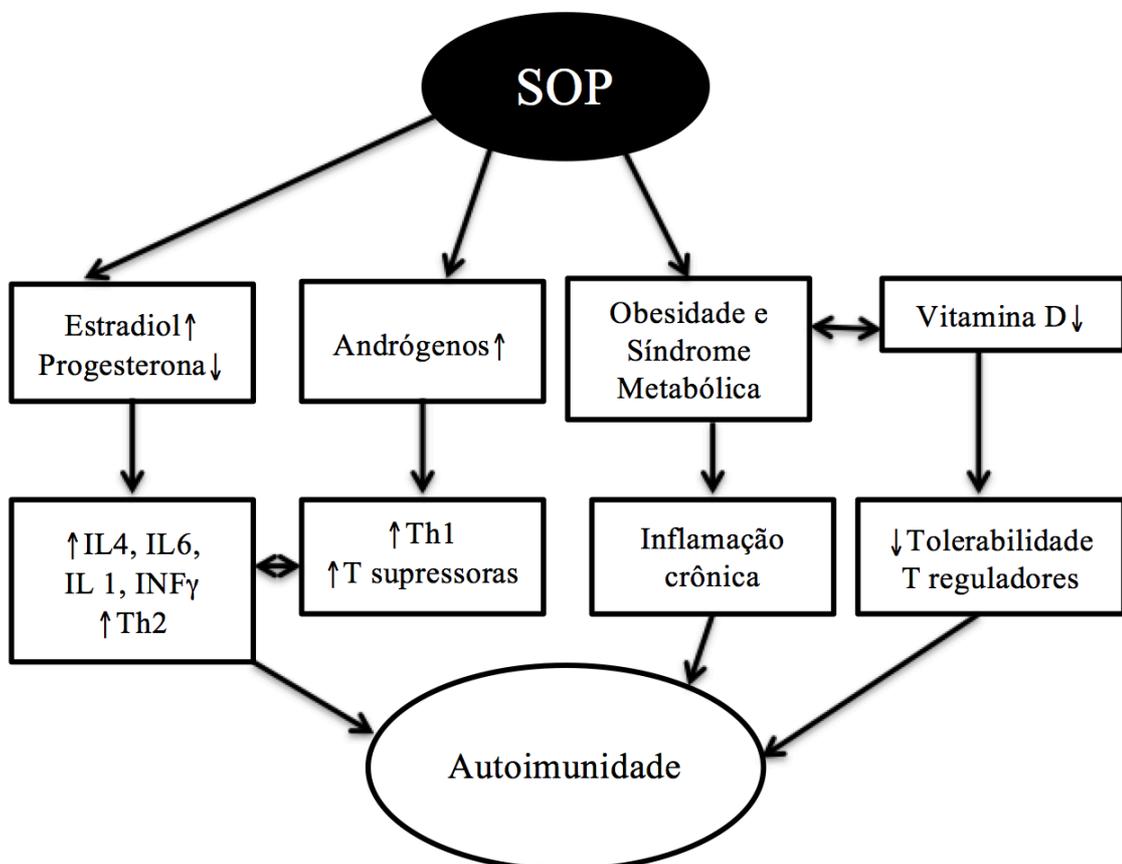
presente por anos sem provocar disfunção tireoidiana, sendo assim, frequentemente ignorada e resultando em hipotireoidismo posteriormente (POPPE *et al.*, 2008).

Há relato de associação entre autoimunidade tireoidiana e desfechos ruins na gravidez, como abortos de repetição e parto prematuro (THANGARATINAM *et al.*, 2011), mas os estudos com o uso de levotiroxina, em situações semelhantes, ainda mostram resultados controversos (CHAN e BOELAERT, 2015).

O hipotireoidismo tem alterações e consequências metabólicas semelhantes a SOP, entre elas o aumento dos níveis de testosterona livre pela redução da SHBG (MUELLER *et al.*, 2009; DITTRICH *et al.*, 2009), piora a RI e a hiperinsulinemia (DIMITRIADIS *et al.*, 2006) além de também aumentar o risco cardiovascular por alterações lipídicas como a elevação da fração LDL do colesterol (BIONDI E COOPER, 2008; WILD *et al.*, 2010).

Tanto a SOP quanto a TAI possuem fisiopatologias complexas, envolvendo fatores ambientais, genéticos, história familiar entre outros, bem como são doenças de alta prevalência, assim uma associação entre as duas condições é possível e vem sendo cada vez mais investigada (DU e LI, 2013; GABERSCEK *et al.*, 2015).

Figura 01 - Modelo teórico-explicativo.



### **3 JUSTIFICATIVA**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é doença prevalente e acomete mulheres em idade fértil, causando morbidade com prejuízo físico, psíquico e social, além de ter várias complicações em potencial. A doença ainda apresenta várias lacunas para a compreensão da sua fisiopatologia e conseqüente desenvolvimento de terapêuticas. Assim, este estudo tem o objetivo de avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e a autoimunidade tireoidiana.

#### **4 HIPÓTESE**

Mulheres com SOP tem maior positividade de anticorpos antitireoidianos que mulheres sem SOP.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Geral**

Avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e a positividade dos anticorpos antitireoidianos

### **5.2 Específicos**

Descrever e comparar a prevalência de anticorpos antitireoidianos positivos e de tireoidite em mulheres com e sem SOP

Avaliar a presença de hiperestrogenismo e hiperandrogenismo nas pacientes portadoras de SOP, com e sem autoimunidade tireoidiana

Verificar a prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres portadoras de SOP, com e sem autoimunidade tireoidiana

## **6 MÉTODOS**

### **6.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal analítico, com grupo de comparação.

## **6.2 Local de realização do estudo**

Realizado no ambulatório de endocrinologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (UPAE) de Limoeiro, Pernambuco (PE) no período de Outubro de 2015 a Maio de 2016.

### 6.3 População do estudo

A população do estudo foi formada por um grupo de mulheres portadoras de SOP e um grupo sem a doença, atendidas no ambulatório de endocrinologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (UPAE) de Limoeiro, Pernambuco (PE). Este ambulatório é referência no estado para pacientes dos municípios que compreendem a segunda Gerência Regional de Saúde (GERES). Nesta unidade são atendidas pacientes referenciadas por unidades de saúde de vinte municípios que compõem a região da Mata Norte do Estado de Pernambuco, abrangendo uma população de 589.573 habitantes (PORTAL SAÚDE PE).

O diagnóstico foi feito utilizando o critério de *Rotterdam* (ROTTERDAM, 2004), que se caracteriza pela presença de pelo menos dois dos três critérios seguintes: presença de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne ou alopecia androgênica) ou bioquímico (elevação sérica da testosterona total, livre ou biodisponível), anovulação e/ou oligomenorreia e achado de ovários policísticos na ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou um volume ovariano maior que 10 mL, sem um cisto ou folículo dominante em ambos os ovários).

### 6.4 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 36 anos;
- Diagnóstico de SOP estabelecido pelos critérios de Rotterdam;
- Estar devidamente cadastrada no ambulatório de endocrinologia da UPAE de Limoeiro-PE.

### 6.5 Critérios de exclusão

- Pacientes sabidamente portadoras de doença autoimune, doença hepática ou insuficiência renal;
- Pacientes em uso de medicação anticoncepcional hormonal oral, corticosteroide e/ou metformina.

## **6.6 Tipo de amostragem**

A amostra foi por conveniência e consecutiva.

### **6.7 Definição do tamanho amostral**

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na prevalência de anticorpos anti-TPO e anti-Tg em mulheres com e sem SOP. Considerando a diferença entre as prevalências relatadas por JANSSEN *et al.* (2004), de 26,9% nas mulheres com SOP e 8,3% nas mulheres sem a doença, um nível de significância de 5% e um poder de teste de 80%, o tamanho da amostra foi calculado em 134 indivíduos, sendo 67 mulheres com SOP e 67 sem a doença para o grupo de comparação (POCOCK, 1997).

## 6.8 Definição de termos e categorização das variáveis

Síndrome dos ovários policísticos: diagnóstico realizado através dos critérios de *Rotterdam*, ou seja, presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação e/ou oligo-amenorreia e achado de ovários policísticos na ultrassonografia, excluindo causas secundárias como a HAC-21, doenças tireoidianas, síndrome de Cushing, tumores produtores de andrógenos ou uso de andrógenos exógenos (ROTTERDAM, 2004). Variável dicotômica, categorizada em: sim ou não.

Tireoidite: diagnóstico feito pela presença de dois dos seguintes achados: positividade para o Anti-TPO e/ou Anti-Tg, hipocogenicidade da glândula ao exame de ultrassonografia e TSH acima do nível normal (CATUREGLI *et al.*, 2014).

Idade: variável contínua definida pela data de nascimento no registro geral fornecido pela paciente voluntária, quantificada em anos.

Idade da menarca: variável contínua definida pela idade da primeira menstruação referida pela paciente, quantificada em anos.

Oligo-amenorreia – definida como amenorreia secundária quando ocorreu ausência de menstruações por dois ou mais ciclos consecutivos e oligomenorreia como menstruações com frequência anormal, em intervalos de mais de 35 dias (KHOURY *et al.*, 1996). Variável dicotômica, categorizada em: sim ou não.

Considerou-se hiperandrogenismo clínico como a presença de acne, alopecia androgênica ou hirsutismo, definidas e categorizadas a seguir:

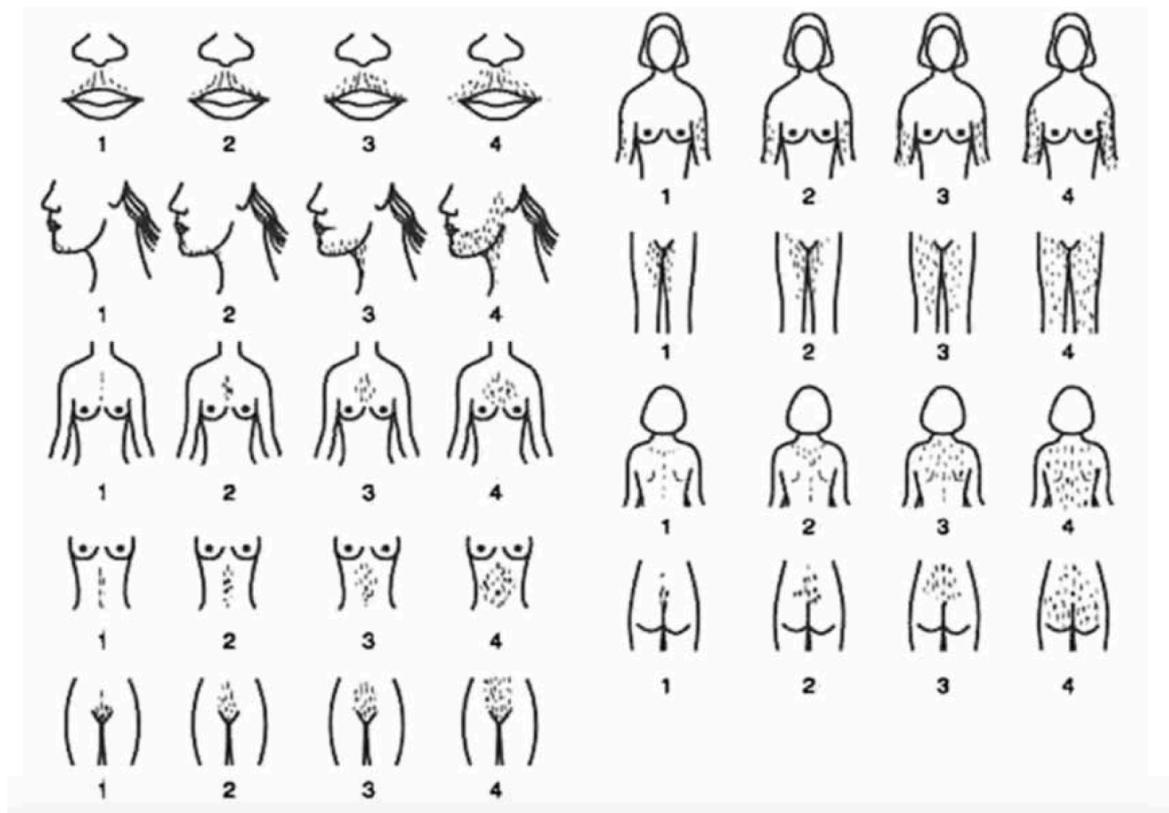
Acne foi definida segundo VEXIAU *et al.* (2002), que a classifica em não inflamatória na presença de comedões e acne inflamatória, podendo esta ser comedônica, pápulo-pustulosa, nódulo-cística ou conglobata (presença de grande reação infecciosa com abscesso e fistulas). Variável dicotômica, categorizada em: sim ou não.

Alopecia androgênica de padrão feminino foi considerada como rarefação difusa em todo o topo do couro cabeludo ou acentuada rarefação de cabelos de forma triangular a partir da linha frontal com a ponta do triângulo voltada para o vértice da cabeça (LUDWIG, 1977; OLSEN *et al.*, 2005). Variável dicotômica, categorizada em: sim ou não.

Hirsutismo foi quantificado segundo a escala de Ferriman e Gallwey que avalia nove áreas de crescimento de pelos hormônio-dependentes, que foram quantificadas em escalas de zero a quatro, e que podem receber valor de zero até 36 (FERRIMAN, GALLWEY, 1961) com o diagnóstico sendo feito em mulheres sem depilação (BLUME-PEYTAVI, 2013).

Classificou-se como hirsutismo um escore maior ou igual a oito (ESCOBAR-MORREALE *et al.*, 2012). Variável dicotômica, categorizada em: sim ou não.

Figura 02 – Escala de Ferriman-Gallwey modificada –



Fonte: Adaptada de MOFID *et al.*, 2008. ©Ricardo Azziz, 1997

Peso: variável do tipo contínua, quantificada em quilogramas (kg).

Estatura: foi obtida por meio da média aritmética de três medidas verificadas em estadiômetro, variável do tipo contínua, quantificada em metros (m).

Índice de massa corpórea (IMC): resultado da divisão do valor do peso pelo valor da estatura elevada ao quadrado, variável contínua, expressa em quilogramas por metro quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (GARROW, WEBSTER, 1985; CALLE *et al.*, 1999). E posteriormente categorizada, conforme o valor do IMC, em: baixo peso ( $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), normal ou eutrófico ( $\text{IMC}$  de  $18,5$  a  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), sobrepeso ( $\text{IMC}$  de  $25,0$  a  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), obesidade grau I ( $\text{IMC}$  de  $30,0$  a  $34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), obesidade grau II ( $\text{IMC}$  de  $35,0$  a  $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) e obesidade grau III ( $\text{IMC} \geq 40,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) (GARVEY *et al.*, 2016).

Circunferência abdominal (CA): correspondente ao menor perímetro da cintura entre a crista ilíaca e a borda lateral do último arco costal com a paciente em posição supina e em expiração, variável do tipo contínua, expressa em centímetros (cm).

Circunferência de quadril (CQ): correspondente ao perímetro do quadril ao nível dos trocânteres maiores, variável do tipo contínua, expressa em centímetros (cm).

Relação cintura-quadril (RCQ): através da divisão do valor da CA pelo valor da CQ, classificada como elevada quando acima de 0,85, ponto de corte estipulado pela OMS (MACHADO, SICHIERI, 2002), variável do tipo contínua.

A pressão arterial (PA): variável do tipo contínua, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg).

Glicemia de jejum (GJ): variável contínua, expressa em miligramas por decilitro (mg/dL).

Colesterol total (CT): variável contínua, expressa em mg/dL. Considerado hipercolesterolemia quando CT com valor acima de 200 mg/dL.

Lipoproteína de densidade alta (HDL): variável contínua, expressa em mg/dL. Considerado baixo quando HDL abaixo de 50 mg/dL.

Triglicerídeos (TG): variável contínua, expressa em mg/dL. Considerado hipertrigliceridemia quando TG acima de 150 mg/dL.

Lipoproteína de densidade baixa (LDL): variável contínua, expressa em mg/dL. Considerado elevado quando LDL acima de 150 mg/dL.

Insulina de jejum (IJ): variável contínua, expressa em micro unidades internacionais por mililitro ( $\mu$ UI/mL). Considerada como normal, para o método utilizado, com valores entre 2,6 e 24,9  $\mu$ UI/mL.

Hemoglobina glicada (HbA1c): variável contínua, expressa em porcentagem (%).

Teste de tolerância oral à glicose (TOTG): dosagem de glicemia após duas horas de sobrecarga oral de 75 g de glicose, variável contínua, expressa em miligramas por decilitro (mg/dL).

HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*): calculado através da fórmula:  $GJ \text{ (mmol/L)} \times IJ \text{ (}\mu\text{UI/mL)} / 22,5$ , (MATTHEWS *et al.*, 1985), variável do tipo contínua. Associado à resistência à insulina quando valor maior que 2,71 (GELONEZE *et al.*, 2009).

Hormônio tireoestimulante (TSH): variável contínua, expressa em  $\mu$ UI/mL. Com valor normal, para o método utilizado, de 0,4 a 5,0  $\mu$ UI/mL.

Tiroxina livre (T4L): variável contínua, expressa em nanogramas por decilitro (ng/dL). Com valor normal, para o método utilizado, de 0,7 a 1,8 ng/dL.

Anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO): variável categórica nominal dicotômica (positivo ou negativo), expressa em unidades internacionais por mililitro (UI/mL), considerada positiva quando maior que 35,0 UI/mL e negativa quando abaixo deste valor.

Anticorpo anti-tireoglobulina (Anti-Tg): variável categórica nominal dicotômica (positivo ou negativo), expressa em UI/mL, considerada positiva quando maior que 115,0 UI/mL e negativa quando abaixo deste valor.

Hormônio foliculoestimulante (FSH): variável contínua, expressa em mili-unidades internacionais por mililitro (mUI/mL).

Hormônio luteinizante (LH): variável contínua, expressa mUI/mL.

Estradiol (E2): variável contínua, expressa em picogramas por mililitro (pg/mL). Com valores normais, para o método utilizado, fase folicular de 19,5 a 144,2 pg/mL; pico ovulatório: 63,9 a 356,7 pg/mL, e fase lútea de 55,8 a 214,2 pg/mL.

Progesterona (PROG): variável contínua, expressa em ng/mL. Com valores normais, para o método utilizado, fase folicular de 0,21 a 1,4 ng/mL e fase lútea de 3,34 a 25,56 ng/mL.

25-hidroxi-vitamina D (25OHD): variável contínua, expressa em ng/mL. Considerada como valor normal quando acima de 30,0 ng/mL, quando entre 20,0 a 29,9 ng/mL considera-se como insuficiência de vitamina D, e por sua vez é considerado deficiência de vitamina D quando o seu valor está abaixo de 20,0 ng/mL (MAEDA *et al.*, 2014).

Testosterona (TT): variável contínua, expressa em ng/dL. Considerada normal, para o método utilizado, até um valor de 50 ng/dL.

Testosterona livre (TL): variável contínua, expressa em ng/dL.

Androstenediona (AND): variável contínua, expressa em ng/mL.

Sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA): variável contínua, expressa em microgramas por decilitro ( $\mu\text{g/dL}$ ).

17 Alfa Hidroxiprogesterona (17OHP): variável contínua, expressa em ng/dL.

Cortisol sérico (CS): variável contínua, expressa em  $\mu\text{g/dL}$ .

Prolactina (PRL): variável contínua, expressa em ng/mL.

Volume ovariano: volume do ovário, quantificado por ultrassonografia, variável contínua, expressa em mL.

Volume total da glândula tireoide: soma dos volumes, quantificados por ultrassonografia, do istmo e dos lobos direito e esquerdo da glândula tireoide, variável contínua, expressa em mL.

Ovários policísticos: presença de 12 ou mais folículos, com diâmetro variando entre 2 e 9 mm e/ou volume ovariano superior a 10mL (ROTTERDAM, 2004), variável dicotômica categorizada em sim ou não.

Alteração de textura da glândula tireoide: textura heterogênea do parênquima da glândula tireoide, menos ecogênica que a musculatura do pescoço (KOPROWSKI *et al.*, 2012), variável dicotômica categorizada em sim ou não.

## 6.9 Procedimentos de coleta de dados

As pacientes atendidas no ambulatório de endocrinologia da UPAE de Limoeiro-PE foram selecionadas consecutivamente por critério cronológico de chegada ao ambulatório com queixas de distúrbio menstrual (oligo-amenorreia) e/ou hiperandrogenismo clínico (grupo com SOP). Para o grupo de comparação foram selecionadas pacientes que procuraram o ambulatório sem queixas, desejando a realização de exames de *check up*.

As pacientes elegíveis, foram convidadas a participar do estudo, com as que aceitaram foi feito a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Após a assinatura do documento, foi realizado o preenchimento do protocolo do estudo, composto por dados antropométricos, antecedentes patológicos pessoais e familiares (Apêndice B). Posteriormente os resultados de exames laboratoriais e de imagem foram registrados em formulários próprios (Apêndices C e D).

O peso foi obtido em balança digital, variável do tipo contínua, quantificada em quilogramas (kg).

Estatura foi obtida por meio da média aritmética de três medidas verificadas em estadiômetro, variável do tipo contínua, quantificada em metros (m).

Índice de massa corpórea (IMC) obtido pelo quociente do peso pela estatura elevada ao quadrado, variável contínua, expressa em quilogramas por metro quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ) (GARROW, WEBSTER, 1985; CALLE *et al.*, 1999).

Circunferência abdominal (CA) foi aferida com fita métrica flexível e inextensível considerando o valor mínimo entre a crista ilíaca e a borda lateral do último arco costal com a paciente em posição supina e em expiração, variável do tipo contínua, expressa em centímetros (cm) (ESPINÓS-GÓMEZ *et al.*, 2012).

Circunferência de quadril (CQ) foi aferida com fita métrica flexível e inextensível considerando o maior diâmetro, passando pelos trocânteres maiores, variável do tipo contínua, expressa em centímetros (cm). Obteve-se a relação cintura-quadril através da divisão do valor da CA pelo valor da CQ (MACHADO, SICHIERI, 2002).

A pressão arterial (PA) foi aferida com auxílio de esfigmomanômetro com manômetro do tipo aneróide. A aferição foi realizada com a paciente na posição sentada com o braço posicionado na altura da região precordial repousado sobre uma superfície firme. Após colocação do manguito a 2-3 cm acima da fossa antecubital, procedeu-se a insuflação desse, seguida de deflação para ausculta dos sons da artéria braquial. Determinou-se a pressão sistólica quando houve aparecimento do primeiro som (fase 1 de Korotkoff) e diastólica no

desaparecimento completo dos sons, na chamada fase 5 de Korotkoff. (FARINATTI, ASSIS, 2000). Variável do tipo contínua, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg).

As pacientes foram agendadas para coleta de sangue, realizada por punção venosa periférica em um dos membros superiores, após jejum de 12 horas e para realização de estudo ultrassonográfico da tireoide e ovários. Os exames de imagem foram realizados na sala de ultrassonografia da UPAE de Limoeiro-PE.

Nas mulheres do grupo de comparação e nas pacientes com SOP e ciclos menstruais regulares, as coletas basais de sangue foram realizadas até o 5º dia após o início da menstruação. Nas pacientes com SOP e irregularidade menstrual, foram realizadas aleatoriamente. Em todas as coletas basais, uma alíquota foi separada para dosagem de progesterona, que também foi colhida em fase ovulatória das mulheres com ciclos menstruais regulares (20º ao 25º dia do ciclo menstrual). As coletas basais e os testes hormonais foram realizados às 08:00 horas, após jejum de 12 horas. Exceto para dosagem de glicose, realizada até 30 minutos após a coleta, todas as amostras de sangue foram centrifugadas, sendo o soro ou plasma conservado a -20°C até a realização do ensaio. O equipamento utilizado para as dosagens bioquímicas e hormonais foi o Modular PP – Roche/Hitachi com insumos da *Roche Diagnostics*. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório da UPAE de Limoeiro-PE.

Glicemia de jejum (GJ): determinada pelo método Teste UV (ultravioleta) enzimático com hexoquinase.

Colesterol total (CT): determinado pelo método enzimático colorimétrico CHOD-POD (*Enzymatic Colorimetric Determination of Serum Cholesterol*).

Lipoproteína de densidade alta (HDL): determinado pelo método enzimático colorimétrico CHOD-POD.

Triglicerídeos (TG): determinado pelo teste colorimétrico enzimático utilizando glicerol-3-fosfato-oxidase (GPO-POD).

Lipoproteína de densidade baixa (LDL): calculado a partir da fórmula de Friedewald:  $LDL = CT - (HDL + TG/5)$  (FRIEDEWALD *et al.*, 1972), uma vez que todos os valores do TG foram menores que 400 mg/dL.

Insulina de jejum (IJ): determinada por eletroquimioluminescência.

Hemoglobina glicada (HbA1c): determinada por HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance).

Teste de tolerância oral à glicose (TOTG): realizado com a administração de solução oral contendo 75 g de glicose anidra e feito a dosagem da glicemia após 120 minutos da

ingestão desta solução. A glicemia foi determinada pelo método Teste UV (ultravioleta) enzimático com hexoquinase.

HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*): calculado através da fórmula  $GJ \text{ (mmol/L)} \times IJ \text{ (}\mu\text{UI/mL)} / 22,5$ , (MATTHEWS *et al.*, 1985).

Hormônio tireoestimulante (TSH): determinado por quimioluminescência.

Tiroxina livre (T4L): determinada por quimioluminescência;

Anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO): determinado por eletroquimioluminescência.

Anticorpo anti-tireoglobulina (Anti-Tg): determinado por eletroquimioluminescência.

Hormônio foliculoestimulante (FSH): determinado por quimioluminescência.

Hormônio luteinizante (LH): determinado por quimioluminescência.

Estradiol (E2): determinado por quimioluminescência.

Progesterona (PROG): determinada por quimioluminescência.

25-hidroxi-vitamina D (25OHD): determinada por quimioluminescência.

Testosterona (TT): determinada por quimioluminescência.

Testosterona livre (TL): calculada pela fórmula:  $TT - (\text{testosterona ligada à albumina} + \text{testosterona ligada à SHBG})$ .

Androstenediona (AND): determinada por radioimunoensaio.

Sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA): determinado por eletroquimioluminescência.

17 Alfa Hidroxiprogesterona (17OHP): determinada por radioimunoensaio.

Cortisol sérico (CS): determinado por quimioluminescência.

Prolactina (PRL): determinada por quimioluminescência.

Ultrassonografia dos ovários: foi realizado exame pélvico ou endovaginal com transdutor setorial de 3,5 e 6,5 mHz, respectivamente, utilizando aparelho *Phillips*. Foram avaliados o volume e as características dos folículos ovarianos.

Ultrassonografia da tireoide: foi realizado exame com transdutor de 7,5 a 12,0 mHz, utilizando aparelho *Phillips*, tendo sido avaliadas textura (homogênea ou heterogênea) e ecogenicidade do parênquima, bem como o volume total da glândula.

Todos os exames de ultrassonografia foram realizados pelo mesmo examinador, médico com título de especialista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR).

## 6.10 Plano de tabulação e análise dos dados

As planilhas para armazenamento e análise dos dados foram elaboradas previamente no programa *Excell MS-Office 365*. A tabulação foi feita pelo pesquisador e por um colaborador de forma separada com posterior comparação visando minimizar erros.

Para as análises descritivas foram utilizadas inicialmente a distribuição de probabilidade (análise percentual), posteriormente as variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão e as variáveis qualitativas representadas por frequências absolutas e relativas. Para as análises inferenciais foram aplicados os testes de distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov) e homogeneidade de variância (Levene), com posterior utilização do teste *t-student* para verificar diferença entre médias e o teste qui-quadrado de independência para verificar possível diferença entre frequências e como teste de associação. Foi adotado nível de significância  $p < 0,05$ . Foram utilizados os softwares *R-project* versão 2.13.1 e SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) for *Windows* – versão 19.0 de 2010.

### **6.11 Considerações éticas**

Todo procedimento ético relativo ao trabalho foi baseado na normativa 466 do CNS – MS de 12 de Dezembro de 2012. A carta de anuência (Anexo A) foi encaminhada à direção da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (UPAE) de Limoeiro, Pernambuco (PE) que autorizou a realização do trabalho. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), parecer 1.279.832 de 14/10/2015 (Anexo B). Todas as participantes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Em relação aos possíveis riscos inerente a pesquisa, consideramos que poderia acontecer algum constrangimento na realização dos exames ultrassonográficos pélvico ou transvaginal, ou durante a avaliação antropométrica; e algum desconforto quanto à punção venosa e/ou posterior formação de hematoma local. Quanto aos benefícios trazidos pelo trabalho pode-se ressaltar a possível identificação de doenças ovarianas, tireoidianas ou metabólicas desconhecidas pelas voluntárias e o retorno para acompanhamento prontamente agendado.

## 7 RESULTADOS

Foram atendidas, no período de Outubro de 2015 a Maio de 2016, 155 mulheres elegíveis para a pesquisa. Houve recusa de participação por parte de seis pacientes e foram selecionadas 75 pacientes portadoras de SOP e 74 mulheres sem a doença. Foram excluídas três pacientes do primeiro grupo e quatro pacientes do segundo grupo por não terem comparecido a data agendada para realização dos exames de ultrassonografia. Também foi excluída uma voluntária do segundo grupo devido ao diagnóstico de gravidez. Assim, foram avaliadas 141 mulheres, 72 com diagnóstico de SOP (grupo SOP) e 69 sem a doença (grupo comparação).

As características clínicas das pacientes encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (Média±DP)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
Idade	26,4±5,2	26,8±5,1	0,683
Idade menarca	12,4±1,4	12,3±1,6	0,779
Peso	72,7±15,5	71,8±14,5	0,727
Altura	1,58±0,06	1,59±0,06	0,699
IMC	28,8±5,9	28,4±5,6	0,642
PAS	114,3±11,8	108,9±11,5	0,008*
PAD	73,6±7,2	70,7±6,7	0,015*
CA	82,8±13,5	81,6±14,0	0,614
CQ	88,3±10,9	88,0±11,8	0,861
RCQ	0,93±0,06	0,92±0,05	0,279

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

Dentre os achados clínicos dos dois grupos houve discreta diferença entre as médias de pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, tendo-se encontrado médias mais elevadas no grupo com SOP. Na população estudada, três pacientes portadoras de SOP apresentaram pressão arterial diastólica igual a 90 mmHg e nenhuma paciente apresentou pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg.

No grupo com mulheres portadoras de SOP, 68,0% delas encontravam-se acima do peso ideal, sendo 15 (20,8%) com IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>, caracterizando o sobrepeso, 21 (29,2%) com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, caracterizando obesidade grau I, 12 (16,7%) com IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, caracterizando obesidade grau II e uma (1,3%) com IMC

acima de  $40 \text{ kg/m}^2$ , caracterizando obesidade grau III. Já no grupo sem a doença, 69,6% delas estavam com excesso de peso, sendo 20 (29,0%) com sobrepeso, outras 20 (29,0%) com obesidade grau I, sete (10,2%) com obesidade grau II e uma (1,4%) com obesidade grau III. Foram entradas ainda três mulheres em cada grupo com baixo peso, caracterizado pelo IMC abaixo de  $18,5 \text{ kg/m}^2$ . Esses dados não apresentaram diferença significativa.

Em relação a circunferência abdominal (CA), 46 (63,9%) mulheres com SOP e 39 (56,5%) pacientes do grupo comparação apresentaram valor acima de 80 cm, ponto de corte utilizado para obesidade central utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela *International Diabetes Federation* (IDF). Quando utilizado o valor estipulado pelo *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), que é de 88 cm, a CA foi elevada em 31 (43,1%) mulheres do grupo com SOP e 23 (33,3%) das mulheres do grupo de comparação. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Na avaliação da relação cintura-quadril, esta encontrava-se elevada em 67 (93,1%) participantes do grupo com SOP e em 66 (95,6%) voluntárias do grupo de comparação, não houve diferença estatisticamente significativa.

Sobre as manifestações do hiperandrogenismo clínico (acne, alopecia e hirsutismo) houve predomínio de todas as formas no grupo SOP. O mesmo aconteceu com a presença de oligo-amenorreia. Estes dados encontram-se na Tabela 2.

A média do tempo de oligo-amenorreia foi de  $4,3 \pm 2,9$  meses e a média da pontuação do escore de Ferriman-Gallwey de  $10,7 \pm 2,3$  pontos.

Tabela 2. Características do hiperandrogenismo clínico e irregularidade menstrual das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (n---%)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
Acne:			
Não	29 40,3	69 100,0	
Sim	43 59,7	0 0,0	<0,0001*
Alopecia:			
Não	68 94,4	69 100,0	
Sim	4 5,6	0 0,0	0,038*
Hirsutismo:			
Não	10 13,9	69 100,0	
Sim	62 86,1	0 0,0	<0,0001*
Oligo-amenorreia:			
Não	16 22,2	69 100,0	
Sim	56 77,8	0 0,0	<0,0001*

Legenda: Teste Qui-quadrado; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; SOP: síndrome dos ovários policísticos;

Na Tabela 3 encontram-se as características bioquímicas das pacientes. Verificou-se médias mais elevadas, com significância estatística, no grupo com SOP para os seguintes parâmetros: glicemia de jejum e 2 horas após 75 g de glicose anidra e hemoglobina glicada.

Tabela 3. Características bioquímicas das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (Média±DP)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
GJ	84,8±8,8	81,1±7,3	0,008*
G2H	108,1±9,0	98,3±6,8	<0,0001*
HBA1C	5,3±0,3	4,9±0,3	<0,0001*
CT	185,0±37,9	176,5±32,5	0,154
HDL	53,9±13,2	51,9±9,8	0,307
LDL	103,6±34,6	98,1±31,6	0,329
TG	137,6±55,4	127,0±42,4	0,206

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; GJ: glicemia de jejum; G2H: glicemia 2 horas após 75g de glicose anidra; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos.

Nenhuma paciente, de ambos os grupos apresentou glicemia de jejum maior que 100 mg/dL, nem glicemia 2 horas após ingestão de 75g de glicose anidra maior que 140 mg/dL. Hemoglobina A1c maior ou igual a 5,7% foi encontrada em 13 mulheres (18,1%) do grupo com SOP e em uma voluntária do grupo sem a doença ( $p < 0,0001$ ).

Em relação à dislipidemia, 29 (40,3%) pacientes com a doença e 18 (26,1%) sem a doença apresentaram hipertrigliceridemia. O LDL colesterol foi caracterizado como elevado em 12 (16,7%) mulheres com SOP e em 11 (15,9%) participantes do grupo de comparação, e o HDL colesterol, por sua vez, foi considerado baixo em 31 pacientes, tanto do grupo com a doença (43,1%) quanto do grupo de comparação (44,9%). Nenhum achado das dosagens de lipídeos apresentou diferença estatisticamente significativa.

A avaliação hormonal das pacientes encontra-se na Tabela 4. Foram obtidas médias mais elevadas no grupo com SOP para: insulina de jejum, TSH, LH, estradiol, testosterona total e livre, sulfato de DHEA e prolactina, com significância estatística. Níveis significativamente reduzidos de progesterona foram verificados nas pacientes portadoras de SOP quando comparadas as pacientes sem a síndrome.

Na amostra estudada, nove mulheres com SOP apresentaram TSH acima do valor da normalidade e nenhuma do grupo sem a doença apresentou esta alteração ( $p < 0,0001$ ).

Todas as pacientes do grupo de comparação apresentaram dosagem de progesterona acima de 3,3 ng/mL, enquanto que 14 (19,4%) mulheres do grupo com SOP obtiveram valor

semelhante ( $p<0,0001$ ). Foi observado que 54 (75,0%) das pacientes com a doença apresentaram estradiol acima de 70,0 pg/mL, por sua vez, 13 (18,8%) pacientes sem a doença apresentaram este resultado ( $p<0,0001$ ).

Elevação de testosterona acima da normalidade foi encontrada em 29 (40,3%) mulheres do grupo com SOP e em nenhuma do grupo sem a doença ( $p<0,0001$ ).

Hiperinsulinemia foi observada em sete (9,7%) mulheres com a doença e em nenhuma paciente do grupo sem a doença ( $p<0,0001$ ). O valor médio do HOMA-IR no grupo com SOP foi de  $2,6\pm 1,7$  e no grupo de comparação de  $1,4\pm 0,4$  ( $p=0,039$ ). Nenhuma paciente do grupo sem a doença apresentou valor de HOMA-IR acima de 2,71, enquanto que 22 (30,6%) das pacientes do grupo com a doença apresentaram este valor ( $p<0,0001$ ).

Insuficiência de vitamina D foi encontrada em 43 (59,7%) pacientes com SOP e em 27 (39,1%) pacientes do grupo de comparação ( $p=0,014$ ).

Tabela 4. Características hormonais das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (Média±DP)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
TSH	2,8±1,7	1,7±0,9	<0,0001*
T4L	1,1±0,2	1,1±0,2	0,261
25OHD	29,0±4,5	30,0±3,9	0,190
FSH	5,0±1,9	4,6±1,24	0,166
LH	9,5±4,3	4,8±1,2	<0,0001*
E2	86,5±29,5	62,6±16,2	<0,0001*
PROGEST	1,2±1,2	5,1±0,9	<0,0001*
TESTO	49,1±27,2	32,9±8,2	<0,0001*
TESTO-L	0,8±0,8	0,2±0,1	<0,0001*
ANDROST	2,0±0,9	1,7±0,8	0,065
SDHEA	188,0±68,7	165,2±51,5	0,028*
17OHP	161,2±47,0	161,1±57,2	0,994
PRL	10,8±4,2	9,1±3,8	0,012*
CORT	9,2±2,4	8,8±2,3	0,300
INS	12,4±7,7	6,9±2,0	<0,0001*

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p<0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: levotiroxina livre; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; FSH: hormônio foliculo estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; PROGEST: progesterona; TESTO: testosterona; TESTO-L: testosterona livre; ANDROST: androstenediona; SDHEA: sulfato de deidroepiandrosterona; 17OHP: 17-hidroxi-progesterona; PRL: prolactina; CORT: cortisol basal; INS: insulina de jejum.

Os achados ultrassonográficos das pacientes estão nas Tabelas 5 e 6.

A avaliação ultrassonográfica obteve como resultado volumes ovarianos e da glândula tireoide significativamente maiores nas mulheres com SOP; o mesmo ocorrendo com a

presença de ovários de aspectos policísticos e com alteração da textura do parênquima tireoidiano, quando comparado ao grupo sem a doença.

Tabela 5. Características volumétricas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (Média±DP)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
VOD	10,3±3,0	5,8±1,1	<0,0001*
VOE	9,9±3,0	5,8±0,9	<0,0001*
VTGT	8,2±2,3	7,2±1,3	0,003*

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; VOD: volume do ovário direito; VOE: volume do ovário esquerdo; VTGT: volume total da glândula tireoide.

Tabela 6. Características parenquimatosas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (n---%)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
OPC:			
Ausência	9 12,5	69 100,0	
Presença	63 87,5	0 0,0	<0,0001
ALT-TEXT:			
Ausência	41 56,9	59 85,5	
Presença	31 43,1	10 14,5	<0,0001

Legenda: Teste Qui-quadrado; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; SOP: síndrome dos ovários policísticos; OPC: ovários policísticos; ALT-TEXT: alteração de textura do parênquima da glândula tireoide.

Tabela 7. Autoimunidade tireoidiana das mulheres no grupo com SOP e no grupo de comparação. Recife, 2016.

	Grupos (n---%)		p-valor
	SOP (72)	Comparação (69)	
AntiTPO:			
Negativo	49 68,1	63 91,3	
Positivo	23 31,9	6 8,7	<0,0001*
AntiTG:			
Negativo	58 80,6	65 94,2	
Positivo	14 19,4	4 5,8	0,013*
Tireoidite:			
Ausência	45 62,5	62 89,9	
Presença	27 37,5	7 10,1	<0,0001*

Legenda: Teste Qui-quadrado; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; SOP: síndrome dos ovários policísticos; OPC: ovários policísticos; AntiTPO: anticorpo anti-tireoperoxidase; AntiTG: anticorpo anti-tireoglobulina.

Na avaliação da autoimunidade tireoidiana, foi encontrado maior frequência de positividade dos anticorpos antitireoidianos e do diagnóstico de tireoidite autoimune, ambos

com significância estatística, no grupo de mulheres com a doença quando comparadas as pacientes sem SOP. Estes dados estão na Tabela 7.

A Tabela 8 mostra a comparação entre os grupos de pacientes portadoras de SOP com anticorpos tireoidianos positivos com o grupo sem essa característica. Não houve diferença significativa nas características clínicas entre as mulheres com SOP e autoimunidade tireoidiana, quando comparadas com as que tinham a síndrome mas sem positividade para os anticorpos antitireoidianos.

Tabela 8. Características clínicas das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.

	SOP (Média±DP)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
Idade	26,2±4,8	26,6±5,4	0,757
Idade menarca	12,6±1,1	12,2±1,6	0,296
Peso	70,6±17,5	73,9±14,2	0,384
Altura	1,59±0,06	1,59±0,06	0,723
IMC	27,8±6,2	29,4±5,8	0,246
PAS	113,0±11,0	115,1±12,4	0,460
PAD	73,7±7,9	73,6±6,8	0,933
CA	81,1±14,3	83,7±13,0	0,439
CQ	86,7±11,0	89,2±10,8	0,341
RCQ	0,93±0,06	0,94±0,06	0,719

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

Tabela 9. Características do hiperandrogenismo clínico e irregularidade menstrual das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos.

Recife, 2016.

	SOP (n --- %)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
Acne:			
Não	19 42,2	10 37,0	
Sim	26 57,8	17 63,0	0,664
Alopecia:			
Não	43 95,6	25 92,6	
Sim	2 4,4	2 7,4	0,595
Hirsutismo:			
Não	6 13,3	4 14,8	
Sim	39 86,7	23 85,2	0,860
Oligo-amenorreia:			
Não	9 20,0	7 25,9	
Sim	36 80,0	20 74,1	0,558

Legenda: Teste Qui-quadrado; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos

Como demonstrado na Tabela 9, não foi observado entre os grupos com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos quando às características de hiperandrogenismo clínico nem quanto à irregularidade menstrual.

Não houve diferença nos exames bioquímicos entre as portadoras da síndrome com ou sem positividade para os anticorpos antitireoidianos, como demonstrado na Tabela 10.

Também não houve diferença entre esses grupos na frequência de hemoglobina A1c maior ou igual a 5,7%, foram encontradas valores acima desta referência em sete (15,6%) mulheres com autoimunidade tireoidiana e em seis (22,2%) pacientes sem anticorpos positivos ( $P = 0,476$ ).

Na comparação dos valores característicos de dislipidemia, também não houve diferença significativa entre as frequências dos achados. Triglicerídeos acima de 150 mg/dL foram encontrados em 12 (44,4%) pacientes do grupo com autoimunidade tireoidiana e em 17 (37,8%) mulheres sem anticorpos positivos ( $p = 0,577$ ). O LDL colesterol se mostrou acima de 130 mg/dL em seis (22,2%) pacientes com anticorpos positivos e em seis (13,3%) mulheres sem autoimunidade tireoidiana ( $p = 0,327$ ), e o HDL colesterol, por sua vez, estava abaixo de 50 mg/dL em dez (37,0%) pacientes com autoimunidade tireoidiana e em 21 (46,7%) mulheres sem autoimunidade tireoidiana ( $p = 0,424$ ).

Tabela 10. Características bioquímicas das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.

	SOP (Média±DP)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
GJ	85,5±7,1	84,3±9,7	0,576
G2H	109,0±9,1	107,6±9,0	0,516
HBA1C	5,3±0,3	5,3±0,3	0,739
CT	188,9±37,5	182,7±38,4	0,504
HDL	55,6±12,5	52,9±13,7	0,409
LDL	107,1±33,7	101,1±35,4	0,508
TG	131,8±54,1	141,1±56,5	0,497

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos; GJ: glicemia de jejum; G2H: glicemia 2 horas após 75g de glicose anidra; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos.

A Tabela 11 mostra a comparação dos exames hormonais dos grupos de pacientes portadoras de SOP com anticorpos antitireoidianos positivos e com anticorpos antitireoidianos

negativos. Nesta avaliação, as mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos apresentaram maiores médias de TSH e estradiol, e menores médias de valores de 25-hidroxivitamina D, quando comparadas com aquelas sem anticorpos positivos. No restante dos parâmetros não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 11. Características hormonais das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos. Recife, 2016.

	SOP (Média±DP)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
TSH	3,7±2,1	2,2±1,2	<0,0001*
T4L	1,1±0,2	1,0±0,2	0,139
25OHD	25,7±2,8	31,0±4,1	<0,0001*
FSH	4,7±1,8	5,1±1,9	0,312
LH	10,0±5,0	9,2±3,9	0,446
E2	96,1±27,9	80,8±29,4	0,033*
PROGEST	1,3±1,3	1,2±1,2	0,821
TESTO	45,8±22,3	51,0±29,8	0,439
TESTO-L	0,8±0,6	0,9±0,9	0,542
ANDROST	2,2±0,8	1,9±1,0	0,241
SDHEA	184,9±75,2	189,9±65,2	0,771
17OHP	174,2±61,8	153,4±34,2	0,118
PRL	11,3±4,8	10,6±3,8	0,474
CORT	8,7±2,4	9,5±2,5	0,185
INS	11,5±8,0	12,9±7,5	0,443

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: levotiroxina livre; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; PROGEST: progesterona; TESTO: testosterona; TESTO-L: testosterona livre; ANDROST: androstenediona; SDHEA: sulfato de deidroepiandrosterona; 17OHP: 17-hidroxi-progesterona; PRL: prolactina; CORT: cortisol basal; INS: insulina de jejum.

TSH acima do valor da normalidade foi observado em sete (25,9%) mulheres com anticorpos positivos, e em três (6,7%) pacientes sem positividade para os anticorpos tireoidianos ( $p=0,022$ ). O diagnóstico de tireoidite autoimune foi feito em 26 (96,3%) das pacientes com anticorpos positivos e em uma (2,2%) das mulheres com anticorpos negativos ( $p < 0,0001$ ).

Progesterona acima de 3,3 ng/mL foi encontrada em seis (22,2%) pacientes com SOP e autoimunidade tireoidiana e em oito (17,8%) mulheres com SOP e sem autoimunidade tireoidiana obtiveram resultado semelhante ( $p=0,645$ ). Encontrou-se 22 (81,5%) pacientes com anticorpos positivos e estradiol acima de 70,0 pg/mL, por sua vez, 32 (71,1%) pacientes sem anticorpos positivos apresentaram este valor ( $p=0,325$ ).

Elevação de testosterona acima da normalidade (maior que 50 ng/dL) foi encontrada em 11 (40,7%) mulheres do grupo com anticorpos positivos e em 18 (40,0%) pacientes com anticorpos negativos ( $p=0,217$ ). Entretanto, sete (15,6%) mulheres com SOP e anticorpos negativos apresentaram testosterona com valores acima de 80 ng/dL.

Hiperinsulinemia foi observada em três (11,1%) mulheres com autoimunidade tireoidiana e em quatro (8,9%) pacientes sem autoimunidade tireoidiana ( $p=0,758$ ). Não houve diferença na média do valor do HOMA-IR entre os grupos com e sem positividade para os anticorpos, o primeiro grupo apresentou média de  $2,4\pm 1,6$  enquanto o segundo grupo obteve média de  $2,7\pm 1,7$  ( $p=0,373$ ). Valores de HOMA-IR acima de 2,7 foram encontrados em quatro (14,8%) das mulheres com anticorpo positivo e em 18 (40,0%) pacientes com anticorpos negativos ( $p=0,025$ ).

Valores abaixo de 30 ng/mL da 25-hidroxivitamina D foram observados em 26 (96,3%) mulheres com anticorpos positivos e em 17 (37,8%) pacientes com anticorpos negativos ( $p<0,0001$ ).

Não houve diferença significativa entre os volumes ovarianos do grupo com e sem autoimunidade tireoidiana. A média do volume da glândula tireoide foi maior naquelas mulheres portadoras de SOP com anticorpos positivos, como mostra a Tabela 12.

Tabela 12. Características volumétricas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos.

Recife, 2016.

	SOP (Média±DP)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
VOD	10,2±2,3	10,3±3,4	0,879
VOE	10,1±2,8	9,8±3,1	0,764
VTGT	9,0±2,6	7,7±2,0	0,036*

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p<0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos; VOD: volume do ovário direito; VOE: volume do ovário esquerdo; VTGT: volume total da glândula tireoide.

Conforme demonstrado na Tabela 13, quando comparados os grupos de mulheres com SOP e anticorpos positivos e negativos, não encontrou-se diferença na presença dos ovários policísticos à ultrassonografia. Mas as pacientes com a síndrome e autoimunidade tireoidiana associada apresentaram alteração na textura do parênquima tireoidiano ao estudo ultrassonográfico numa frequência maior comparado ao grupo sem autoimunidade.

Tabela 13. Características parenquimatosas das ultrassonografias de ovários e de tireoide das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos.

Recife, 2016.

	SOP (n --- %)		p-valor
	Anticorpo+(27)	Anticorpo-(45)	
OPC:			
Ausência	3 11,1	6 13,3	0,783
Presença	24 88,9	39 86,7	
ALT-TEXT:			
Ausência	1 3,7	40 88,9	<0,0001
Presença	26 96,3	5 11,5	

Legenda: Teste Qui-quadrado; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; SOP: síndrome dos ovários policísticos; OPC: ovários policísticos; Anticorpo+: anticorpos antitireoidianos positivos; Anticorpo-: anticorpos antitireoidianos negativos; ALT-TEXT: alteração de textura do parênquima da glândula tireoide.

## 8 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a associação da positividade dos anticorpos antitireoidianos e da tireoidite autoimune em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos. Foi realizado num ambulatório de endocrinologia em uma unidade especializada que havia sido recentemente implantada na cidade de Limoeiro, o que facilitou a realização do trabalho por parte do pesquisador. Não houve dificuldades para conseguir pacientes elegíveis para o trabalho, ocorrendo uma perda de participantes muito pequena, o que viabilizou atingir o número necessário de participantes, estipulado pelo cálculo amostral. A realização dos exames complementares, tanto bioquímicos, hormonais e de imagem, também foi realizada no mesmo serviço, o que permitiu maior adesão das pacientes às etapas da pesquisa.

Como limitações a coleta de dados pode-se citar que a idade de menarca, a característica dos ciclos menstruais, bem como o tempo de ausência de menstruação foram informações referidas pelas pacientes. Tentou-se contornar um possível viés de informação quanto a característica dos ciclos com a dosagem de progesterona entre o 20º e o 25º dia do ciclo.

A média de idade das participantes foi de  $26,4 \pm 5,2$  no grupo com a SOP e de  $26,8 \pm 5,1$  anos no grupo sem a doença. Em ambos os grupos a idade variou de 18 a 36 anos, o que nos distanciaria da irregularidade menstrual pós menarca, bem como as participantes mais velhas ainda estavam num período distante do climatério para evitar a possibilidade dos distúrbios menstruais comuns deste período.

No nosso estudo foi identificado maior frequência da positividade do anti-TPO e do anti-Tg, bem como maior frequência do diagnóstico de tireoidite autoimune e maiores níveis de TSH no grupo com SOP quando comparado ao grupo sem a doença.

Alguns estudos tem avaliado a presença de anticorpos específicos para tireoide em mulheres com SOP. Estes trabalhos mostram resultados conflitantes, alguns com maior frequência de positividade para esses anticorpos no grupo com SOP (JANSSEN *et al.*, 2004; AL-SAAB *et al.*, 2014; ARDUC *et al.*, 2015), ou com frequências similares aos do grupo sem a doença (KACHUEI *et al.*, 2012; NOVAIS *et al.*, 2014; PETRIKOVA *et al.*, 2015; CALVAR *et al.*, 2015; SAHIN *et al.*, 2017).

Na nossa pesquisa o anti-TPO positivo foi encontrado em 31,9% das pacientes com SOP e em 8,7% das pacientes do grupo sem a doença; já o anti-Tg foi positivo em 19,4% do grupo com SOP e em 5,8% do grupo de comparação; resultados semelhantes aos encontrados por Janssen *et al.* que encontrou a positividade para anticorpos antitireoidianos (anti-TPO

e/ou anti-Tg) em 26,9% do grupo de mulheres com SOP enquanto apenas 8,3% das mulheres do grupo sem a doença apresentaram positividade para estes anticorpos. Entretanto, no trabalho brasileiro, de Novais *et al.* não foi demonstrado diferença entre os grupos, onde o anti-TPO foi positivo em 10,8% das pacientes com SOP em 6,2% das mulheres sem a doença; já o anti-Tg foi positivo em 9,2% e 7,7% nos mesmos grupos respectivamente.

O diagnóstico de TAI foi feito em 37,5% das pacientes com SOP enquanto que no grupo de comparação, 10,1% das mulheres tiveram esse diagnóstico, assim foi verificada significância estatística nesta diferença. Nossos resultados se assemelham aos demonstrados por Janssen *et al.* (20,6% x 6,5%) e a outro estudo italiano, onde o diagnóstico de TAI esteve presente em 27% das mulheres com SOP e em 8% do grupo controle (GARELLI *et al.*, 2013). Apesar da ausência de diferença na positividade de anticorpos, o diagnóstico de TAI foi mais frequente nas mulheres com SOP no estudo de Novais *et al.* com diferença estatisticamente significativa, fato que também ocorreu no estudo argentino de Calvar *et al.*. Baseado nesses achados, nós acreditamos que é possível um papel de autoimunidade entre a SOP e a TAI, mesmo que em trabalhos como o de Petricova *et al.* não tenha sido observado diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SOP e o de comparação para o diagnóstico de tireoidite autoimune, de forma semelhante aos achados para os anticorpos do mesmo estudo.

As mulheres portadoras de SOP, no nosso estudo, apresentaram níveis mais altos de estradiol e de testosterona, bem como níveis mais baixos de progesterona que as pacientes do grupo controle. Quando comparamos o grupo de mulheres portadoras de SOP com anticorpos tireoidianos positivos ao grupo com SOP com anticorpos tireoidianos negativos, não foi verificado diferença estatisticamente significativa nos níveis de testosterona e progesterona, mas a média do estradiol foi maior no grupo com anticorpos positivos ( $96,1 \pm 27,9$  pg/mL) quando comparada ao grupo com anticorpos negativos ( $80,8 \pm 29,4$  pg/mL) e apresentou significância estatística ( $p=0,033$ ). Já nos trabalhos de Janssen *et al.* e Garelli *et al.* não foi encontrado diferença em nenhum desses hormônios nos grupos com e sem positividade dos anticorpos antitireoidianos. Arduc *et al.* encontrou resultados semelhantes aos da nossa pesquisa, sua amostra apresentou níveis de estradiol significativamente maiores no grupo com SOP e anti-TPO positivo quando comparados aos níveis do grupo com SOP e anti-TPO negativo, também sem diferença significativa nos níveis de progesterona e testosterona entre esses grupos.

Os hormônios sexuais exercem influência na regulação do sistema imune, cerca de 5% da população tem doença autoimune e 78% destes pacientes são mulheres (QUINTERO *et al.*, 2011). Ao longo do ciclo menstrual normal, os níveis mais baixos de estrogênio durante a

menstruação e a fase lútea, e níveis mais altos durante a fase ovulatória, levam a uma mudança na mediação da imunidade que passa dos linfócitos Th1 para os Th2, com tendência pró-inflamatória (PENNELL *et al.*, 2012; CUTOLO *et al.*, 2012). A interleucina 6 (IL-6), citocina dos linfócitos Th2, se correlaciona negativamente com os níveis de progesterona, assim, a IL-6 apresenta seus níveis mais altos na fase folicular e mais baixos na fase lútea do ciclo normal (GABERSCEK *et al.*, 2015). Já os andrógenos reduzem a atividade do sistema imune, aumentando a ação das células T supressoras, e aumentando a resposta dos linfócitos Th1 com ativação de linfócitos CD8+ (QUINTERO *et al.*, 2011).

A vitamina D tem sido considerada como benéfica para o sistema imune, bem como protetora para doenças autoimunes (PLUDOWSKI *et al.*, 2013). Variações genéticas associadas com baixos de vitamina D ou com modificações no seu receptor podem ter um papel em doenças autoimunes, bem como sua deficiência já foi associada à gravidade de doença tireoidiana autoimune (KIVITY *et al.*, 2011). A vitamina D parece diminuir a função das células T reguladoras levando a uma tolerância imune (TOUBI *et al.*, 2010). Em nosso trabalho, apesar de não ter havido diferença nos níveis de vitamina D entre o grupo com SOP e o grupo comparação sem a doença, quando analisadas separadamente, as mulheres com SOP e positividade para os anticorpos antitireoidianos apresentaram menores níveis de vitamina D ( $25,7 \pm 2,8$  ng/mL) em comparação com as pacientes com anticorpos antitireoidianos negativos ( $31,0 \pm 4,1$  ng/mL), com significância estatística ( $p < 0,0001$ ).

Obesidade, principalmente a central, é fator de risco para deficiência de vitamina D (HOLICK *et al.*, 2003). Em mulheres com SOP foi demonstrado associação de deficiência de vitamina D e síndrome metabólica (WEHR *et al.*, 2009). Obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia, devido a suas consequências de inflamação crônica, foram associadas à doenças reumáticas, o que pode demonstrar uma relação com a autoimunidade (MOBEEN *et al.*, 2016). Em nosso estudo não houve diferença na circunferência abdominal, no IMC, na dislipidemia, na insulina de jejum nem no cálculo do HOMA-IR entre as mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos quando comparadas às com SOP e anticorpos antitireoidianos negativos. Porém valores de HOMA-IR indicativos de resistência à insulina (GELONEZE *et al.*, 2009), foram encontrados em 14,8% das pacientes do primeiro grupo e em 40,0% das do segundo grupo, com significância estatística ( $p = 0,025$ ); o que sugere que a resistência a insulina não influenciou a autoimunidade na nossa amostra. Novais *et al.* justificou a presença de maior frequência de tireoidite no grupo com SOP do seu trabalho devido à associação com resistência à insulina, o que não se confirmou na nossa pesquisa.

Após os resultados desta análise, acreditamos que os níveis mais elevados de estradiol, normalmente persistentes na SOP, e não contrabalançados pela progesterona, que está geralmente reduzida nesta condição, influenciam positivamente o aparecimento de autoimunidade pelas alterações da imunidade celular e humoral já relatadas. Quanto ao papel dos andrógenos como protetor para atividade autoimune, provavelmente o nível encontrado em mulheres com SOP não seja suficiente para contrabalançar a ação do estrogênio. Quanto a obesidade e síndrome metabólica acreditamos que seu papel proinflamatório não tem ação promotora na autoimunidade, a menos, que essa ação ocorra de forma indireta através de menores níveis de vitamina D.

Na análise dos grupos de mulheres com SOP e o grupo de comparação, houve discreta diferença entre as médias de pressão arterial, já que obtivemos médias mais elevadas no grupo com SOP. Apesar de diferença estatisticamente significativa, não há relevância clínica neste dado, uma vez que todas as pacientes do grupo com SOP apresentaram PAS menor ou igual a 130 mmHg e apenas três delas tiveram PAD igual a 90 mmHg, sem nenhuma ter apresentado valor acima deste. Desta forma, não houve diagnóstico de hipertensão arterial e todas foram caracterizadas como normotensas. Geralmente não se encontra diferença significativa entre médias de pressão arterial quando se compara pacientes com SOP com mulheres sem a doença. A literatura mostra estudos com resultados conflitantes quando compara prevalência de hipertensão em mulheres com e sem SOP, sugerindo aumento da prevalência nas com SOP apenas após a menopausa (LUQUE-RAMIREZ, ESCOBAR-MORREALE, 2014).

No nosso trabalho foi encontrada diferença significativa entre as médias de IMC dos grupos, ambos com média característica de sobrepeso, estando 68,0% das pacientes com SOP acima do peso ideal, enquanto 69,6% das pacientes do grupo de comparação apresentaram IMC acima de 25,0 kg/m<sup>2</sup>. Esses níveis de excesso de peso parecem altos, mas o VIGITEL Brasil 2016 mostrou que mais da metade da população brasileira está acima do peso adequado, e que houve um aumento em 23,3% na prevalência de excesso de peso ao longo de dez anos, estimando que 50,5% das mulheres brasileiras apresentem esta condição. Os dados da literatura mostram uma prevalência de excesso de peso em mulheres com SOP que varia de 6,0% (ANSARIN *et al.*, 2007) a 100% (GLUECK *et al.*, 2003; VILLASECA *et al.*, 2004). Nossos dados sobre este aspecto estão próximos aos demonstrados em metanálise recente (PALOMBA *et al.*, 2015).

Obesidade, condição relacionada à SOP com uma prevalência variável nos estudos, variando desde 12,5% (DE VRIES *et al.*, 2007) a 100% (PEPPARD *et al.*, 2001), foi evidenciada na nossa pesquisa em 47,2% das mulheres do grupo com SOP, próximo a média

de prevalência estimada na literatura que é de 49% (GRAFF *et al.*, 2013). Por sua vez, no grupo de comparação a obesidade foi identificada em 40,6% das pacientes, acima da prevalência estimada para mulheres pelo VIGITEL Brasil 2016 que foi de 19,6%. Acreditamos que essa maior prevalência de obesidade encontrada no grupo sem SOP talvez se deva ao fato de não ser uma amostra adquirida de forma aleatória, mas formada por mulheres que buscaram avaliação endocrinológica. E provavelmente também se deve também ao crescimento contínuo da epidemia da doença, dados demonstrados no mesmo estudo brasileiro citado anteriormente, que informam um crescimento de 60% na prevalência de obesidade em dez anos.

Quando avaliada a circunferência abdominal, 63,9% das pacientes portadoras de SOP apresentaram valores aumentados segundo a OMS/IDF, e 43,1% delas quando o critério adotado é o do NCEP-ATPIII. A literatura mostra uma prevalência de obesidade central estimada em 54% para mulheres portadoras da doença (LIM *et al.*, 2013), porcentagem próxima a encontrada no nosso estudo. Já as mulheres do grupo de comparação mostraram valores elevados para este parâmetro em 56,5% e 33,3%, respectivamente, utilizando os mesmos critérios descritos anteriormente. Estudos semelhantes corroboram a maior frequência de obesidade central em mulheres com SOP comparadas aos controles, como demonstrado num estudo dinamarquês recente (GLINTBORG *et al.*, 2016). Este mesmo estudo também demonstrou maiores médias de relação cintura/quadril nas mulheres com SOP em comparação com as que não apresentaram a doença, diferente do encontrado no nosso trabalho onde tanto as médias dos valores desta relação (0,93 x 0,92) quanto a frequência desta relação acima do ponto de corte estipulado pela OMS (93,1% x 95,6%) não apresentaram diferença significativa. Acreditamos que a semelhança desses valores em ambos os grupos, na nossa amostra, se deve ao fato da obesidade ser mais prevalente no nosso país quando em comparação com a Dinamarca.

O hiperandrogenismo clínico da SOP pode se manifesta-se também através da acne, que foi identificado em 43 (59,7%) pacientes no grupo com a doença e em nenhuma do grupo de comparação. Os estudos descrevem uma ampla variação na prevalência de acne em mulheres com SOP, desde 13,3% (ZHANG *et al.*, 2013) até 95% (HONG *et al.*, 2013), onde se encontra a prevalência do nosso trabalho. Já a presença de acne na faixa etária do menacme, em mulheres sem SOP, é relatada entre 6,0% (SHEN *et al.*, 2012) a 55,0% (PERKINS *et al.*, 2012).

Diferente do que mostram os dados da literatura, onde a acne é a manifestação clínica mais frequente do hiperandrogenismo da SOP (CLARK *et al.*, 2014), na nossa pesquisa o

hirsutismo, foi identificado em 62 (86,1%) das mulheres do grupo SOP. Este percentual encontra-se acima da variação relatada nos estudos publicados sobre o tema, que varia de 50,0% (CHANG *et al.*, 2005) a 80,0% segundo revisão recente (SPRITZER *et al.*, 2016). Um estudo indiano, não incluído nesta revisão, identificou a presença de hirsutismo em 89,0% das pacientes com SOP (SAXENA *et al.*, 2012). É possível que a prevalência um pouco mais elevada de hirsutismo na nossa amostra deve-se a fatores geográficos e raciais da população. Segundo Yildiz *et al.*, consideram que a população feminina geral é afetada pelo hirsutismo em 4,0% a 11,0%, este resultado não foi encontrado no nosso grupo de comparação, acreditamos que isso se justifica por ser a SOP responsável por 70,0% a 80,0% das mulheres hirsutas (HOHL *et al.*, 2014).

Alopecia androgenética foi encontrada em quatro (5,6%) das mulheres do grupo com SOP, sendo assim a manifestação de hiperandrogenismo menos frequente na amostra, mas ainda abaixo da variação de prevalência mostrada na literatura, que varia de 12,0% a 22,0% (QUINN *et al.*, 2014). Provavelmente essa característica sofre influência genética e da etnia da amostra, pois outros estudos também apresentam prevalências discordantes e variáveis. Um estudo com mulheres americanas apresentou uma prevalência de 22,4% (SCHMIDT *et al.*, 2015), outro com população grega demonstrou alopecia androgenética em 32,0% das mulheres com SOP (ALEXIOU *et al.*, 2017), e um trabalho tailandês encontrou 43,4% de prevalência para a mesma característica (LEERASIRI *et al.*, 2016).

Distúrbios do ciclo menstrual, oligomenorreia e/ou amenorreia, foram encontrados em 77,8% das mulheres com SOP na nossa amostra, com tempo médio de amenorreia de  $4,3 \pm 2,9$  meses. Valor próximo a prevalência de distúrbios menstruais em mulheres com SOP descrito na literatura que é de 70% (FAUSER *et al.*, 2012). Os estudos mostram que a SOP é responsável por até 90% das mulheres com oligomenorreia e por até 40% das amenorreicas (SIRMANS *et al.*, 2014). Além disso, de 15,0% a 40,0% das mulheres com SOP e hiperandrogenismo tem menstruações regulares mas apresentam disfunção ovulatória (AZZIZ *et al.*, 2009).

Diabetes *mellitus* tipo 2 está associado a SOP, um *odds ratio* de 4.0, comparando mulheres com SOP a controles pareados para idade e IMC foi demonstrado em metanálise (MORAN *et al.*, 2010). Os estudos mostram que a prevalência de diabetes ou pré-diabetes em mulheres com SOP varia de 30,0 a 40,0% (EHRMANN *et al.*, 1999; LEGRO *et al.*, 1999). Os resultados das dosagens de glicose na nossa amostra não estão de acordo com os dados da literatura, pois apesar dos valores médios de glicemia de jejum ( $84,8 \pm 8,8$  mg/dL x  $81,1 \pm 7,3$  mg/dL) e glicemia 2 horas após sobrecarga oral de 75g de glicose anidra ( $108,1 \pm 9,0$  mg/dL x

98,3±6,8 mg/dL), como recomendado para avaliação de pacientes com SOP (LEGRO *et al.*, 2013), terem sido maiores e estatisticamente significantes no grupo com SOP comparado ao grupo de mulheres sem a doença, nenhuma paciente com SOP apresentou glicemia de jejum maior que 100mg/dL nem glicemia 2 horas após sobrecarga oral de 75g de glicose anidra maior que 140mg/dL. Entretanto, quando foi analisado os valores de hemoglobina A1c, 18,1% das mulheres do grupo SOP apresentaram valores acima de 5,7%, classificadas como indivíduos com alto risco para desenvolvimento de diabetes (ADA 2017).

Estima-se que até 70,0% das mulheres com SOP apresentem níveis limítrofes ou aumentados de lipídios no sangue (MACUT *et al.*, 2013). Apesar de não ter apresentado diferença estatisticamente significativa, os valores de triglicerídeos acima de 150 mg/dL (40,3% no grupo com SOP e 26,1% no grupo sem a doença) e de LDL colesterol acima de 130 mg/dL (16,7% no grupo com SOP e 15,9% no grupo sem a doença), estão de acordo com o padrão descrito em metanálise sobre o tema (WILD *et al.*, 2011) e em prevalências maiores no grupo com SOP. Entretanto, o valor do HDL colesterol abaixo de 50 mg/dL, que foi encontrado em 43,1% das mulheres do grupo com SOP e em 44,9% do grupo de comparação, confirma o padrão descrito na metanálise citada, porém com discreta menor prevalência no grupo de mulheres com SOP. Acreditamos que a prevalência de dislipidemia não foi maior e estatisticamente significativa no grupo com SOP devido a quantidade de pacientes com sobrepeso e obesidade no grupo controle e a idade das pacientes da nossa pesquisa, média de 26,4±5,2 anos, uma vez que a idade é fator associado a esta alteração metabólica (GLINTBORG *et al.*, 2012).

A relação LH/FSH já foi um marcador da SOP, hoje sabe-se que a elevação nesta relação pode estar elevada em várias condições hiperandrogênicas (GLINTBORG, 2016). A dosagem de LH, FSH e estradiol é necessária para se excluir menopausa precoce e/ou hipogonadismo hipergonadotrófico nas mulheres com SOP que cursam com amenorreia (LEGRO *et al.*, 2013). Na nossa pesquisa foi encontrado médias de níveis de LH significativamente maiores no grupo de pacientes com SOP (9,5±4,3 mUI/mL) quando comparado ao grupo de comparação (4,8±1,2 mUI/mL). Apesar do padrão de secreção de LH ser pulsátil, e assim, a dosagem de forma isolada ter pouco significado clínico (VELDHUIS *et al.*, 1987), sabe-se que a frequência e a amplitude desses pulsos de secreção estão aumentadas e irregulares na SOP (BALEN *et al.*, 1993) e que um defeito hipotalâmico primário poderia aumentar os níveis de LH nesta síndrome (BARONTINI *et al.*, 2001).

No nosso trabalho foi encontrado níveis de estradiol significativamente maiores nas mulheres com SOP quando comparadas às mulheres sem a doença (86,5±29,5 pg/mL X

62,6±16,2 pg/mL), ao mesmo tempo as mulheres do grupo de comparação apresentaram níveis de progesterona maiores que os do grupo com SOP (5,1±0,9 ng/mL X 1,2±1,2 ng/mL), também com significância estatística. Sabe-se que a SOP é um estado hiperestrogênico (BARNES, 1998), e provavelmente as alterações hormonais encontradas no nosso trabalho se devem ao fato da maioria das pacientes apresentarem oligo-amenorreia, e neste caso, há um predomínio do estrógeno sobre a progesterona, cursando com níveis normais ou elevados de estradiol e geralmente valores diminuídos de progesterona (GOODMAN *et al.*, 2015).

Hiperandrogenemia é encontrada em até 80% das pacientes com SOP (AZZIZ *et al.*, 2009), os níveis de testosterona, tanto total quanto livre, foram significativamente maiores no grupo com SOP quando comparados ao grupo sem a doença. Testosterona total elevada foi encontrada em 40,3% das pacientes com SOP, e testosterona livre, calculada, mais adequada para avaliação nesses casos (ROSNER *et al.*, 2007), foi elevada em 91,7% das participantes deste mesmo grupo. Na nossa amostra houve diferença significativa entre os grupos nos níveis de sulfato de deidroepiandrosterona, onde o grupo com SOP apresentou médias mais elevadas. Segundo revisão sobre o tema, prevalência de hiperandrogenismo adrenal nas mulheres com SOP varia entre 10,0% e 64,0% (LUQUE-RAMÍREZ *et al.*, 2016).

A síndrome metabólica, que tem como base fisiopatológica a resistência à insulina, está associada a SOP (CASERTA *et al.*, 2014). Em nosso estudo foi encontrado níveis elevados de insulina de jejum em 19,4% das mulheres do grupo com SOP, este grupo apresentou valores do índice HOMA-IR, sugestivos de resistência à insulina (GELONEZE *et al.*, 2009), em 30,6% de suas participantes. Dados da literatura mostram prevalência de resistência à insulina em mulheres com SOP entre 30,0% a 70,0%, variando com os métodos utilizados para o diagnóstico (MOGHETTI, 2016).

Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias dos níveis de vitamina D entre os grupos do nosso trabalho, entretanto, 59,7% das mulheres do grupo com SOP apresentaram insuficiência de vitamina D enquanto 39,1% das pacientes do grupo controle demonstraram essa alteração (p=0,014). Os estudos mostram resultados conflitantes, desde níveis menores de vitamina D em mulheres com SOP (MAZLOOMI *et al.*, 2012), ausência de diferença entre grupos com e sem SOP (LI *et al.*, 2011), até maiores níveis desta vitamina em mulheres com SOP (MAHMOUDI *et al.*, 2010).

Em nossa pesquisa, 87,5% das mulheres do grupo SOP, com uma média de volume ovariano de 10,1±3,0cm<sup>3</sup>, e nenhuma do grupo sem a doença apresentou achados ultrassonográficos característicos de ovários policísticos. A presença deste achado à ultrassonografia não é exclusiva de mulheres com SOP, nestas se apresenta em cerca de 75%

dos casos, mas pode ser encontrado em até 20% das mulheres sem a doença (JOHNSTONE *et al.*, 2010).

O grupo com SOP não apresentou diferenças significativas quanto aos parâmetros de obesidade, resistência à insulina e metabolismo lipídico, mesmo não tendo sido realizado pareamento dos grupos da amostra. Acreditamos que essa semelhança ajudou a equilibrar a teórica influência desses parâmetros em promover uma inflamação sistêmica e ter repercussão na autoimunidade. Já o estradiol mostrou-se mais elevado no grupo com SOP e no subgrupo com anticorpos positivos, o que demonstra uma provável influência deste hormônio na autoimunidade de mulheres com SOP. A hipovitaminose D poderia ter papel semelhante, uma vez que no nosso estudo ela se mostrou mais frequente apenas no subgrupo com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos. Mais estudos se fazem necessários, com desenho direcionado para cada possível parâmetro, para determinar o verdadeiro papel na autoimunidade na SOP.

## 9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observada associação entre a positividade dos anticorpos antitireoidianos e a presença da síndrome dos ovários policísticos.

As mulheres com SOP apresentaram maior prevalência de positividade para os anticorpos antitireoidianos e de tireoidite autoimune quando comparadas ao grupo sem SOP.

Foi identificado maior nível de estradiol nas pacientes com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos se comparadas às pacientes com SOP e anticorpos antitireoidianos negativos.

Não houve diferença nos níveis de androgênios entre os grupos de mulheres com SOP com ou sem positividade dos anticorpos antitireoidianos.

As mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos apresentaram maior prevalência de insuficiência de vitamina D quando comparadas as mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos negativos.

Assim, é importante uma investigação complementar de autoimunidade tireoidiana em mulheres portadoras de SOP, uma vez que a associação entre esta doença e tireoidite autoimune se mostra provável. A identificação desta alteração pode indicar a necessidade de um tratamento imediato ou o do acompanhamento posterior dos níveis hormonais da função tireoidiana. Podendo trazer benefícios as pacientes portadoras dessa associação, como por exemplo melhores parâmetros metabólicos e diminuição da morbidade própria da doença.

## REFERÊNCIAS

- AL-SAAB, R.; HADDAD, S.; Detection of Thyroid Autoimmunity Markers in Euthyroid Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study From Syria. **Int J Endocrinol Metab.** 12(3):1-5.
- ALEXIOU, E.; HATZIAGELAKI, E.; PERGIALIOTIS, V.; CHRELIAS, C.; KASSANOS, D.; SIRISTATIDIS, C.; KYRKOU, G.; KREATSA, M.; TRAKAKIS, E.; Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. **Horm Mol Biol Clin Invest.** 2017; 29(3):105-111.
- AMATO, M.C.; VERGHI, M.; GALLUZO, A.; GIORDANO, C.; The oligomenorrhic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk. **Human Reproduction.** 2011; 26:1486-94.
- ADA. American Diabetes Association - ADA – Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care.** 2017; 40(Suppl 1):S11-24.
- ANGSTWURM, M.W.; GARTNER, R.; ZIEGLER-HEITBROCK, H.W.; Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. **Cytokine.** 1997; 9:370-4.
- ANSARIN, H.; AZIZ-JALALI, M.H.; RASI, A.; SOLTANI-ARABSAHSHI, R.; Clinical presentation and etiologic factors of hirsutism in premenopausal Iranian women. **Arch Iran Med.** 2007; 10:7-13.
- ARDUC, A.; DOGAN, B.A.; BILMEZ, S.; NASIROGLU, N.I.; TUNA, M.M.; ISIK, S.; BERKER, D.; GULER, S.; High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? **Endocr Res.** 2015;40(4):204-210.
- ARTINI, P.G.; UCCELLI, A.; PAPINI, F.; SIMI, G.; DI BERARDINO, O.M.; RUGGIERO, M.; Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. **Ginecol Endocrinol.** 2013; 29(1):36-41.
- AZZIZ, R.; CARMINA, E.; SAWAYA, M.E.; Idiopathic hirsutism. **Endocr Rev.** 2000; 21(4):347-62.

AZZIZ, R.; KASHAR-MILLER, M.D.; Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2000; 13:1303-6.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWAIT, W.; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** 2006; 91:4237-45.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWAIT, W.; JANSSEN, O.E.; LEGRO, R.S.; NORMAN, R.J.; TAYLOR, A.E.; WITCHEL, S.F.; Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. **Fertil Steril.** 2009; 91:456-88.

AZZIZ, R.; WOODS, K.S.; REYNA, R.; KEY, T.J.; KNOCHENHAUER, E.S.; YLDIZ, B.O.; The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 89:2745-9.

BACH, L.A.; The insulin-like growth factor system: basic and clinical aspects. **Aust N Z J Med.** 1999; 29(3):355-61.

BAILLARGEON, J.P.; IUORNO, M.J.; NESTLER, J.E.; Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. **Clinical Obstetrics and Gynecology.** 2003; 46(2):235-40.

BALEN, A.H.; Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod.** 1993;123-8.

BALEN, A.H.; LAVEN, J.S.; TAN, S.L.; DEWAILLY, D.; Ultrasound assessment of the polycystic ovary syndrome: international consensus definitions. **Hum Reprod Update.** 2003;9:505-14.

BARNES, R.B.; The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. **J Endocrinol Invest.** 1998;21(9):567-79.

- BARONTINI, M.; GARCIA-RUDAZ, M.C.; VELDHUIS, J.D.; Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. **Arch Med Res.** 2001;6:544-52.
- BARRY, J.A.; KUCZMIERCZYK, A.R.; HARDIMAN, P.J.; Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod.** 2011; 26(9):2442-51.
- BENETTI-PINTO, C.L.; PICCOLO, V.R.S.B.; GARMES, H.M.; JULIATO, C.R.T.; Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. **Fertil Steril.** 2013;99:588-592.
- BHIDE, P.; HOMBURG, R.; Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** 2016; 37:38-45.
- BIONDI, B.; COOPER, D.S.; The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev.** 2008; 29(1):76-131.
- BLUME-PEYTAVI, U.; How to diagnose and treat medically women with excessive hair. **Dermatol Clin.** 2013;31:57-65.
- BOOMSMA, C.M.; EIJKEMANS, M.J.; HUGHES, E.G.; VISSER, G.H.; FAUSER, B.C.; MACKLON, N.S.; A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod Update.** 2006;12:673-83.
- CALLE, E.E.; THUN, M.J.; PETRELLI, J.M.; RODRIGUEZ, C.; HEATH JR, C.W.; Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **N Engl J Med.** 1999; 341:1097-105.
- CALVAR, C.E.; BENGOLEA, S.V.; DEUTSCH, S.I.; HERMES, R.; RAMOS, G.; LOYATO, M.; Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliquístico. **Medicina (B Aires).** 2015;75(4):213-7.
- CARMINA, E.; Genetic and environmental aspects of polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest.** 2003; 26:1151-9.
- CARMINA, E.; Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. **Minerva Ginecol.** 2004; 56(1):1-6.

CARMINA, E.; CAMPAGNA, A.M.; LOBO, R.A.; A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol.** 2012; 119:263-9.

CARMINA, E.; CAMPAGNA, A.M.; FRUZZETTI, F.; LOBO, R.A.; AMH measurement versus ovarian ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in different phenotypes. **Endocr Pract.** 2016a; 22:287-93.

CARMINA, E.; GUASTELLA, E.; LONGO, R.A.; Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS. **Current Pharmaceutical Design.** 2016b; 22:5508-5514.

CASERTA, D.; ADDUCCHIO, G.; PICCHIA, S.; RALLI, E.; MATTEUCCI, E.; MOSCARINI, M.; Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. **Gynecol Endocrinol.** 2014; 30(6):397–402.

CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N.R.; Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. **Autoimmun Rev.** 2014;13(4-5):391-7.

CHAN, S.; BOELAERT, K.; Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. **Clin Endocrinol.** 2015; 82:313-26.

CHANG, W.Y.; KNOCHENHAUER, E.S.; BARTOLUCCI, A.A.; AZZIZ, R.; Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: Clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. **Fertil Steril.** 2005;83:1717-23.

CLARK, C.M.; RUDOLPH, J.; GERBER, D.A.; GLICK, S.; SHALITA, A.R.; LOWENSTEIN, E.J.; Dermatologic manifestation of hyperandrogenism: a retrospective chart review. **Skinmed.** 2014;12:84–8.

COOPER, D.S.; Subclinical hypothyroidism. **New England Journal of Medicine.** 2001; 345:260-5.

CUTOLO, M.; SULLI, A.; STRAUB, R.H.; Estrogen metabolism and autoimmunity. **Autoimmun Rev.** 2012;11:460-4.

DANFENG, D.; XUELIAN, L.; The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Int J Clin Exp Med.** 2013;6(10):880-889.

DAYAN, C.M.; DANIELS, G.H.; Chronic autoimmune thyroiditis. **New England Journal of Medicine**. 1996; 335:99-107.

DESSEIN, P.H.; JOFFE, B.I.; Insulin resistance and impaired beta cell functions in reumathoid arthritis. **Arthritis Rheum**. 2006; 54:2765-75.

DEWAILLY, D.; LUJAN, M.E.; CARMINA, E.; CEDARS, M.I.; LAVEN, J.; NORMAN, R.J.; Definition and significance of polycystic ovary morphology: a task force report aspects. **Aust N Z J Med**. 2014; 20(3):334-52.

DE VRIES, L.; KARASIK, A.; LANDAU, Z.; PHILIP, M.; KIVITI, S.; GOLDBERG-STERN, H.; Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. **Epilepsia**. 2007; 48:470-7.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DUNAIF, A.; Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. **Endocr Rev**. 2012; 33(6):981-1030.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; SPRITZER, P.M.; SIR-PETERMANN, T.; MOTTA, A.B.; Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. **Curr Pharm Des**. 2012; 18(34):5569-76.

DIMITRIADIS, G.; MITROU, P.; LAMBADIARI, V.; BOUTATI, E.; MARATOU, E.; PANAGIOTAKOS, D.B.; Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006; 91(12):4930-7.

DITTRICH, R.; KAJAIA, N.; CUPISTI, S.; HOFFMANN, I.; BECKMANN, M.W.; MUELLER, A.; Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS. **Reprod Biomed Online**. 2009; 19(3):319-25.

DU, D.; LI, X.; The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Int J Clin Exp Med**. 2013; 6(10):880-89.

DUMESIC, D.A.; OBERFIELD, S.E.; STENER-VICTORIN, E.; MARSHALL, J.C.; LAVEN, J.S.; LEGRO, R.S.; Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocr Rev**. 2015; 36(5):487–525.

EHRMANN, D.A.; Polycystic ovary Syndrome. **N Engl J Med.** 2005; 352:1223-36.

EHRMANN, D.A.; BARNES, R.B.; ROSENFELD, R.L.; CAVAGHAN, M.K.; IMPERIAL, J.; Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care.** 1999;22:141-146.

ELIZONDO-MONTEMAYOR, L.; HERNANDEZ-ESCOBAR, C.; LARA-TORRE, E.; NIEBLAS, B.; GOMEZ-CARMONA, M.; Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. **Journal of pediatric and Adolescent Gynecology.** 2017; 30(2):156-168.

ESCÁRCEGA, R.O.; GARCÍA-CARRASCO, M.; FUENTES-ALEXANDRO, S.; JARA, L.J.; ROJAS-RODRIGUEZ, J.; ESCOBAR-LINARES, L.E.; Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. **Autoimmunum Rev.** 2006; 6:48-53.

ESCOBAR-MORREALE, H.F.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; GAMBINERI, A.; KELESTIMUR, F.; MOGHETTI, P.; PUGEAT, M.; QIAO, J.; WIJEYARATNE, C.N.; WITCHEL, S.F.; NORMAN, R.J.; Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. **Hum reprod Update.** 2012; 18:146-70.

ESPINÓS-GÓMEZ, J.J.; RODRIGUEZ-ESPINOSA, J.; ORDOÑEZ-LLANOS, J.; CALAF-ALSINA, J.; Metabolic syndrome in mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. **Gynecol Endocrinol.** 2012; 28:264-68.

FARINATTI, P.T.V.; ASSIS, B.F.C.B.; Estudo de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto em exercícios contra-resistência e aeróbio contínuo. **Rev Bras Ativ Fís Saúde.** 2000; 5:5-16.

FAUSER, B.C.J.M.; TARLATZIZ, B.C.; REBAR, R.W.; LEGRO, M.D.; BALEN, A.H.; LOBO, R.; CARMINA, E.; CHANG, J.; YILDIZ, B.O.; LAVEN, J.S.E.; BOIVIN, J.; PETRAGLIA, F.; WIJEYERATNE, C.N.; NORMAN, R.J.; DUNAIF, A.; FRANKS, S.; WILD, R.A.; DUMESIC, D.; BARNHART, K.; Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus work group. **Fertil Steril.** 2012; 97:28-38.

FERRIMAN, D.; GALLWEY, J.D.; Clinical assessment of body hair growth in women. **J Clin Endocrinol Metab.** 1961; 21:1440-7.

FOX, R.; Transvaginal ultrasound appearances of the ovary in normal women and hirsute with oligomenorrhea. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.** 1999; 34:63-8.

FRANK, S.; Polycystic ovary syndrome in adolescents. **International Journal of Obesity.** 2008; 32(7):1035-41.

FRIEDEWALD, W.T.; LEW, R.I.; FREDRICKSON, D.S.; Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.** 1972; 18:499-502.

GABERSCEK, S.; ZALETEL, K.; SCHWETZ, V.; PIEBER, T.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; LERCHBAUM, E.; Thyroid and polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol.** 2015;172(1):9-21.

GARELLI, S.; MASIERO, S.; PLEBANI, M.; CHEN, S.; FURMANIAK, J.; ARMANINI, D.; BETTERLE, C.; High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2013;169(2):248-51.

GARROW, J.S.; WEBSTER, J.; Quetelet's index ( $W/H^2$ ): as a measure of fatness. **Int J Obesity.** 1985; 9:147-53.

GARVEY, W.T.; MECHANICK, J.I.; BRETT, E.M.; GARBER, A.J.; HURLEY, D.L.; JASTREBOFF, A.M.; NADOLSKY, K.; PESSAH-POLLACK, R.; PLODKOWSKI, R.; Obesity Clinical Practice Guidelines (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice.** 2016; 22, Supplement 3:1-203.

GELONEZE, B.; VASQUES, A.C.J.; STABE C.F.C.; PAREJA, J.C.; ROSADO, L.E.F.P.L.; QUEIROZ, E.C.; TAMBASCIA, M.A.; HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2009;53:281–7.

GLEICHER, N.; BARAD, D.; WEGHOFER, A.; Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? **Autoimmun Rev.** 2007;7:42-45.

GLINTBORG, D.; MUMM, H.; RAVN, P.; ANDERSEN, M.; Age associated differences in prevalence of individual rotterdam criteria and metabolic risk factors during reproductive age in 446 caucasian women with polycystic ovary syndrome. **Horm Metab Res.** 2012;9:694-8.

GLINTBORG, D.; PETERSEN, M.H.; RAVN, P.; HERMANN, A.P.; ANDERSEN, M.; Comparison of regional fat mass measurement by whole body DXA scans and anthropometric measures to predict insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and controls. **Acta Obstet Gynecol Scand.** 2016;95(11):1235-1243.

GLUECK, C.J.; PAPANNA, R.; WANG, P.; GOLDENBERG, N.; SIEVE-SMITH, L.; Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. **Metabolism.** 2003;52:908-915.

GOODMAN, N.F.; COBIN, R.H.; FUTTERWEIT, W.; GLUECK, J.S.; LEGRO, R.S.; CARMINA, E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinicalreview: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. **Endocr Pract.** 2015;21(11):1291-300.

GRAFF, S.K.; MÁRIO, F.M.; ALVEZ, B.C.; SPRITZER, P.M.; Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profile in PCOS women with different phenotypes. **Fertil Steril.** 2013;100(4):1081-8.

GUZICK, D.S.; Polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol.** 2004; 103(1):181-93.

HARRIS, H.R.; TERRY, K.L.; Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. **Fertil Res Pract.** 2016; 2:14.

HEFLER-FRISCHMUTH, K.; WALCH, K.; HUEBL, W.; BAUM-UEHINER, K.; TEMPFER, C.; HELFER, L.; Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** 2010;93:2291-2294.

HOHL, A.; RONSONI, M.F.; OLIVEIRA, M.; Hirsutism: diagnosis and treatment. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2014; 58(2):97-107.

HOLICK, M.F.; Vitamin D: a millenium perspective. **J Cell Biochem.** 2003; 88:296-307.

HOMBURG, R.; What is of polycystic ovary syndrome? A proposal for consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod.** 2002; 17:2495-9.

HONG, J.S.; KWON, H.H.; PARK, S.Y.; JUNG, J.Y.; YOON, J.Y.; MIN, S.; CHOI, Y.M.; SUH, D.H.; Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2015;29(1):42-47.

HUANG, R.; ZHENG, J.; LI, S.; TAO, T.; LIU, W.; Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: Distribution and its association with lipid profiles. **Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.** 2014;177:52-56.

JANSSEN, O.E.; MEHLMAUER, N.; HAHN, S.; OFFNER, A.H.; GÄRTNER, R.; High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol.** 2004; 150:363-9.

JOHNSTONE, E.B.; ROSEN, M.P.; NERIL, R.; TREVITHICK, D.; STERNFELD, B.; MURPHY, R.; ADDAUAN-ANDERSEN, C.; MCCONNELL, D.; PERA, R.R.; CEDARS, M.I.; The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010;95:4965-4972.

KACHUEI, M.; JAFARI, F.; KACHUEI, A.; KESHTELI, A.H.; Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. **Arch Gynecol Obstet.** 2012; 285:853–856.

KIDDY, D.S.; HAMILTON-FAIRLEY, D.; BUSH, A.; SHORT, F.; ANYAOKU, V.; REED, M.J.; Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology.** 1992; 36(1):105-11.

KIVITY, S.; AGMON-LEVIN, N.; ZISAPPL, M.; SHAPIRA, Y.; NAGY, E.V.; DANKO, K.; SZEKANECZ, Z.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y.; Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. **Cellular & Molecular Immunology.** 2011; 8:243–247.

KHOURY, M.Y.; BARACAT, E.C.; PARDINI, D.P.; HAIDAR, M.A.; MOTTA, E.L.; LIMA, G.R.; Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. **Sao Paulo Med J.** 1996; 114:1222-5.

KOPROWSKI, R.; ZIELEZNIK, W.; WROBEL, Z.; MALYSZEK, J.; STEPIEN, B.; WOJCIK, W.; Assessment of significance of features acquired from thyroid ultrasonograms in Hashimoto's disease. **Biomed Eng Online**. 2012;11:48.

LAHITA, R.G.; The role of sex hormones in systemic lupus erythemathosus. **Curr Opin Rheumatol**. 1999; 11:352-6.

LAHITA, R.G.; Gender disparity in systemic lupus erythematosus, thoughts after the 8th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Shangai, China. **J Clin Rheumatol**. 2008; 14(3):185-7.

LEERASIRI, P.; WONGWANANURUK, T.; INDHAVIVADHANA, S.; TECHATRAISAK, K.; RATTANACHAIYANONT, M.; ANGSUWATHANA, S.; Correlation of clinical an biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**. 2016; 42(6):678-683.

LEGRO, R.S.; ARSLANIAN, S.A.; EHRMANN, D.A.; HOEGER, K.M.; MURAD, M.H.; PASQUALI, R.; Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2013; 98(12):4565-92.

LEGRO, R.S.; KUNSELMAN, A.R.; DODSON, W.C.; DUNAIF, A.; Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. **J Clin Endocrinol Metab**. 1999;84:165-169.

LEWY, W.D.; DANADIAN, K.; WITCHEL, S.F.; ARSLANIAN, S.; Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. **The Journal of Pediatrics**. 2001; 138(1):38-44.

LI, H.W.R.; BRERETON, R.E.; ANDERSON, R.A.; WALLACE, A.M.; HO, C.K.; Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. **Metabolism**. 2011; 60:1475–1481.

LIM, S.S; DAVIES, M.J.; NORMAN, R.J.; MORAN, L.J.; Overweight, obesity and central obesity in womes with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**. 2012; 18:618-37.

LIM, S.S.; NORMAN, R.J.; DAVIES, M.J.; MORAN, L.J.; The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**. 2013; 14:95-109.

LIZNEVA, D.; GAVRILOVA-JORDAN, L.; WALKER, W.; AZZIZ, R.; Androgen excess: investigations and management. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2016; 37:98-118.

LOBO, R.A.; A disorder without identity: “HCA”, “PCO”, “PCOD”, “PCOS”, “SLS”. What are we call it?! **Fertil Steril**. 1995;63:1158.

LUDWIG, E.; Classification of types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. **Br J Dermatol**. 1977; 97:247-54.

LUQUE-RAMIREZ, M.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; Polycystic ovary syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes and preobesity. **Curr Hypertens Rep**. 2014; 16:500-9.

LUQUE-RAMIREZ, M.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; Adrenal hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. **Current Pharmaceutical Design**. 2016;22:5588-5602.

MACCARTNEY, C.R.; MARSHALL, J.C.; Polycystic Ovary Syndrome. **N Engl J Med**. 2016; 375(14):1398-1399

MACHADO, P.A.; SICHIERI, R.; Waist-to-hip ratio and dietary factors in adults. **Rev Saúde Publ**. 2002; 36:198-204.

MACKLON, N.S.; Polycystic ovary syndrome. **BMJ**. 2011;d6407.

MACUT, D.; BJEKIC-MACUT, J.; SAVIC-RADOJEVIC, A.; Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. **Front Horm Res**. 2013;51-63.

MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; CAMARGO, M.B.R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2014;58(5):411-433.

- MAHMOUDI, T.; GOURABI, H.; ASHRAFI, M.; YAZDI, R.S.; EZABADI, Z.; Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**. 2010; 93: 1208–1214
- MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.S.; Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. 1985; 28:412-9.
- MAZLOOMI, S.; SHARIFI, F.; HAJIHOSSEINI, R.; KALANTARI, S.; MAZLOOMZADEH, S.; Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. **ISRN Endocrinol**. 2012:1-6
- MERKIN, S.S.; PHY, J.L.; SITES, C.K.; YANG, D.; Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**. 2016;106(1):16-24.
- MOBEEN, H.; AFZAL, N.; KASHIF, M.; Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. **Scientifica (Cairo)**. 2016:1-8.
- MOFID, A.; SEYYED-ALINAGHI, S.A.; ZANDIEH, S.; YAZDANI, T.; Hirsutism. **Int J Clin Pract**. 2008;62(3):433-43.
- MOGHETTI, P.; Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. **Current Pharmaceutical Design**. 2016; 22:5526-5534.
- MORAN, L.J.; MISSO, M.L.; WILD, R.A.; NORMAN, R.J.; Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**. 2010; 16:347-63.
- MUELLER, A.; SCHÖFL, C.; DITTRICH, R.; CUPISTI, S.; OPPELT, P.G.; SCHILD, R.L.; Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**. 2009; 24(11):2924-30.

NISAR, S.; SHAH, P.A.; KUCHAY, M.S.; BHAT, M.A.; RASHID, A.; AHMED, S.; GANIE, M.A.; Association of polycystic ovary syndrome and Graves' disease: Is autoimmunity the link between the two diseases. **Indian J Endocr Metab.** 2012;16:982-986.

NOVAIS, J.S.M.; BENETTI-PINTO, C.L.; GARMES, H.M.; JALES, R.M.; JULIATO, C.R.T.; Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. **Gynecol Endocrinol.** 2015 Jan;31(1):48-51.

OJANIEMI, M.; TAPANAINEM, P.; MORIN-PAPUNEN, L.; Management of polycystic syndrome in childhood and adolescence. **Hormone Research in Paediatrics.** 2010; 74(5):372-5.

OLSEN, E.A.; MESSENGER, A.G.; SHAPIRO, J.; BERGFELD, W.F.; HORDINSKY, M.K.; ROBERTS, J.L.; STOUGH, D.; WASHENIK, K.; WHITING, D.A.; Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. **J Am Acad Dermatol.** 2005; 52:301-11.

ORBACH, H.; ZANDMAN-GODDARD, G.; AMITAL, H.; BARAK, V.; SZEKANECZ, Z.; SZUCS, G.; Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. **Ann NY Acad Sci.** 2007; 1109:385-400.

PALOMBA, S.; SANTAGNI, S.; FALBO, A.; LA SALA, G.B.; Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. **Int J Womens Health.** 2015; 7:745-63.

PEETERS, R.P.; Subclinical Hypothyroidism. **N Engl J Med.** 2017; 376(26):2556-2565.

PEI, Y.J.; WANG, A.M.; ZHAO, Y.; YAN, L.; LI, M.; WHITE, R.E.; HAN, G.C.; Studies of cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome patients combined with subclinical hypothyroidism. **Gynecol Endocrinol.** 2014; 30(8):553–556.

PENNELL, L.M.; GALLIGAN, C.L.; FISH, E.N.; Sex affects immunity. **Journal of Autoimmunity.** 2012; 38:282-291.

PEPPARD, H.R.; MARFORI, J.; IUORNO, M.J.; NESTLER, J.E. Prevalence os polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2001; 24:1050-2.

PERKINS, A.C.; MAGLIONE, J.; HILLEBRAND, G.G.; MIYAMOTO, K.; KIMBALL, A.B.; Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. **J Womens Health**. 2012;21(2):223-230.

PETRIKOVA, J.; LAZUROVA, I.; YEHUDA, S.; Polycystic ovary syndrome and autoimmunity. **European Journal of Internal Medicine**. 2010; 21:369-371.

PETRIKOVA, J.; LAZUROVA, I.; DRAVECKA, I.; VRBIKOVA, J.; KOZAKOVA, D.; FIGUROVA, J.; VACZY, Z.; ROSOCHA, J.; The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**. 2015;159(2):302-306.

PLUDOWSKI, P.; HOLICK, M.F.; PILZ, S.; WAGNER, C.L.; HOLLIS, B.W.; GRANT, W.B.; SHOENFELD, Y.; LERCHBAUM, E.; LLEWELLYN, D.J.; KIENREISCH, K.; Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. **Autoimmunity Reviews**. 2013; 12:976–989.

POCOCK, S.J.; Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. **Control Clin Trials**. 1997; 18:530-45.

POPPE, K.; VELKENIERS, B.; GLINOER, D.; The hole of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**. 2008; 4(7):394-405.

PORTAL SAÚDE PE – Portal da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/unidades-de-saude-e-servicos/secretaria-executiva-de-coordenacao-geral/ii-geres> Acessado em 02/08/2017.

QUINN, M.; SHINKAI, K.; PASCH, L.; KUZMICH, L.; CEDARS, M.; HUDDLESTON, H.; Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. **Fertil Steril**. 2014;101:1129–34.

QUINTERO, O.L.; AMADOR-PATARROYO, M.J.; MONTOYA-ORTIZ, G.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; ANAYA, J.M.; Autoimmune disease and gender: plausible mechanism for the female predominance of autoimmunity. **Journal of Autoimmunity**. 2011;38:109–119.

REIMAND, K.; TALJA, I.; METSKÜLA, K.; KADASTIK, U.; MATT, K.; UIBO, R.; Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. **J Reprod Immunol**. 2001; 51:167-76.

ROSENFELD, R.L.; Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 2007; 92(3):787-96.

ROSNER, W.; AUCHUS, R.J.; AZZIZ, R.; SLUSS, P.M.; RAFF, H.; Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. **J Clin Endocrinol Metab**. 2007;92:405-13.

Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group revised 2003 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. **Human Reprod**. 2004; 19:41-7.

ROVENSKY, J.; IMRICH, R.; LAZÚROVÁ, I.; PAYER, J.; Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. **Ann N Y Acad Sci**. 2010; 1193(1):1-9.

SAHIN, M.; DEMIRCIUGLU, D.; OGUZ, A.; TUZUN, D.; SARICA, M.A.; INANC, E.; GUL, K.; Does insulin resistance increase thyroid volume in patients with polycystic ovary syndrome? **Arch Endocrinol Metab**. 2017; 61(2):145-151.

SAXENA, P.; PRAKASH, A.; NIGAM, A.; MISHRA, A.; Polycystic ovarian syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal and metabolic assessment in relation to body mass index. **Indian J Endocr Metab**. 2012;16:996-9.

SCHMIDT, T.H.; KHANIJOW, K.; CEDARS, M.I.; HUDDLESTON, H.; PASCH, L.; WANG, E.; LEE, J.; ZANE, L.T.; SHINKAI, K.; Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. **JAMA Dermatol**. 2016;152(4):391-398.

SHEN, Y.; WANG, T.; ZHOU, C.; WANG, X.; DING, X.; TIAN, S.; LIU, Y.; PENG, G.; XUE, S.; ZHOU, J.; WANG, R.; MENG, X.; PEI, G.; BAI, Y.; LIU, Q.; LI, H.; ZHANG, J.; Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. **Acta Derm Venereol**. 2012;92(1):40-44.

SILFEN, M.E.; DENBURG, M.R.; MANIBO, A.M.; LOBO, A.R.; JAFFE, R.; FERIN, M.; Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. **J Clin Endocrinol Metab.** 2003; 88(10):4682-8.

SIRMANS, S.M.; PATE, K.A.; Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Epidemiol.** 2014; 6:1-13.

SPRITZER, P.M.; Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2014; 58(2):182-7.

SPRITZER, P.M.; BARONE, C.R.; OLIVEIRA, F.B.; Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. **Current Pharmaceutical Design.** 2016; 22:5603-5613.

STEIN, I.F.; LEVENTHAL, M.L.; Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am J Obstet Gynecol.** 1935;29:181-91

TEEDE, H.; DEEKS, A.; MORAN, L.; Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. **BMC Med.** 2010;8:41.

THANGARATINAM, S.; TAN, A.; KNOX, E.; KILBY, M.D.; FRANKLYN, J.; COOMARASAMY, A.; Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. **BMJ.** 2011; 342:d2616.

TOUBI, E.; SHOENFELD, Y.; The role of vitamin D in regulating immune responses. **Israel Medical Association Journal.** 2010; 12:174–175.

TRIKUDANATHAN, S.; Polycystic Ovarian Syndrome. **Med Clin North Am.** 2015; 99(1):221-35.

VELDHUIS, J.D.; CARLSON, M.L.; JOHNSON, M.L.; The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. **Proc Natl Acad Sci USA.** 1987;21:7686-90.

VEXIAU, P.; BASPEYRAS, M.; CHASPOUX, C.; FOIN, N.; ALLAERT, F.A.; ABRAMOVICI, Y.; Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism. **Ann Dermatol Venereol.** 2002; 129:174-8.

VIGITEL - VIGITEL Brasil 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf> Acessado em 19/05/2017.

VILLASECA, P.; HORMAZA, P.; CARDENAS, I.; OESTREICHER, E.; ARTEAGA, E.; Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes. **Eur J Contracept Reprod Health Care.** 2004; 9:155-165.

WEBBER, L.J.; STUBBS, S.; STARK, J.; TREW, G.H.; MARGARA, R.; HARDY, K.; FRANK, S.; Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. **Lancet.** 2003; 362(9389):1017-21.

WEHR, E.; PILZ, S.; SCHWEIGHOFER, N.; GIULIANI, A.; KOPERA, D.; PIEBER, T.R.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. **European Journal of Endocrinology.** 2009; 161:575–582.

WILD, R.A.; CARMINA, E.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by Androgen Excess and polycystic Ovary Syndrome Society. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95:2038-49.

WILD, R.A.; RIZZO, M.; CLIFTON, S.; CARMINA, E.; Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. **Fertil Steril.** 2011;95:1073-1079.e1-e11.

WITCHEL, S.F.; ARSLANIAN, S.; Ovarian responses do hCG stimulation: insulin resistance/hyperinsulinaemia vs. insulin deficiency. **Clinical Endocrinology.** 1999; 51(1):127-30.

XIN-ZHUAN, J.; YONG-MEI, W.; NA, Z., LI-NA, G.; XIU-LI, Z.; HUI, L.; LAN, W.; Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: A meta-analysis. **J Obstet Gynaecol Res.** 2015; 41(11):1791–1802.

YILDIZ, B.O.; BOLOUR, S.; WOODS, K.; MOORE, A.; AZZIZ, R.; Visually scoring hirsutism. **Hum Reprod Update**. 2010; 16(1):51-64.

YUN, J.H.; CHOI, J.W.; LEE, K.J.; SHIN, J.S.; BAEK, K.H.; The promoter - 1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome. **Reprod Biol Endocrinol**. 2011; 9:131.

ZAWADSKI, J.F.; DUNAIF, A.; Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. **Boston: Blackwell Scientific**. 1992;377-84.

ZHANG, H.Y.; GUO, C.X.; ZHU, F.F.; QU, P.P.; LIN, W.J.; XIONG, J.; Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. **Arch Gynecol Obstet**. 2013;287(3):525-531.

ZITTERMANN, A.; Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? **Br J Nutr**. 2003; 89:552-72.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



#### Universidade Federal de Pernambuco

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa Síndrome dos Ovários Policísticos e Autoimunidade Tireoidiana, que está sob a responsabilidade do pesquisador Marcos Oliveira Pires de Almeida, Rua José de Holanda, 510, Edifício San Geminiano, apto 1903A, Torre, Recife-PE, CEP 50710-140. Telefone (081) 988647919, e-mail [marcos\\_opa@yahoo.com.br](mailto:marcos_opa@yahoo.com.br) e está sob a orientação de Romualda Castro do Rêgo Barros. Telefone: (081) 99694-5555, e-mail [romycastro1@hotmail.com](mailto:romycastro1@hotmail.com).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A senhora está sendo convidada a participar um estudo que tem como objetivo avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e autoimunidade tireoidiana. Para isso, será necessário responder um questionário sobre sua condição de saúde, realizar coleta de exames laboratoriais e submeter-se a exames de ultrassonografia.

Serão colhidos 20 ml de sangue – aproximadamente 1 colher das de sopa – por punção de veia do braço. Uma vez optando em participar da pesquisa, será acompanhada até o final da realização dos exames, que levará em média 30 dias.

Poderá ser incluída no grupo dos casos se for portadora da doença ou no grupo dos controles se não tiver o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos., neste período serão realizados o estudo da análise corporal através da bioimpedância.

**RISCOS:** De acordo com a metodologia aplicada, o estudo proposto implicará em riscos mínimos, como por exemplo: demonstrar embarço ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e de antecedentes patológicos pessoais e familiares, ou ao se submeter ao exame físico e/ou de ultrassonografia. Também há possibilidade da voluntária sentir desconforto e eventual formação de hematoma no local da punção venosa. A fim de minimizar os riscos e desconfortos, todos os procedimentos serão realizados por profissionais qualificados. O questionário será aplicado em local reservado e de forma individual, bem como a realização da coleta de sangue, exame físico e exames de ultrassonografia, sendo permitida a presença de um acompanhante, em todas as etapas do processo, se a voluntária assim desejar.

**BENEFÍCIOS:** Como benefício, as pacientes do estudo terão acesso ao diagnóstico de possíveis patologias como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica entre outras. Todas receberão os resultados de todos os exames realizados. As pacientes portadoras de SOP serão acompanhadas e tratadas no ambulatório, bem como as voluntárias do grupo controle nas quais seja diagnosticada alguma doença.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço (acima informado, pelo período mínimo de 5 anos).

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelo pesquisador (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE 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.

---

(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 o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Síndrome dos Ovários Policísticos e Autoimunidade Tireoidiana, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador 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, assistência e/ou tratamento.

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Assinatura da participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B – ANAMNESE E EXAME FÍSICO**

PACIENTE: \_\_\_\_\_ SOP ( ) GRUPO COMPARAÇÃO ( )

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

TELEFONE: \_\_\_\_\_

GRAU DE ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

RENDA PESSOAL: \_\_\_\_\_

DADOS DA ANAMNESE:

ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLÓGICOS:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

MENARCA: \_\_\_\_\_

DATA DA ÚLTIMA MENSTRUAÇÃO: \_\_\_\_\_

GESTA: \_\_\_ PARA: \_\_\_ ABORTO: \_\_\_\_\_

PARTO PREMATURO? \_\_\_\_\_

DADOS DO EXAME FÍSICO:

PESO: \_\_\_\_\_ ALTURA: \_\_\_\_\_

ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: \_\_\_\_\_

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: \_\_\_\_\_

ACNE? \_\_\_\_\_

ALOPÉCIA? \_\_\_\_\_

HIRSUTISMO – ESCORE DE FERRIMAN-GALLWEY = \_\_\_\_\_

BUÇO ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

MENTO ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

TÓRAX ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

ABDOME SUPERIOR ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

ABDOME INFERIOR ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

BRAÇOS ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

COXAS ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

COSTAS - SUPERIOR ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

COSTAS - INFERIOR ( )0 ( )1 ( )2 ( )3 ( )4

**APÊNDICE C – EXAMES LABORATORIAIS**

PACIENTE: \_\_\_\_\_ SOP ( ) GRUPO COMPARAÇÃO ( )

RESULTADOS LABORATORIAIS:

Glicemia de Jejum: \_\_\_\_\_

TOTG: \_\_\_\_\_

Hemoglobina Glicada: \_\_\_\_\_

Colesterol Total: \_\_\_\_\_

Colesterol HDL: \_\_\_\_\_

Colesterol LDL: \_\_\_\_\_

Triglicerídeos: \_\_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_\_

T4 livre: \_\_\_\_\_

Anti-TPO: \_\_\_\_\_

Anti-Tireoglobulina: \_\_\_\_\_

25-OH-Vitamina D: \_\_\_\_\_

FSH: \_\_\_\_\_

LH: \_\_\_\_\_

Estradiol: \_\_\_\_\_

Progesterona: \_\_\_\_\_

Testosterona total: \_\_\_\_\_

SHBG: \_\_\_\_\_

Testosterona livre: \_\_\_\_\_

Androstenediona: \_\_\_\_\_

Sulfato de DHEA: \_\_\_\_\_

17-OH-Progesterona: \_\_\_\_\_

Prolactina: \_\_\_\_\_

Cortisol: \_\_\_\_\_

Insulina de Jejum: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE D – EXAMES DE IMAGEM**

PACIENTE: \_\_\_\_\_ SOP ( ) GRUPO COMPARAÇÃO ( )

DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS:

OVÁRIOS:

DIREITO: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm Volume: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

---

ESQUERDO: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm Volume: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

---

Outras informações:

---



---

TIREOIDE:

LOBO DIREITO: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm Volume: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

---

LOBO ESQUERDO: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm Volume: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

---

ISTMO: \_\_\_\_\_ cm Volume Total da Glândula: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

Outras informações:

---



---



---

## APÊNDICE E – ARTIGO ORIGINAL

### ASSOCIAÇÃO ENTRE AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome dos ovários policísticos é uma doença complexa devido a heterogeneidade de suas manifestações. Apresenta alterações hormonais e metabólicas, como o predomínio relativo do estrogênio sobre a progesterona, obesidade e resistência à insulina que poderiam favorecer o aparecimento de doenças autoimunes como a tireoidite. Pesquisas recentes tentam demonstrar a associação entre essas condições, ainda com resultados conflitantes. O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e a positividade dos anticorpos antitireoidianos. **Método:** Estudo transversal analítico com grupo de comparação. O grupo de portadoras da SOP (72 pacientes), diagnosticadas pelos critérios de *Rotterdam*, e o grupo sem a doença (69 pacientes). **Resultados:** A presença do Anti-TPO foi mais frequente no grupo de portadoras de SOP em comparação com as do grupo sem a doença, 31,9% x 8,7% respectivamente ( $p < 0,0001$ ). No grupo com SOP também foi observado maior frequência de Anti-Tg, 19,6% x 5,8% ( $p = 0,013$ ), da hipoecogenicidade à ultrassonografia do parênquima tireoidiano, 43,1% x 14,5% ( $p < 0,0001$ ) e do diagnóstico de tireoidite autoimune, 37,5% x 10,1% ( $p < 0,0001$ ). Na análise dos subgrupos de mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos e negativos, foi observado que o grupo com autoimunidade tireoidiana apresentou maiores níveis de TSH (3,7 x 2,2  $\mu\text{UI/mL}$ ) e estradiol (86,5 x 62,6  $\text{pg/mL}$ ), bem como menores níveis de 25-OH-vitamina D (25,7 x 31,0  $\text{ng/mL}$ ). **Conclusão:** Foi encontrada maior frequência de anticorpos antitireoidianos positivos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

**Palavras-chave:** síndrome dos ovários policísticos; autoimunidade; anti-TPO; anti-tireoglobulina.

#### INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a doença endócrina mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com uma prevalência que varia de 3% a 15% de acordo com o critério diagnóstico utilizado e a região geográfica (1,2). Foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal, em 1935 (3), quando observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. A SOP se caracteriza por ausência de ciclos ovulatórios ou presença destes de forma irregular e infrequente, graus variados de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, podendo cursar com ovários de aspecto policístico à ultrassonografia (4). Pacientes com SOP tem risco aumentado para obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares e alguns cânceres como mama, endométrio e ovário (5).

A patogenia da SOP ainda não foi totalmente esclarecida, considera-se que envolva fatores tanto genéticos quanto ambientais (6). Vários fatores estão envolvidos como alterações na pulsatilidade da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio luteinizante (LH), anormalidades da esteroidogênese ovariana e ação da hiperinsulinemia, que estimula a síntese de andrógenos, além de fatores ambientais como atividade física e dieta (7,8).

Os hormônios sexuais exercem influência na regulação do sistema imune; cerca de 5% da população tem doença autoimune e 78% destes pacientes são mulheres (9). Ao longo do ciclo menstrual normal, observa-se os níveis mais baixos de estrogênio durante a menstruação e a fase lútea, e níveis mais altos durante a fase ovulatória, que levam a uma mudança na mediação da imunidade que passa dos linfócitos Th1 para os Th2, com tendência pró-inflamatória (10,11). A interleucina 6 (IL-6), citocina dos linfócitos Th2, se correlaciona negativamente com os níveis de progesterona, assim, a IL-6 apresenta seus níveis mais altos na fase folicular e mais baixos na fase lútea do ciclo normal (12). Já os andrógenos reduzem a atividade do sistema imune, aumentando a ação das células T supressoras, e aumentando a resposta dos linfócitos Th1 com ativação de linfócitos CD8+ (9).

Existe a hipótese de que autoanticorpos funcionais estimulariam os ovários, tendo como consequência recrutamento aumentado de folículos e hiperfunção destes, de modo semelhante ao que acontece na doença de Graves (13). Alguns estudos tem mostrado associação da SOP com autoimunidade não específica (14,15) e a presença de autoimunidade específica também tem sido pesquisada em pacientes com SOP, com resultados inconclusivos, no entanto uma das associações mais frequentemente encontradas é a SOP com a tireoidite autoimune (TAI) (16).

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de autoimunidade tireoidiana e de Tireoidite Autoimune numa amostra de mulheres com SOP. Adicionalmente comparamos as características hormonais dos grupos de portadoras de SOP com e sem autoimunidade tireoidiana.

## **MÉTODO**

Este foi um estudo de corte transversal analítico, com grupo de comparação, realizado no ambulatório de endocrinologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (UPAE) de Limoeiro, Pernambuco (PE), no período de outubro de 2015 a maio de 2016. Mulheres com idade entre 18 e 36 anos foram incluídas e divididas em dois grupos: Grupo

SOP: mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e Grupo Não-SOP: mulheres que procuraram o ambulatório para avaliação clínica para realização de *check up*.

O Diagnóstico de SOP foi baseado nos critérios de Rotterdam (17), que se caracteriza pela presença de pelo menos dois dos três achados seguintes: presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, anovulação e/ou oligomenorreia e ovários policísticos na ultrassonografia, sendo excluídos os diagnósticos de hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal de início tardio, tumores produtores de andrógenos e síndrome de Cushing. As mulheres do Grupo Não-SOP tinham ciclos menstruais regulares, entre 26 e 30 dias e não apresentavam hiperandrogenismo clínico ou laboratorial. Foram excluídas as pacientes sabidamente portadoras de doença autoimune, doença hepática, insuficiência renal, em uso de medicação anticoncepcional hormonal, corticosteroides e/ou metformina. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra foi por conveniência e consecutiva. O tamanho foi baseado na prevalência de anticorpos anti-TPO e anti-Tg em mulheres com e sem SOP. Considerando a diferença entre as prevalências relatadas por Janssen *et al.* (18), de 26,9% nas mulheres com SOP e 8,3% nas mulheres sem a doença, um nível de significância de 5% e um poder de teste de 80%, o tamanho da amostra foi calculado em 134 indivíduos, sendo 67 mulheres com SOP e 67 sem a doença para o grupo Não-SOP.

A autoimunidade tireoidiana é definida pela presença de anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e/ou anti-tireoglobulina (anti-Tg) no plasma do indivíduo. Já a tireoidite autoimune é definida quando dois dos achados seguintes estiverem presentes: autoimunidade tireoidiana, presença de hipoeogenicidade à ultrassonografia de tireoide e níveis de TSH acima do considerado normal ( $>5,0 \mu\text{UI/mL}$ ) (19).

Nas mulheres do grupo Não-SOP e nas pacientes com SOP e ciclos menstruais regulares, as coletas basais de sangue foram realizadas até o 5º dia após o início da menstruação. Nas pacientes com SOP e irregularidade menstrual, foram realizadas aleatoriamente. Em todas as coletas basais, uma amostra foi separada para dosagem de progesterona, que também foi colhida em fase pós-ovulatória das mulheres com ciclos menstruais regulares (20º ao 25º dia do ciclo menstrual). As coletas basais e os testes hormonais foram realizados às 08:00 horas, após jejum de 12 horas. Exceto para dosagem de glicose, realizada até 30 minutos após a coleta, todas as amostras de sangue foram centrifugadas, sendo o soro ou plasma conservado a  $-20^\circ\text{C}$  até a realização do ensaio e dosados pelo equipamento Modular PP – Roche/Hitachi com insumos da *Roche Diagnostics*.

O Hirsutismo foi avaliado de acordo com o escore de Ferriman-Gallwey, onde é graduada a quantidade de pelos de 1 a 4, em nove áreas do corpo, e a soma dos valores  $\geq 8$  é indicativa de hirsutismo (20).

Idade, padrão menstrual, índice de Ferriman-Gallwey, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), peso, altura e índice de massa corpórea (IMC) foram avaliados para caracterização da amostra. Foram avaliados hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4L), anti-tireoperoxidase (anti-TPO) (positivo quando maior que 35,0 UI/mL) e anti-tireoglobulina (anti-TG) (positivo quando maior que 115,0 UI/mL), insulina de jejum (IJ), hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol (E2), progesterona (PROG) e 25-hidroxi-vitamina D (25OHD), mensurados por eletroquimioluminescência. Glicemia de jejum (GJ) foi dosada pelo método teste ultravioleta enzimático com hexoquinase; hemoglobina glicada (HbA1c): determinada por HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance), o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) foi realizado através da dosagem da glicemia após 120 minutos da ingestão de solução oral contendo 75 g de glicose anidra, considerando valores acima de 140 mg/dL para diagnóstico de pré-diabetes e valores acima de 200 mg/dL para valores de diabetes (21), e calculado o HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), através da fórmula  $GJ \text{ (mmol/L)} \times IJ \text{ (}\mu\text{UI/mL)} / 22,5$ , considerando o valor acima de 2,71 como sugestivo de resistência à insulina (22).

Ultrassonografia dos ovários, pélvica ou endovaginal, realizada com transdutor setorial de 3,5 e 6,5 mHz, respectivamente. Foram avaliados o volume e as características dos folículos ovarianos, definindo ovário policístico pela presença de 12 ou mais folículos, com diâmetro variando entre 2 e 9 mm e/ou volume ovariano superior a 10mL. Ultrassonografia da tireoide, foi realizada com transdutor de 7,5 a 12,0 mHz, tendo sido avaliadas textura e ecogenicidade do parênquima, considerada heterogênea quando menos ecogênica que a musculatura do pescoço, bem como o volume total da glândula. Em ambos os exames foi utilizando aparelho *Phillips*.

As variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão enquanto as variáveis qualitativas por frequências absolutas e relativas. Foi utilizado o teste *t-student* para análise das variáveis quantitativas e o teste Qui-quadrado para as variáveis qualitativas. Os softwares *R-project* versão 2.13.1 e *SPSS 19 for Windows* foram utilizados para análise estatística, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Neste estudo, as primeiras 155 mulheres elegíveis foram convidadas a participar da pesquisa; foram incluídas: 75 pacientes portadoras de SOP (Grupo SOP) e 74 pacientes sem a doença (Grupo Não-SOP), seis pacientes recusaram a participar. Foram excluídas três pacientes do grupo SOP e quatro do grupo Não-SOP, por não terem comparecido a data agendada para realização dos exames de ultrassonografia, e uma do Grupo Não-SOP devido ao diagnóstico de gravidez. Participaram efetivamente do estudo, 141 mulheres, 72 do Grupo SOP e 69 do Grupo Não-SOP.

O Grupo SOP teve média de idade  $26,4 \pm 5,2$  anos enquanto o Grupo Não-SOP teve média de idade de  $26,8 \pm 5,1$  anos ( $p = 0,683$ ). Das participantes do grupo SOP, 86,1% (62/72 mulheres) tinham hirsutismo, com escore de Ferriman-Gallwey  $\geq 8$ ; 77,8% (56/72 mulheres) apresentavam oligo ou amenorreia, e 87,5% (63/72 mulheres) preencheram critérios para ovários policísticos à ultrassonografia. As pacientes do Grupo Não-SOP não apresentaram hirsutismo nem outra característica clínica de hiperandrogenismo e todas referiram ciclos menstruais regulares. Foi encontrado uma média de pressão arterial sistólica (PAS) maior no Grupo SOP  $114,3 \pm 11,8$  mmHg comparada ao Grupo Não-SOP  $108,9 \pm 11,5$  mmHg ( $p = 0,008$ ) o mesmo ocorrendo com a média da pressão arterial diastólica (PAD)  $73,6 \pm 7,2$  mmHg x  $70,7 \pm 6,7$  mmHg ( $p = 0,015$ ).

Não houve diferença significativa nos achados antropométricos entre os grupos, como descrito na Tabela 1.

Na avaliação hormonal, houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de TSH, LH, estradiol, testosterona total, testosterona livre e insulina de jejum que foram mais elevados no Grupo SOP em comparação ao grupo Não-SOP enquanto os valores de progesterona foram mais baixos no Grupo SOP (Tabela 2).

Tabela 1. Características Clínicas.

	Grupos (Média±DP)		p-valor
	SOP	Não-SOP	
Idade	$26,4 \pm 5,2$	$26,8 \pm 5,1$	0,683
Peso	$72,7 \pm 15,5$	$71,8 \pm 14,5$	0,727
Altura	$1,58 \pm 0,06$	$1,59 \pm 0,06$	0,699
IMC	$28,8 \pm 5,9$	$28,4 \pm 5,6$	0,642
PAS	$114,3 \pm 11,8$	$108,9 \pm 11,5$	0,008*
PAD	$73,6 \pm 7,2$	$70,7 \pm 6,7$	0,015*

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 2. Dosagens hormonais

	<b>Grupos (Média±DP)</b>		<b>p-valor</b>
	<b>SOP</b>	<b>Não-SOP</b>	
FSH	5,0±1,9	4,6±1,24	0,166
LH	9,5±4,3	4,8±1,2	<0,0001*
E2	86,5±29,5	62,6±16,2	<0,0001*
PROG	1,2±1,2	5,1±0,9	<0,0001*
TESTO-T	49,1±27,2	32,9±8,2	<0,0001*
TESTO-L	0,8±0,8	0,2±0,1	<0,0001*
IJ	12,4±7,7	6,9±2,0	<0,0001*
TSH	2,8±1,7	1,7±0,9	<0,0001*
T4L	1,1±0,2	1,1±0,2	0,261
25OHD	29,0±4,5	30,0±3,9	0,190

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; PROG: progesterona; TESTO-T: testosterona total; TESTO-L: testosterona livre; INS: insulina de jejum; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: levotiroxina livre; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

A prevalência de anti-TPO foi de 31,9% (23/72 mulheres) no Grupo SOP e 8,7% (6/69 mulheres) no Grupo Não-SOP ( $p < 0,0001$ ); enquanto a prevalência de anti-TG foi de 19,4% (14/72 mulheres) no Grupo SOP e 5,8% (4/69 mulheres) no Grupo Não-SOP ( $p = 0,013$ ). A presença de hipocogenicidade da tireoide à ultrassonografia foi detectada em 43,1% (31/72 mulheres) no Grupo SOP e 14,5% (10/69 mulheres) no Grupo Não-SOP ( $p < 0,0001$ ). O diagnóstico de tireoidite autoimune esteve presente em 37,5% (27/72 mulheres) no Grupo SOP e 10,1% (7/69 mulheres) no Grupo Não-SOP ( $p < 0,0001$ ).

Quando realizada a comparação entre o grupos de pacientes portadoras de SOP com anticorpos tireoidianos positivos com o grupo com SOP mas com anticorpos tireoidianos negativos, não houve diferença significativa nas medidas antropométricas nem nas características clínicas entre os dois grupos.

Tabela 3. Dosagens hormonais das mulheres do grupo com SOP, com e sem positividade para os anticorpos antitireoidianos.

	<b>SOP (Média±DP)</b>		<b>p-valor</b>
	<b>Anticorpo+(27)</b>	<b>Anticorpo-(45)</b>	
FSH	4,7±1,8	5,1±1,9	0,312
LH	10,0±5,0	9,2±3,9	0,446
E2	96,1±27,9	80,8±29,4	0,033*
PROG	1,3±1,3	1,2±1,2	0,821
TESTO-T	45,8±22,3	51,0±29,8	0,439
TESTO-L	0,8±0,6	0,9±0,9	0,542
IJ	11,5±8,0	12,9±7,5	0,443
TSH	3,7±2,1	2,2±1,2	<0,0001*
T4L	1,1±0,2	1,0±0,2	0,139
25OHD	25,7±2,8	31,0±4,1	<0,0001*

Legenda: Teste *t-Student*; \* diferença significativa -  $p < 0,05$ ; DP: desvio padrão; SOP: síndrome dos ovários policísticos; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; PROG: progesterona; TESTO-T: testosterona total; TESTO-L: testosterona livre; INS: insulina de jejum; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: levotiroxina livre; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

Já na avaliação hormonal foi encontrado níveis mais elevados de estradiol e de TSH no grupo de mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos, bem como menores níveis de vitamina D. Valores abaixo de 30 ng/mL da 25-hidroxivitamina D foram observados em 26 (96,3%) mulheres com anticorpos positivos e em 17 (37,8%) pacientes com anticorpos negativos ( $p < 0,0001$ ).

TSH acima do valor da normalidade foi observado em sete (25,9%) mulheres com anticorpos positivos, e em três (6,7%) pacientes sem positividade para os anticorpos tireoidianos ( $p = 0,022$ ). O diagnóstico de tireoidite autoimune foi feito em 26 (96,3%) das pacientes com anticorpos positivos e em uma (2,2%) das mulheres com anticorpos negativos ( $p < 0,0001$ ).

Progesterona acima de 3,3 ng/mL foi encontrada em seis (22,2%) pacientes com SOP e autoimunidade tireoidiana e em oito (17,8%) mulheres com SOP e sem autoimunidade tireoidiana obtiveram resultado semelhante ( $p = 0,645$ ).

Elevação de testosterona acima da normalidade (maior que 50 ng/dL) foi encontrada em 11 (40,7%) mulheres do grupo com anticorpos positivos e em 18 (40,0%) pacientes com anticorpos negativos ( $p = 0,217$ ).

Hiperinsulinemia foi observada em três (11,1%) mulheres com autoimunidade tireoidiana e em quatro (8,9%) pacientes sem autoimunidade tireoidiana ( $p = 0,758$ ). Não houve diferença na média do valor do HOMA-IR entre os grupos com e sem positividade para os anticorpos, o primeiro grupo apresentou média de  $2,4 \pm 1,6$  enquanto o segundo grupo obteve média de  $2,7 \pm 1,7$  ( $p = 0,373$ ). Valores de HOMA-IR acima de 2,7 foram encontrados em quatro (14,8%) das mulheres com anticorpo positivo e em 18 (40,0%) pacientes com anticorpos negativos ( $p = 0,025$ ).

## **DISCUSSÃO**

No presente estudo nós demonstramos que pacientes com SOP tem maior presença de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e anti-Tg), hipoecogenicidade tireoidiana à ultrassonografia bem como valores mais elevados de TSH quando comparados a um grupo de

mulheres com SOP ou Não-SOP. Verificou-se também que no grupo com SOP, a prevalência de tireoidite autoimune (TAI) é maior que no grupo Não-SOP.

Alguns estudos avaliaram a presença de anticorpos específicos para tireoide em mulheres com SOP. Estes trabalhos mostram resultados conflitantes, alguns com maior frequência de positividade para esses anticorpos no grupo com SOP (18, 23, 24), ou com frequências similares aos do grupo sem a doença (25-29).

Anti-TPO positivo foi encontrado em 31,9% das pacientes com SOP e em 8,7% das pacientes do grupo sem a doença; já o anti-Tg foi positivo em 19,4% do grupo com SOP e em 5,8% do grupo Não-SOP; resultados semelhantes aos encontrados por Janssen *et al.* (18) que encontrou a positividade para anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e/ou anti-Tg) em 26,9% do grupo de mulheres com SOP enquanto apenas 8,3% das mulheres do grupo sem a doença apresentaram positividade para estes anticorpos. Entretanto, no trabalho brasileiro, de Novais *et al.* (26) não foi demonstrado diferença entre os grupos, onde o anti-TPO foi positivo em 10,8% das pacientes com SOP em 6,2% das mulheres sem a doença; já o anti-Tg foi positivo em 9,2% e 7,7% nos mesmos grupos respectivamente.

O diagnóstico de TAI foi feito em 37,5% das pacientes com SOP enquanto que no grupo Não-SOP, 10,1% das mulheres tiveram esse diagnóstico. Os achados deste estudo reforçam a possibilidade de autoimunidade associada a SOP, também demonstrada por Janssen *et al.* (18) e Garelli *et al.* (30). Apesar da ausência de diferença na positividade de anticorpos, o estudo de Novais *et al.* (26) identificou o diagnóstico mais frequente de TAI nas mulheres com SOP.

As mulheres portadoras de SOP, no nosso estudo, apresentaram níveis mais altos de estradiol e de testosterona, bem como níveis mais baixos de progesterona que as pacientes do grupo controle. Quando comparamos o grupo de mulheres portadoras de SOP com anticorpos tireoidianos positivos ao grupo com SOP com anticorpos tireoidianos negativos, não foi verificada diferença nos níveis de testosterona e progesterona, mas a média do estradiol foi maior no grupo com anticorpos positivos quando comparada ao grupo com anticorpos negativos (anticorpo + =96,1±27,9 pg/mL vs. Anticorpos - =80,8±29,4 pg/mL ; p=0,03). Esta diferença quanto a positividade dos anticorpos antitireoidianos não foi observada em outros estudos (18,30).

A vitamina D tem sido considerada como benéfica para o sistema imune, bem como protetora para doenças autoimunes (31). Variações genéticas associadas com baixos de vitamina D ou com modificações no seu receptor podem ter um papel em doenças autoimunes, bem como sua deficiência já foi associada à gravidade de doença tireoidiana

autoimune (32). A vitamina D parece diminuir a função das células T reguladoras levando a uma tolerância imune (33). No presente estudo, apesar de não ter havido diferença nos níveis de vitamina D entre o grupo com SOP e o grupo Não-SOP, quando analisadas separadamente, observou-se que as mulheres com SOP e positividade para os anticorpos antitireoidianos apresentaram menores níveis de vitamina D ( $25,7 \pm 2,8$  ng/mL) em comparação com as pacientes com anticorpos antitireoidianos negativos ( $31,0 \pm 4,1$  ng/mL).

Obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia, devido a suas consequências de inflamação crônica, foram associadas à doenças reumáticas, o que pode sugerir uma relação com a autoimunidade (34). Em mulheres com SOP foi demonstrado associação de deficiência de vitamina D e síndrome metabólica (35). Neste estudo, os valores de HOMA-IR indicativos de resistência à insulina encontrados nas mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos não sugerem associação entre a resistência à insulina e a autoimunidade tireoidiana, ao contrário dos achados de Novais *et al.* (26). Não foi observado diferença nas variáveis metabólicas e antropométricas nos subgrupos de mulheres com SOP e anticorpos antitireoidianos positivos quando comparadas às com SOP e com anticorpos negativos.

Uma das limitações deste estudo foi o viés recordatório em relação a da data da última menstruação referida pelas pacientes; para minimizar o viés do observador, todas as pacientes foram examinadas pelo mesmo pesquisador e todos os exames ultrassonográficos foram feitos pelo menos médico radiologista.

Os achados deste estudo sugerem que há uma associação entre SOP e autoimunidade tireoidiana. O estradiol, elevado na SOP, e não contrabalançado pela progesterona, geralmente reduzida nesta condição, poderia influenciar positivamente o aparecimento de autoimunidade. Outro fator com possível influência sobre o aparecimento da autoimunidade nessas mulheres seria a hipovitaminose D. Assim seria importante que as pacientes portadoras de SOP realizassem investigação de função e autoimunidade tireoidiana, diante da possível associação o que poderia levar a uma piora da morbidade da doença. Mais estudos se fazem necessários para chegar a um melhor entendimento da associação entre SOP e autoimunidade tireoidiana.

## REFERÊNCIAS

1. Macklon NS. Polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2011;d6407

2. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015; 36(5):487–525.
3. Stein IF, LEventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91
4. Maccartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016; 375(14):1398-1399
5. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4565-92.
6. Carmina E. Genetic and environmental aspects of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:1151-9.
7. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012; 119:263-9.
8. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):16-24.
9. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanism for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity.* 2011;38:109–119.
10. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *Journal of Autoimmunity.* 2012; 38:282-291.
11. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11:460-4.
12. Gaberscek S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(1):9-21.
13. Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun Rev.* 2007;7:42-45.
14. Reimand K, Talja I, Metsküla K, Kadastik U, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2001; 51:167-76.
15. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baum-Uehiner K, Tempfer C, Helfer, L.; Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93:2291-2294.

16. Danfeng D, Xuelian L. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(10):880-889.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Human Reprod*. 2004; 19:41-7.
18. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:363-9.
19. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
20. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(2):97-107.
21. American Diabetes Association - ADA – Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1):S11-24.
22. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado, LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:281–7.
23. Al-Saab R, Haddad S. Detection of Thyroid Autoimmunity Markers in Euthyroid Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study From Syria. *Int J Endocrinol Metab*. 12(3):1-5.
24. Arduc A, Dogan BA, Bilmez S, Nasiroglu NI, Tuna MM, Isik S, Berker D, Guler S. High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? *Endocr Res*. 2015;40(4):204-210.
25. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285:853–856.
26. Novais JSM, Benetti-Pinto CL, Garmes HM, Jales RM, Juliato CRT. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jan;31(1):48-51.
27. Petrikova J, Lazurova I, Dravecka I, Vrbikova J, Kozakova D, Figueroa J, Vaczy Z, Rosocha J. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(2):302-306.
28. Calvar CE, Bengolea SV, Deutsch SI, Hermes R, Ramos G, Loyato M. Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliúístico. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(4):213-7.

29. Sahin M, Demircioglu D, Oguz A, Tuzun D, Sarica MA, Inanc E, Gul K. Does insulin resistance increase thyroid volume in patients with polycystic ovary syndrome? *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61(2):145-151.
30. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, Betterle C. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):248-51.
31. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews.* 2013; 12:976–989.
32. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, Szekanecz Z, Langevitz P, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology.* 2011; 8:243–247.
33. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Israel Medical Association Journal.* 2010; 12:174–175.
34. Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica (Cairo).* 2016:1-8.
35. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 161:575–582.

## ANEXOS

## ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



## CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador Marcos Oliveira Pires de Almeida, a desenvolver o seu projeto de pesquisa Síndrome dos Ovários Policísticos e Autoimunidade Tireoidiana, que está sob a orientação da Profa. Dra Romualda Castro do Rêgo Barros cujo objetivo é analisar a associação da síndrome dos ovários policísticos com anticorpos tireoidianos, nesta Unidade.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados o pesquisador deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

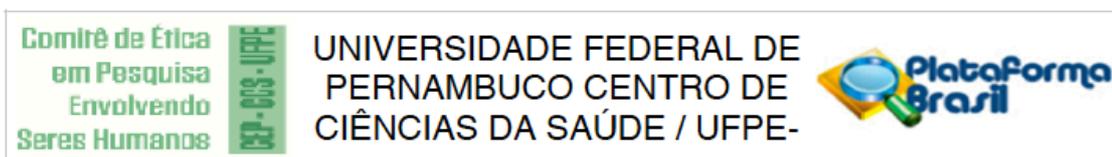
Limoeiro-PE, em 02/09/2015.

Dr. Alexandre Cunha  
CRM/PE nº 14.310  
Diretor Técnico UPAE Limoeiro

Alexandre Cunha

Diretor Medico

## ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Síndrome dos ovários policísticos e autoimunidade tireoidiana.

**Pesquisador:** Marcos Oliveira Pires de Almeida

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 49005115.1.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.279.832

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação do mestrando Marcos Oliveira Pires de Almeida, aluno do Programa de pós-graduação do CCS-UFPE, sob a orientação da Profª Romualda Castro do Rego Barros. É um estudo de coorte corte transversal no qual serão utilizados dois grupos de mulheres: um grupo de portadoras da Síndrome do Ovário Policístico(67) e outro de não portadoras(67), totalizando 134 pessoas.

A amostra será por conveniência e as pacientes atendidas no ambulatório de endocrinologia da Unidade Pernambucana de Atendimento Especializado (UPAE) de Limoeiro-PE serão selecionadas consecutivamente por critério cronológico de chegada ao ambulatório. Este ambulatório é referência no estado para pacientes dos municípios que compreendem a segunda Gerência Regional de Saúde (GERES). As elegíveis, serão convidadas a participar do estudo e após assinatura do TCLE serão submetidas a um questionário composto por dados demográficos, socioeconômicos, antropométricos, antecedentes patológicos pessoais e familiares seguido de coleta de sangue por punção venosa, após jejum de 12 horas, para avaliação de dosagens hormonais e de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg), além das dosagens bioquímicas usuais. Posteriormente, as pacientes serão agendadas para realização de estudo ultrassonográfico da tireoide e ovários por via pélvica ou endovaginal. Os dados coletados serão submetidos à análise estatística. O diagnóstico será feito utilizando o critério de

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

**Bairro:** Cidade Universitária

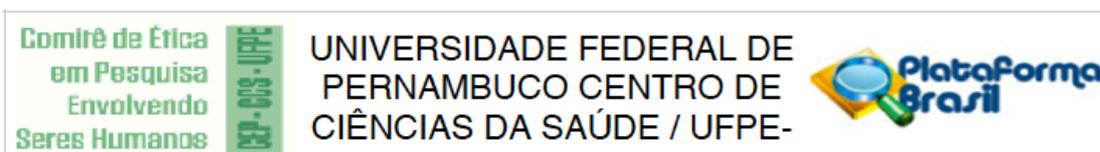
**CEP:** 50.740-600

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2126-8588

**E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.279.832

Rotterdam, que se caracteriza pela presença de pelo menos dois dos três critérios seguintes: presença de hiperandrogenismo clínico hirsutismo, acne ou alopecia androgênica) ou bioquímico (elevação sérica da testosterona total, livre ou biodisponível), anovulação e/ou oligomenorria e achado de ovários policísticos na ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou um volume ovariano maior que 10 mL, sem um cisto ou folículo dominante em ambos os ovários).

Critério de Inclusão:

- Idade entre 18 e 36 anos;• Diagnóstico de SOP estabelecido pelos critérios de Rotterdam;
- Estar devidamente cadastrado no ambulatório de endocrinologia da UPAE de Limoeiro-PE.

Critério de Exclusão:

- Pacientes sabidamente portadoras de doença autoimune, doença hepática ou insuficiência renal;
- Pacientes em uso de medicação anticoncepcional hormonal oral e/ou metform

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Analisar a associação entre síndrome dos ovários policísticos e os anticorpos antitireoidianos.

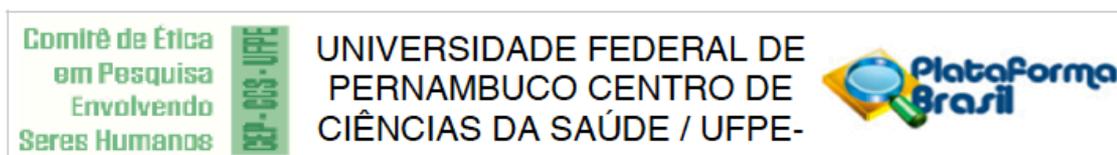
Objetivo Secundário:

- Descrever a prevalência de anticorpos antitireoidianos positivos e de tireoidite em mulheres com e sem SOP;
- Avaliar a presença de hiperestrogenismo e hiperandrogenismo nas pacientes com SOP e autoimunidade tireoidiana;
- Verificar a prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres com e sem SOP;
- Verificar a associação entre os fatores de risco de doença cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, obesidade, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes mellitus e dislipidemia) e a elevação dos anticorpos antitireoidianos.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos : De acordo com o pesquisador o estudo poderá causar riscos mínimos, como por exemplo: embarço ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e de antecedentes patológicos pessoais e familiares, ou ao se submeter ao exame físico e/ou de ultrassonografia. Também há possibilidade da voluntária sentir desconforto e eventual formação de hematoma no local da punção venosa. A fim de minimizar os riscos e desconfortos, todos os procedimentos serão realizados por profissionais qualificados. O questionário será aplicado em local reservado e

Endereço: Av. da Engenharia s/n° - 1° andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.279.832

de forma individual, bem como a realização da coleta de sangue, exame físico e exames de ultrassonografia, sendo permitida a presença de um acompanhante, em todas as etapas do processo, se a voluntária assim desejar. Benefícios: Como benefício, as pacientes do estudo terão acesso ao diagnóstico de possíveis patologias como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica entre outras. Todas receberão os resultados de todos os exames realizados. As pacientes portadoras de SOP serão acompanhadas e tratadas no ambulatório, bem como as voluntárias do grupo controle nas quais seja diagnosticada alguma doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa bem escrita do ponto de vista metodológico e estrutural, e quanto ao mérito certamente trará contribuições importantes ao conhecimento científico nesta área. O pesquisador compromete-se a coletar os dados somente após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP, que o cronograma proposto será cumprido e que os custos serão assumidos por ele.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou todos os termos exigidos pela Res. 466/2012

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

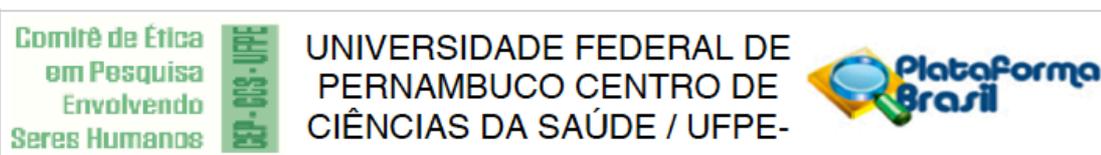
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.279.832

desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_586639.pdf	08/10/2015 22:10:24		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.docx	08/10/2015 22:10:02	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Corrigido.docx	08/10/2015 21:58:21	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Romualda_Castro_do_Rego_Barros.pdf	08/09/2015 20:32:12	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Marcos_Oliveira_Pires_de_Almeida.pdf	08/09/2015 20:31:10	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_projeto_Marcos_Almeida.pdf	08/09/2015 20:28:36	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoSOPeAITireoidianaMarcosAlmeida.docx	08/09/2015 20:26:12	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_projeto_Marcos_Almeida.pdf	08/09/2015 20:24:51	Marcos Oliveira Pires de Almeida	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

<b>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos</b>	<b>CEP - CCS - UFPE</b>	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</b>	
---	-------------------------	---	---

Continuação do Parecer: 1.279.832

RECIFE, 14 de Outubro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Gisele Cristina Sena da Silva Pinho**  
**(Coordenador)**

<b>Endereço:</b> Av. da Engenharia s/n° - 1° andar, sala 4, Prédio do CCS
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária <b>CEP:</b> 50.740-600
<b>UF:</b> PE <b>Município:</b> RECIFE
<b>Telefone:</b> (81)2126-8588 <b>E-mail:</b> cepccs@ufpe.br